

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки
Harvoni 45 mg/200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg ледипасвир (ledipasvir) и 400 mg софосбувир (sofosbuvir).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 157 mg лактоза (като монохидрат) и 47 микрограма сънсет жълто FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg ледипасвир (ledipasvir) и 200 mg софосбувир (sofosbuvir).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 78 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки

Оранжева филмирана таблетка с форма на диамант, с размери приблизително 19 mm x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „7985“ от другата.

Harvoni 45 mg/200 mg филмирани таблетки

Бяла филмирана таблетка с форма на капсула, с размери приблизително 14 mm x 7 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „HRV“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Harvoni е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За специфичната активност в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (HCV) вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Harvoni трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на пациенти с СНС.

Дозировка

Препоръчителната доза на Harvoni при възрастни е 90 mg/400 mg един път дневно, със или без храна (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза на Harvoni при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече е въз основа на теглото (както е посочено в таблица 2) и може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

За лечение на хронична инфекция с HCV при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече, които се затрудняват да поглъщат филмирани таблетки, Harvoni се предлага под формата на гранули. Вижте Кратката характеристика на продукта Harvoni 33,75 mg/150 mg или 45 mg/200 mg гранули.

Таблица 1: Препоръчителна продължителност на лечението с Harvoni и препоръчителната употреба на комбинирана терапия с рибавирин за определени подгрупи

Популация пациенти (включително пациенти с коинфекция с HIV)	Лечение и продължителност
<i>Възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече^a с СНС генотип 1, 4, 5 или 6</i>	
Пациенти без цироза	Harvoni за 12 седмици. - Еwentуално Harvoni за 8 седмици при нелекувани преди това пациенти, инфектирани с генотип 1 (вж. точка 5.1, проучване ION-3).
Пациенти с компенсирана цироза	Harvoni + рибавирин ^{б, в} за 12 седмици или Harvoni (без рибавирин) за 24 седмици. - Еwentуално Harvoni (без рибавирин) за 12 седмици при пациенти, за които се смята, че са с нисък риск от клинична прогресия на заболяването и които имат опции за последващо повторно лечение (вж. точка 4.4).
Пациенти, които са след чернодробна трансплантация без цироза или с компенсирана цироза	Harvoni + рибавирин ^{б, в} за 12 седмици (вж. точка 5.1). - Еwentуално Harvoni (без рибавирин) за 12 седмици (при пациенти без цироза) или 24 седмици (при пациенти с цироза), при пациенти, които са неподходящи за, или имат непоносимост към рибавирин.
Пациенти с декомпенсирана цироза независимо от статуса на трансплантация	Harvoni + рибавирин ^г за 12 седмици (вж. точка 5.1) - Еwentуално Harvoni (без рибавирин) за 24 седмици при пациенти, които са подходящи за, или имат непоносимост към рибавирин.
<i>Възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече^a с СНС генотип 3</i>	
Пациенти с компенсирана цироза и/или с неуспешна предходна терапия	Harvoni + рибавирин ^б за 24 седмици (вж. точки 4.4 и 5.1).

а Вижте Таблица 2 относно препоръките за дозирането на Harvoni въз основа на теглото за педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече.

б Възрастни: рибавирин въз основа на теглото (< 75 kg = 1 000 mg и ≥ 75 kg = 1 200 mg), приложен перорално в два отделни приема с храна.

в Педиатрични пациенти: за препоръките относно дозирането на рибавирин вижте таблица 4 по-долу.

г За препоръките относно дозирането на рибавирин при възрастни пациенти с декомпенсирана цироза, вижте Таблица 3 по-долу.

Таблица 2: Дозирание при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече, използващи Narvonі таблетки*

Телесно тегло (kg)	Дозирание на Narvonі таблетки	Дневна доза на ледипасвир/софосбувир
≥ 35	една 90 mg/400 mg таблетка веднъж дневно или две 45 mg/200 mg таблетки веднъж дневно	90 mg/400 mg/ден
от 17 до < 35	една 45 mg/200 mg таблетка веднъж дневно	45 mg/200 mg/ден

* Narvonі се предлага и под формата на гранули за употреба при педиатрични пациенти с СНС на възраст 3 години и повече (вж. точка 5.1). На пациенти с тегло < 17 kg не се препоръчва да приемат таблетки. Вижте Кратката характеристика на продукта Narvonі 33,75 mg/150 mg или 45 mg/200 mg гранули.

Таблица 3: Указания за дозирание на рибавирин, когато се прилага с Narvonі при възрастни пациенти с декомпенсирана цироза

Пациент	Доза на рибавирин*
Цироза преди трансплантиране Child-Pugh-Turcotte (CPT) клас В	1 000 mg на ден за пациенти < 75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло ≥ 75 kg
Цироза преди трансплантиране CPT клас С	Начална доза 600 mg, която може да се титрира до максимум 1 000/1 200 mg (1 000 mg за пациенти с телесно тегло < 75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло ≥ 75 kg), ако се понася добре. Ако началната доза не се понася добре, тя трябва да се намали според клиничните показания, въз основа на нивата на хемоглобин
Цироза след трансплантиране CPT клас В или С	

* Ако не може да се постигне по-нормализирана доза рибавирин (според теглото и бъбречната функция) по причини, свързани с поносимостта, трябва да се обмисли приложение на Narvonі + рибавирин за 24 седмици, за да се минимизира рискът от рецидиви.

Когато Narvonі се използва в комбинация с рибавирин при възрастни, вижте също Кратката характеристика на продукта рибавирин.

При педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече се препоръчва следното дозирание на рибавирин, където рибавирин се прилага перорално в два отделни приема с храна:

Таблица 4: Указания за дозирание на рибавирин, когато се прилага с Narvonі при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече.

Телесно тегло kg	Доза на рибавирин*
< 47	15 mg/kg/ден
47-49	600 mg/ден
50-65	800 mg/ден
66-74	1 000 mg/ден
> или = 75	1 200 mg/ден

* Дневната доза на рибавирин е въз основа на теглото и се прилага перорално в два отделни приема с храна.

Промяна на дозата на рибавирин при възрастни, приемащи 1 000 - 1 200 mg дневно

Ако Narvonі се използва в комбинация с рибавирин и определен пациент получи сериозна нежелана реакция, потенциално свързана с рибавирин, дозата на рибавирин трябва да бъде променена или да се спре приложението му, ако е уместно, докато нежеланата реакция отслабне или намалее по тежест. Таблица 5 дава указания за промяна на дозата и спиране приложението в зависимост от концентрацията на хемоглобина и сърдечния статус на пациента.

Таблица 5: Указания за промяна на дозата на рибавирин при едновременно приложение с Harvoni при възрастни

Лабораторни стойности	Намалете дозата на рибавирин до 600 mg/ден, ако:	Спрете приложението на рибавирин, ако:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Хемоглобин при пациенти с анамнеза за стабилно протичащо сърдечно заболяване	≥ 2 g/dl спад на хемоглобина в хода на който и да е 4-седмичен период от лечението	< 12 g/dl въпреки 4 седмично лечение с намалена доза

След като веднъж приложението на рибавирин е спряно временно вследствие на отклонения в лабораторните показатели или клинични прояви, може да бъде направен опит за подновяването му с доза 600 mg дневно, която по-късно да бъде повишена до 800 mg дневно. Въпреки това, не се препоръчва дозата на рибавирин да се увеличава до първоначално назначената доза (1 000 mg до 1 200 mg дневно).

Педиатрична популация на възраст < 3 години

Безопасността и ефикасността на Harvoni при педиатрични пациенти на възраст < 3 години не са установени. Липсват данни.

Пропусната доза

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако повърнат в рамките на 5 часа след приема на дозата, трябва да приемат една допълнителна таблетка. Ако повърнат след повече от 5 часа след приема на дозата, не трябва да приемат допълнителна таблетка (вж. точка 5.1).

Ако се пропусне доза и не са изминали повече от 18 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат таблетката възможно най-скоро и след това да приемат следващата доза в обичайното време. Ако са изминали повече от 18 часа, пациентите трябва да бъдат инструктирани да изчакат и да приемат следващата доза в обичайното време. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Harvoni при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), налагаща диализа. Harvoni може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Harvoni при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh-Turcotte [CPT] клас А, В или С) (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на ледипасвир/софосбувир са установени при пациенти с декомпенсирана цироза (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетката(ите) цяла(цели), със или без храна. Препоръчва се филмираните таблетки да не се дъвчат или разтрошават поради горчивия им вкус (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с розувастатин (вж. точка 4.5).

Употреба със силни индуктори на P-gp

Лекарствени продукти, които са силни индуктори на P-гликопротеина (P-gp) в червата (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион). Едновременното приложение ще намали значимо плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир и би могло да доведе до загуба на ефикасност на Harvoni (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Harvoni не трябва да се прилага съпътстващо с други лекарствени продукти, които съдържат софосбувир.

Специфична активност в зависимост от генотипа

По отношение на препоръчителните схеми при различни HCV генотипи, вижте точка 4.2. По отношение на специфичната вирусологична и клинична активност в зависимост от генотипа, вижте точка 5.1.

Клиничните данни в подкрепа на употребата на Harvoni при възрастни, инфектирани с HCV генотип 3, са ограничени (вж. точка 5.1). Не е проучвана относителната ефикасност на 12-седмична схема на лечение, включваща ледипасвир/софосбувир + рибавирин, в сравнение с 24-седмична схема на лечение, включваща софосбувир + рибавирин. Препоръчва се консервативна терапия с продължителност 24 седмици при всички лекувани преди това пациенти с генотип 3 и нелекуваните преди това пациенти с генотип 3 с цироза (вж. точка 4.2). При инфекция с генотип 3, употребата на Harvoni (винаги в комбинация с рибавирин) трябва да се обсъди само при пациенти, които се счита че имат висок риск за клинична прогресия на заболяването и които нямат алтернативни за лечение.

Клиничните данни в подкрепа на употребата на Harvoni при възрастни, инфектирани с HCV генотип 2 и 6, са ограничени (вж. точка 5.1).

Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са животозастрашаващи случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир, в комбинация с амиодарон. Брадикардия обикновено възниква в рамките на часове до дни, но са наблюдавани случаи с по-дълго време до появата ѝ, предимно до 2 седмици след започване на лечение за HCV.

Амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Harvoni, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказани.

Ако съпътстващата употреба на амиодарон се счита за необходима, се препоръчва пациентите да бъдат подложени на проследяване на сърдечната функция в болнична среда за първите 48 часа на едновременно приложение, след което сърдечната честота трябва ежедневно да се наблюдава амбулаторно или самостоятелно в продължение поне на първите 2 седмици от лечението.

Поради дългия полуживот на амиодарон при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на Harvoni, също трябва да се проследява сърдечната функция, както е посочено по-горе.

Всички пациенти с едновременен или скорошен прием на амиодарон трябва да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

Употреба при пациенти с диабет

След започване на лечение за HCV инфекция с директно действащо антивирусно средство при пациенти с диабет може да настъпи подобрене в контрола на глюкозата, което потенциално да доведе до симптоматична хипогликемия. Нивата на глюкозата при пациенти с диабет, започващи терапия с директно действащо антивирусно средство, трябва да се проследяват внимателно, особено през първите 3 месеца, а противодиабетните им лекарства – да се променят, когато е необходимо. Лекарят, който отговаря за противодиабетното лечение на пациента, трябва да бъде информиран при започване на терапия с директно действащо антивирусно средство.

Коинфекция с HCV/HBV (хепатит В вирус)

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства са съобщени случаи на реактивация на вируса на хепатит В (HBV), някои от тях с летален изход. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и те трябва да бъдат проследявани и лекувани според актуалните клинични ръководства.

Лечение на пациенти с предходна експозиция на директно действащи срещу HCV антивирусни средства

При пациенти с неуспех от лечението с ледипасвир/софосбувир в повечето от случаите се наблюдава селектиране на NS5A мутации на резистентност, които впоследствие понижават чувствителността към ледипасвир (вж. точка 5.1). Ограничени данни показват, че подобни NS5A мутации са необратими в хода на дългосрочното проследяване. Понастоящем липсват данни, които да подкрепят ефективността на повторното лечение при пациенти, които са имали неуспешно лечение с ледипасвир/софосбувир с последваща схема на лечение, която включва NS5A инхибитор. Също така, понастоящем липсват данни, които да подкрепят ефективността на NS3/4A протеазните инхибитори при пациенти, които преди това са имали неуспешна предходна терапия, включваща NS3/4A протеазен инхибитор. По тази причина е възможно такива пациенти да зависят от други класове лекарствени продукти за изчистване на инфекцията с HCV. Следователно, трябва да се обмисли по-продължително лечение при пациентите, които нямат сигурни опции за последващо повторно лечение.

Бъбречно увреждане

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), налагаща хемодиализа. Harvoni може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точка 4.8, 5.1 и 5.2). Когато Harvoni се използва в комбинация с рибавирин, вижте също Кратката характеристика на продукта рибавирин за пациенти с креатининов клирънс (CrCl) < 50 ml/min (вж. точка 5.2).

Възрастни с декомпенсирана цироза и/или пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация

Ефикасността на ледипасвир/софосбувир при пациенти с инфекция с HCV генотип 5 и генотип 6 с декомпенсирана цироза и/или при пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация не е проучена. Лечението с Harvoni трябва да се води от оценка на възможните ползи и рискове за отделния пациент.

Употреба с умерени индуктори на P-гр

Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-гр в червата (напр. окскарбамазепин), могат да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти не се препоръчва с Harvoni (вж. точка 4.5).

Употреба с определени антиретровирусни схеми за лечение на HIV

Доказано е, че Harvoni увеличава експозицията на тенофовир, особено когато се използва съвместно със схема за лечение на HIV, съдържаща тенофовир дизопроксил фумарат и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер, не е установена. Възможните рискове и ползи, свързани с едновременното приложение на Harvoni и комбинираната таблетка с фиксирани дози, съдържаща елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или тенофовир дизопроксил фумарат, прилаган в комбинация с потенциран HIV протеазен инхибитор (напр. атазанавир или дарунавир), трябва да се преценят, особено при пациенти с увеличен риск от бъбречна дисфункция. Пациенти, получаващи Harvoni съпътстващо с елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или с тенофовир дизопроксил фумарат и потенциран HIV протеазен инхибитор, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир нежелани реакции. Вижте Кратката характеристика на тенофовир дизопроксил фумарат, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат за препоръки относно проследяване на бъбречната функция.

Употреба с инхибитори на HMG-CoA редуктазата

Едновременното приложение на Harvoni и инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици) може значимо да повиши концентрацията на статина, което повишава риска от миопатия и рабдомиолиза (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Harvoni не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти на възраст < 3 години, поради липса на данни за безопасността и ефикасността в тази популация.

Помощни вещества

Harvoni съдържа азо багрилото сънсет жълто FCF (E110), което може да предизвика алергични реакции. Също така съдържа и лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Harvoni съдържа ледипасвир и софосбувир, всякакви взаимодействия, установени с тези активни вещества поотделно, могат да се развият с Harvoni.

Възможност Harvoni да повлияе други лекарствени продукти

Ледипасвир е *in vitro* инхибитор на лекарствения транспортер P-гр и на протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) и може да повиши чревната абсорбция на едновременно прилагани субстрати на тези транспортери.

Възможност други лекарствени продукти да повлияят Harvoni

Ледипасвир и софосбувир са субстрати на лекарствения транспортер P-гр и на BCRP, докато GS-331007 не е.

Лекарствените продукти, които са силни индуктори на P-гр (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион), могат значително да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на ледипасвир/софосбувир и по тази причина са противопоказани с Harvoni (вж. точка 4.3). Лекарствените продукти, които са умерени индуктори на P-гр в червата (напр. окскарбазепин), могат да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Едновременното приложение с такива лекарствени продукти не се препоръчва с Harvoni (вж. точка 4.4). Едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират P-гр и/или BCRP може да повиши плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир без повишение на плазмената концентрация на GS-331007; Harvoni може да се прилага едновременно с инхибитори на P-гр и/или BCRP. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с ледипасвир/софосбувир, които да са медираны от CYP450 ензими или UGT1A1 ензими.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Harvoni, препоръчва се внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (INR).

Влияние на лечението с ДДАС върху лекарства, които се метаболизират в черния дроб

Фармакокинетиката на лекарствата, които се метаболизират в черния дроб (напр. имуносупресорни средства, като инхибитори на калциневрин), може да бъде повлияна от промени в чернодробната функция по време на лечение с директно действащо антивирусно средство (ДДАС), свързани с изчистване на HCV вируса.

Взаимодействия между Harvoni и други лекарствени продукти

Таблица 6 предоставя списък на установени или потенциални клинично значими лекарствени взаимодействия (където 90% доверителен интервал [ДИ] на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати [GLSM] е в рамките на „↔“, по-голям „↑“ или по-малък „↓“ от предварително определените граници на еквивалентност). Описаните лекарствени взаимодействия се базират на проучвания, проведени с ледипасвир/софосбувир или с ледипасвир и софосбувир като отделни средства, или са предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да се изявят при употреба на ледипасвир/софосбувир. Таблицата не е изчерпателна.

Таблица 6: Взаимодействия между Harvoni и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
СРЕДСТВА, ПОНИЖАВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА		
		Разтворимостта на ледипасвир се намалява при повишаване на рН. Очаква се лекарствените продукти, които повишават стомашното рН, да намаляват концентрация на ледипасвир.
<i>Антиацидни средства</i>		
напр. алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид; калциев карбонат	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Повишение на стомашното рН)	Препоръчва се да има интервал от 4 часа между приемите на Harvoni и антиацидното средство.
<i>H₂-рецепторни антагонисти</i>		
Фамотидин (40 mg единична доза)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^в / софосбувир (400 mg единична доза) ^{в, г} Едновременно приложение на фамотидин и Harvoni ^г Циметидин ^д Низатидин ^д Ранитидин ^д	Ледипасвир ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Софосбувир ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Повишение на стомашното рН)	Възможно е H ₂ -рецепторните антагонисти да се прилагат по едно и също или различно време с Harvoni в доза, която не надвишава дозите, сравними с фамотидин 40 mg два пъти дневно.
Фамотидин (40 mg единична доза)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^в / софосбувир (400 mg единична доза) ^{в, г} Прием на фамотидин 12 часа преди Harvoni ^г	Ледипасвир ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Софосбувир ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Повишение на стомашното рН)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Narvonі
Инхибитори на протонната помпа		
Омепразол (20 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^в / софосбувир (400 mg единична доза) ^в Едновременно приложение на омепразол с Narvonі Ланзопразол ^д Рабепразол ^д Пантопризол ^д Езомепразол ^д	Ледипасвир ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Софосбувир ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Повишение на стомашното рН)	Дози с инхибитор на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg могат да бъдат прилагани едновременно с Narvonі. Инхибиторите на протонната помпа не трябва да бъдат приемани преди Narvonі.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Амиодарон	Не е известен ефектът върху концентрациите на амиодарон, софосбувир и ледипасвир.	Едновременното приложение на амиодарон със схема на лечение, съдържаща софосбувир, може да доведе до сериозна симптоматична брадикардия. Да се използва, само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт с Narvonі (вж. точки 4.4 и 4.8).
Дигоксин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↑ Дигоксин ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Инхибиране на P-gp)	Едновременното приложение на Narvonі с дигоксин може да увеличи концентрацията на дигоксина. Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин при едновременно приложение с Narvonі.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↑ Дабигатран ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Инхибиране на P-gp)	Препоръчва се клинично наблюдение и търсене на признаци за кървене и анемия, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с Narvonі. Изследването на коагулацията помага за откриване на пациенти с повишен риск от кървене, дължащ се на увеличена експозиция на дабигатран.
Антагонисти на витамин К	Не е проучено взаимодействието.	При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението с Narvonі.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция на P-gp)	Harvoni е противопоказан с фенобарбитал и фенитоин (вж. точка 4.3).
Карбамазепин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Индукция на P-gp)	Harvoni е противопоказан с карбамазепин (вж. точка 4.3).
Окскарбазепин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция на P-gp)	Очаква се едновременното приложение на Harvoni с окскарбазепин да понижи концентрацията на ледипасвир и софосбувир, което води до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Не се препоръчва подобно едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин (600 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^Г	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> Рифампицин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Наблюдавано:</i> Ледипасвир ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	Harvoni е противопоказан с рифампицин (вж. точка 4.3).
Рифампицин (600 mg един път дневно)/ софосбувир (400 mg единична доза) ^Г	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> Рифампицин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Наблюдавано:</i> Софосбувир ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	
Рифабутин	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир</p> <p><i>Наблюдавано:</i> Софосбувир ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA)</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	Harvoni е противопоказан с рифабутин (вж. точка 4.3).
Рифапентин	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	Очаква се едновременното приложение на Harvoni с рифапентин да понижи концентрацията на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Такова едновременно приложение не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
СЕДАТИВНИ/ХИПНОТИЧНИ СРЕДСТВА		
<p>Мидазолам (2,5 mg единична доза)/ ледипасвир (90 mg единична доза)</p> <p>Ледипасвир (90 mg веднъж дневно)</p>	<p><i>Наблюдавано:</i></p> <p>Мидазолам ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Инхибиране на CYP3A)</p> <p>Мидазолам ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Индукция на CYP3A)</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↔ Софосбувир ↔ GS-331007</p>	<p>Не се налага коригиране на дозата на Harvoni или на мидазолам.</p>
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА		
<p>Ефавиренц/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в / софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p>	<p>Ефавиренц ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Тенофовир ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ледипасвир ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)</p>	<p>Не се налага коригиране на дозата на Harvoni или на ефавиренц/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
<p>Емтрицитабин/ рилпивирин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 25 mg/ 300 mg/ един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в / софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p>	<p>Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Рилпивирин ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Тенофовир ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ледипасвир ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Harvoni или на емтрицитабин/ рилпивирин/ тенофовир дизопроксил фумарат.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Абакавир/ ламивудин (600 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^в / софосбувир (400 mg един път дневно) ^{в, г}	<p>Абакавир ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Ламивудин ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ледипасвир ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или абакавир/ ламивудин.
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i>		
Потенциран с ритонавир атазанавир (300 mg/ 100 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^в / софосбувир (400 mg един път дневно) ^{в, г}	<p>Атазанавир ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ледипасвир ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Harvoni или атазанавир (потенциран с ритонавир).</p> <p>За комбинацията на тенофовир/емтрицитабин + атазанавир/ритонавир, моля, вижте по-долу.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
<p>Потенциран с ритонавир атазанавир (300 mg/ 100 mg един път дневно) + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в/ софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p> <p>Едновременно приложени^с</p>	<p>Атазанавир ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ритонавир ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Емтрицитабин ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Тенофовир ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ледипасвир ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Когато се прилага с тенофовир дизопроксил фумарат, използван в комбинация с атазанавир/ритонавир, Harvoni повишава концентрацията на тенофовир.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).</p> <p>Концентрациите на атазанавир също са повишени с риск за повишаване на нивото на билирубина/поява на жълтеница. Този риск е дори по-висок, ако рибавирин се използва като част от HCV лечението.</p>
<p>Потенциран с ритонавир дарунавир (800 mg/ 100 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^г</p>	<p>Дарунавир ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ледипасвир ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Harvoni или дарунавир (потенциран с ритонавир).</p> <p>За комбинацията на тенофовир/емтрицитабин + дарунавир/ритонавир, моля, вижте по-долу.</p>
<p>Потенциран с ритонавир дарунавир (800 mg/ 100 mg един път дневно)/ софосбувир (400 mg един път дневно)</p>	<p>Дарунавир ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Софосбувир ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
<p>Потенциран с ритонавир дарунавир (800 mg/ 100 mg един път дневно) + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в/ софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p> <p>Едновременно приложени^с</p>	<p>Дарунавир ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ритонавир ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Тенофовир ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ледипасвир ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Софосбувир ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Когато се прилага с дарунавир/ритонавир, използван в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni повишава концентрацията на тенофовир.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).</p>
<p>Потенциран с ритонавир лопинавир + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат</p>	<p>Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↑ Лопинавир ↑ Ритонавир</p> <p>↔ Емтрицитабин ↑ Тенофовир</p> <p>↑ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007</p>	<p>Прилаган с лопинавир/ритонавир в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni се очаква да повиши концентрацията на тенофовир.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).</p>
<p>Потенциран с ритонавир типранавир</p>	<p>Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007</p> <p>(Индукция на P-gp)</p>	<p>Очаква се едновременното приложение на Harvoni с типранавир (потенциран с ритонавир) да понижи концентрацията на ледипасвир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Не се препоръчва едновременно приложение.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ИНТЕГРАЗАТА</i>		
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^Г	<p>Ралтегравир ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ледипасвир ↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или ралтегравир.
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно)/ софосбувир (400 mg един път дневно) ^Г	<p>Ралтегравир ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
<p>Елвитегравир/ кобицистат/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в/ софосбувир (400 mg един път дневно)^в</p>	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↔ Емтрицитабин ↑ Тенофовир</p> <p><i>Наблюдавано:</i></p> <p>Елвитегравир ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Кобицистат ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ледипасвир ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Софосбувир ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Когато се прилага с елвитегравир/ кобицистат/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni се очаква да повиши концентрацията на тенофовир.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).</p>
<p>Долутегравир</p>	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↔ Долутегравир ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007</p>	<p>Не се налага корекция на дозата.</p>
РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ		
<p>Жълт кантарион</p>	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007</p> <p>(Индукция на P-gp)</p>	<p>Harvoni е противопоказан с жълт кантарион (вж. точка 4.3).</p>
ИНХИБИТОРИ НА НМГ-CoA РЕДУКТАЗАТА		
<p>Розувастатин^ж</p>	<p>↑ Розувастатин</p> <p>(Инхибиране на лекарствени транспортери OATP и BCRP)</p>	<p>Едновременното приложение на Harvoni с розувастатин може значително да повиши концентрацията на розувастатин (повишение на AUC в пъти), което се свързва с повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Едновременното приложение на Harvoni с розувастатин е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Правастатин ^ж	↑ Правастатин	Едновременно приложение на Harvoni с правастатин може значително да повиши концентрацията на правастатин, което се свързва с повишен риск от миопатия. При тези пациенти се препоръчва клинично и биохимично проследяване, като може да се наложи корекция на дозата (вж. точка 4.4).
Други статини	Очаквано: ↑ Статини	Не могат да бъдат изключени взаимодействия с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При едновременно приложение с Harvoni, трябва да се обмисли прилагане на намалена доза статини и да се предприеме внимателно проследяване за поява на нежелани реакции към статини (вж. точка 4.4).
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↔ Ледипасвир	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или метадон.
Метадон (Поддържаща терапия с метадон [30 до 130 mg/дневно]) / софосбувир (400 mg един път дневно) ^г	R-метадон ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-метадон ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Софосбувир ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин ^ж	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↑ Ледипасвир ↔ Циклоспорин	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или циклоспорин при започване на едновременно приложение. Впоследствие е необходимо внимателно проследяване и потенциална корекция на дозата на циклоспорин.
Циклоспорин (600 mg единична доза)/ софосбувир (400 mg единична доза) ^з	Циклоспорин ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Софосбувир ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Такролимус	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↔ Ледипасвир	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или такролимус при започване на едновременно приложение. Впоследствие е необходимо внимателно проследяване и потенциална корекция на дозата такролимус.
Такролимус (5 mg единична доза)/ софосбувир (400 mg единична доза) ^з	Такролимус ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Софосбувир ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/ етинил естрадиол (норгестимат 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ етинил естрадиол 0,025 mg)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^г	Норелгестромин ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Норгестрел ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Етинил естрадиол ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Не се налага корекция на дозата на пероралните контрацептиви.
Норгестимат/ етинил естрадиол (норгестимат 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ етинил естрадиол 0,025 mg)/ софосбувир (400 mg един път дневно) ^г	Норелгестромин ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Норгестрел ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Етинил естрадиол ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

- Средно съотношение (90% ДИ) на фармакокинетичните параметри на лекарствата, прилагани едновременно с едното от двете изпитвани лекарства и с комбинацията им. Липса на ефект = 1,00.
- Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци.
- Приложен като Harvoni.
- Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 70-143%.
- Това са лекарства от един клас, в който могат да се предвидят сходни взаимодействия.
- Разделено приложение (на 12 часа) на атазанавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или дарунавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат и Harvoni са дали сходни резултати.
- Това проучване е проведено в присъствието на две други антивирусни средства с директно действие.
- Граници на биоеквивалентност/еквивалентност 80-125%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ контрацепция при жени и мъже

Когато Narvonі се използва в комбинация с рибавирин, трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или партньорки на пациенти мъже. Установени са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове с експозиция на рибавирин. Жените с детероден потенциал или техните партньори трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и в продължение на известен период от време след завършване на лечението, както се препоръчва в Кратката характеристика на продукта рибавирин. Вижте Кратката характеристика на продукта рибавирин за допълнителна информация.

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на ледипасвир, софосбувир или Narvonі при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Не са наблюдавани значителни ефекти на ледипасвир или софосбувир върху развитието на фетуса при плъхове и зайци. Не е било възможно обаче напълно да се оценят границите на постигнатата при плъхове експозиция на софосбувир в сравнение с тази при хора в препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Narvonі по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ледипасвир или софосбувир и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на ледипасвир и метаболити на софосбувир в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. По тази причина Narvonі не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Narvonі върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ледипасвир или софосбувир върху фертилитета.

При едновременна употреба на рибавирин с Narvonі важат противопоказанията по отношение употребата на рибавирин по време на бременност и кърмене (вж. също Кратката характеристика на продукта рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Narvonі (прилаган самостоятелно или в комбинация с рибавирин) не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, обаче, трябва да бъдат уведомявани, че умората е била по-честа при пациенти, лекувани с ледипасвир/софосбувир в сравнение с плацебо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност при възрастни

Оценката на безопасността на Harvoni се основава на сборни данни от клинични проучвания фаза 3 без контрола при 1 952 пациенти, получавали Harvoni за 8, 12 или 24 седмици (включително 872 пациенти, които получават Harvoni в комбинация с рибавирин).

Дялът на пациентите, които окончателно са прекратили лечението поради нежелани реакции е 0%, < 1% и 1% за пациентите, приемали ледипасвир/софосбувир в продължение съответно на 8, 12 и 24 седмици; и < 1%, 0% и 2% за пациентите, приемали комбинирана терапия с ледипасвир/софосбувир + рибавирин в продължение съответно на 8, 12 и 24 седмици.

При клинични проучвания умората и главоболието са били по-чести при пациенти, лекувани с ледипасвир/софосбувир в сравнение с плацебо. Когато ледипасвир/софосбувир е проучван с рибавирин, най-честите нежелани лекарствени реакции от комбинираната терапия с ледипасвир/софосбувир + рибавирин са в съответствие с известния профил на безопасност на рибавирин, без да се увеличава честотата или тежестта на очакваните нежелани лекарствени реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при Harvoni (Таблица 7). Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системно-органични класове и честота. Честотите се дефинират както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 7: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с Harvoni

Честота	Нежелана лекарствена реакция
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести	главоболие
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести	обрив
С неизвестна честота	ангиоедем
<i>Общи нарушения:</i>	
Много чести	умора

Възрастни с декомпенсирана цироза и/или пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация

Профилът на безопасност на ледипасвир/софосбувир с рибавирин за 12 или 24 седмици при възрастни с декомпенсирано чернодробно заболяване и/или при пациенти след чернодробна трансплантация, е оценен в две открити проучвания (SOLAR-1 и SOLAR-2). Не са забелязани нови нежелани лекарствени реакции сред пациенти с декомпенсирана цироза и/или пациенти, които са били след чернодробна трансплантация и които са получавали ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Въпреки че нежелани реакции, включително сериозни нежелани реакции, са се получавали по-често в това проучване, в сравнение с проучванията, които са изключили декомпенсирани пациенти и/или пациенти, които са били след чернодробна трансплантация, наблюдаваните нежелани реакции са онези, очаквани като клинични последици от напреднало чернодробно заболяване и/или трансплантация, или са били в съответствие с известния профил на безопасност на рибавирин (вж. точка 5.1 за подробности относно това проучване).

Спадове на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $< 8,5\text{ g/dl}$ по време на лечение са получавани при съответно 39% и 13% от пациентите, лекувани с ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Рибавирин е бил прекратен при 15% от пациентите.

7% от реципиентите на чернодробен трансплантат са имали промяна в тяхната имуносупресивна терапия.

Пациенти с бъбречно увреждане

Ледипасвир/софосбувир е прилаган за 12 седмици при 18 пациенти с генотип 1 СНС и тежко бъбречно увреждане в едно открито проучване (проучване 0154). В този ограничен набор от клинични данни за безопасност честотата на нежелани събития не се повишава ясно спрямо очакваната при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Безопасността на Harvoni е оценена в 12-седмично неконтролирано проучване, включващо 95 участници с ТСББ, налагаща диализа (проучване 4063). В тази популация експозицията на метаболита на софосбувир GS-331007 се увеличава 20-пъти, превишавайки нивата, при които са наблюдавани нежелани реакции в предклинични проучвания. В този ограничен набор от клинични данни за безопасност честотата на нежелани събития и смъртни случаи не се повишава ясно спрямо очакваната при пациенти с ТСББ.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Harvoni при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече са базирани на данни от открито клинично проучване фаза 2 (проучване 1116), в което са включени 226 пациенти, лекувани с ледипасвир/софосбувир за 12 или 24 седмици, или с ледипасвир/софосбувир плюс рибавирин за 24 седмици. Наблюдаваните нежелани реакции съответстват на реакциите, наблюдавани в клинични проучвания с ледипасвир/софосбувир при възрастни (вж. таблица 7).

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато Harvoni се използва с амиодарон и/или други лекарства, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нарушения на кожата

С неизвестна честота: синдром на Stevens-Johnson

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високите документирани дози ледипасвир и софосбувир са съответно 120 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни и единична доза 1 200 mg. При тези проучвания, проведени при здрави доброволци, не са наблюдавани неблагоприятни ефекти за тези дозови нива и нежеланите реакции са сходни по честота и тежест на тези, съобщавани в групите на лечение с плацебо. Ефектите при по-високи дози не са известни.

Няма специфичен антидот при предозиране на Harvoni. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява за признаци на интоксикация. Лечението при предозиране с Harvoni се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента. Малко вероятно е хемодиализата да доведе до значимо премахване на ледипасвир, тъй като ледипасвир се свързва във висока

степен с плазмените протеини. С хемодиализа може ефективно да бъде отстранен основният циркулиращ метаболит на софосбувир GS-331007, със степен на екстракция 53%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Директно действащо антивирусно средство, АТС код: J05AP51

Механизъм на действие

Ледипасвир е HCV инхибитор, насочен към HCV NS5A протеина, който е от съществено значение както за репликацията на РНК, така и за сглобяването на вирионите на HCV. В момента не е възможно биохимично потвърждаване на инхибирането на NS5A от ледипасвир, защото NS5A няма ензимна функция. *In vitro* проучвания за селектиране на резистентност и кръстосана резистентност показват, че механизмът на действие на ледипасвир е насочен към NS5A.

Софосбувир представлява пангенотипен инхибитор на HCV NS5B РНК-зависимата РНК полимераза, която е от съществено значение за вирусната репликация. Софосбувир е нуклеотидно предлекарство, което претърпява вътреклетъчен метаболизъм, за да се превърне във фармакологично активния уридинов аналог трифосфат (GS-461203), който може да бъде включен в HCV-РНК от NS5B полимеразата и действа като терминатор на веригата. GS-461203 (активният метаболит на софосбувир) не е нито инхибитор на човешките ДНК и РНК полимеразы, нито инхибитор на митохондриалната РНК полимераза.

Антивирусна активност

Стойностите на EC_{50} на ледипасвир и софосбувир срещу репликони в пълна дължина или химерни репликони, кодиращи NS5A и NS5B секвенции от клинични изолати са представени подробно на Таблица 8. Наличието на 40% човешки серум не оказва ефект върху анти-HCV активността на софосбувир, но понижава 12 пъти анти-HCV активността на ледипасвир срещу HCV репликони на генотип 1a.

Таблица 8: Активност на ледипасвир и софосбувир срещу химерни репликони

Репликон генотипове	Активност на ледипасвир (EC_{50} , nM)		Активност на софосбувир (EC_{50} , nM)	
	Стабилни репликони	NS5A преходни репликони Медиана (границы) ^a	Стабилни репликони	NS5B преходни репликони Медиана (границы) ^a
Генотип 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Генотип 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Генотип 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Генотип 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 3a	168	-	50	81 (24-181)
Генотип 4a	0,39	-	40	-
Генотип 4d	0,60	-	-	-
Генотип 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Генотип 6e	264 ^b	-	-	-

а. Преходни репликони, носещи NS5A или NS5B от изолати при пациенти.

б. Химерните репликони, носещи NS5A гени от генотип 2b, 5a, 6a и 6e са използвани за изследване на ледипасвир, докато химерните репликони, носещи NS5B гени от генотип 2b, 5a или 6a са използвани за тестване на софосбувир.

Резистентност

В клетъчна култура

Селектирани са HCV репликони, за генотип 1a и 1b, в клетъчна култура, с намалена чувствителност към ледипасвир. Намалената чувствителност към ледипасвир е асоциирана с първичната субституция Y93H в NS5A, както при генотип 1a, така и при генотип 1b. В допълнение, при репликоните с генотип 1a се е развила субституция Q30E. Място-насочената мутагенеза на NS5A RAV показва, че субституциите, обуславящи промяна в чувствителността към ледипасвир в пъти > 100 и $\leq 1\ 000$ са Q30H/R, L31I/M/V, P32L и Y93T при генотип 1a, и P58D и Y93S при генотип 1b; и субституциите, обуславящи промяна в чувствителността в пъти $> 1\ 000$ са M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S при генотип 1a, и A92K и Y93H при генотип 1b.

В клетъчна култура са селектирани HCV репликони с намалена чувствителност към софосбувир за няколко генотипа, включително 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Намалената чувствителност към софосбувир е асоциирана с първичната субституция S282T в NS5B във всички изследвани репликон генотипове. Място-насочената мутагенеза на субституцията S282T в репликони на 8 генотипа обуславя 2- до 18-пъти намалена чувствителност към софосбувир и намален репликационен вирусен капацитет с 89% до 99% в сравнение със съответния див тип.

В клинични проучвания – възрастни – генотип 1

В сборен анализ на пациенти, които са получавали ледипасвир/софосбувир при проучвания фаза 3 (ION-3, ION-1 и ION-2), 37 пациенти (29 с генотип 1a и 8 с генотип 1b) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради вирусологичен неуспех или ранно преустановяване на лечението с проучваното лекарство и имат HCV РНК $> 1\ 000$ IU/ml. След изходно ниво, данни от дълбоко секвениране на NS5A и NS5B (гранична стойност на теста от 1%) са налични съответно за 37/37 и 36/37 пациенти.

Наблюдавани са варианти, свързани с резистентността (resistance-associated variants, RAV) на NS5A в изолати след изходно ниво при 29/37 пациенти (22/29 генотип 1a и 7/8 генотип 1b), които не постигат траен вирусологичен отговор (ТВО). От 29 пациенти с генотип 1a, които отговарят на изискванията за анализ на резистентността, 22/29 (76%) пациенти са имали една или повече NS5A RAV на позиции K24, M28, Q30, L31, S38 и Y93 към момента на вирусологичния неуспех, докато останалите 7/29 пациенти са нямали установени NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех. Най-честите варианти са били Q30R, Y93H и L31M. От 8 пациенти с генотип 1a, които отговарят на изискванията за анализ на резистентността, 7/8 (88%) пациенти са имали една или повече NS5A RAV на позиции L31 и Y93 към момента на вирусологичния неуспех, докато 1/8 пациенти са нямали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех. Най-често срещаният вариант е Y93H. Сред 8 пациенти, които не са имали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех, 7 пациенти са получили 8-седмично лечение ($n = 3$ с ледипасвир/софосбувир; $n = 4$ с ледипасвир/софосбувир + рибавирин) и 1 пациент е приемал ледипасвир/софосбувир в продължение на 12 седмици. При фенотипни анализи, изолатите след изходно ниво от пациенти, които са имали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех показват 20- до най-малко 243-кратно (най-високата изследвана доза) намалена чувствителност към ледипасвир. Място-насочената мутагенеза на субституцията Y93H, както в генотип 1a, така и в генотип 1b, както и субституцията Q30R и L31M в генотип 1a обуславя високи нива на понижена чувствителност към ледипасвир (промяна на EC_{50} в пъти по-голяма, от 544-кратно до 1 677-кратно).

Сред пациентите след трансплантация с компенсирано чернодробно заболяване или пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, преди или след трансплантация (проучвания SOLAR-1 и SOLAR-2), рецидивите са свързани с откриването на един или повече от следните NS5A RA варианти: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D и Y93H/C при 12/14 пациенти с генотип 1a и L31M, Y93H/N при 6/6 пациенти с генотип 1b.

Открита е E237G субституция в NS5B при 3 пациенти (1 генотип 1b и 2 генотип 1a) в проучванията Фаза 3 (ION-3, ION-1 и ION-2) и 3 пациенти с генотип 1a инфекция в

проучванията SOLAR-1 и SOLAR-2 в момента на рецидив. Субституцията E237G показва 1,3-кратно понижаване на чувствителността към софосбувир в изследването на реплика на с генотип 1a. Клиничната значимост на тази субституция е неизвестна към момента.

Субституция S282T в NS5B, която е свързана с резистентност към софосбувир, не е била установена при нито един от изолатите при вирусологичен неуспех от проучванията фаза 3. Обаче, субституция NS5B S282T в комбинация със субституции L31M, Y93H и Q30L на NS5A е открита при един пациент към момента на вирусологичния неуспех след 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир от проучването фаза 2 (LONESTAR). Впоследствие този пациент е бил отново лекуван с ледипасвир/софосбувир + рибавирин в продължение на 24 седмици и след повторното лечение е постигнал ТВО.

В проучването SIRIUS (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“ по-долу) 5 пациенти с инфекция с генотип 1 са имали рецидиви след лечение с ледипасвир/софосбувир, с или без рибавирин. Наблюдавани са NS5A RAV при рецидиви при 5/5 пациенти (за генотип 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] и Q30R [n = 1]; за генотип 1b: Y93H [n = 3]).

В клинични проучвания – възрастни – генотип 2, 3, 4, 5 и 6

NS5A RAV: Нито един пациент, инфектиран с генотип 2, не е получил рецидив в клиничното проучване и по тази причина няма данни по отношение на NS5A RAV към момента на неуспеха.

При пациенти, инфектирани с генотип 3, с вирусологичен неуспех, обичайно не се установява развитие на NS5A RAV (включително увеличаване на наличните RAV на изходно ниво) към момента на неуспеха (n = 17).

При инфекция с генотип 4, 5 и 6 само малък брой пациенти са били оценени (общо 5 пациенти с неуспех). Субституцията Y93C в NS5A се е появила в HCV при 1 пациент (генотип 4), докато наличните на изходно ниво NS5A RAV са били наблюдавани към момента на неуспеха при всички пациенти. В проучването SOLAR-2, един пациент с генотип 4d е развил E237G субституция в NS5B в момента на рецидив. Клиничната значимост на тази субституция е неизвестна към момента.

NS5B RAV: Субституцията S282T в NS5B се е появила в HCV при 1/17 случая на неуспех с генотип 3 и в HCV при 1/3, 1/1 и 1/1 случая на неуспех, съответно с генотип 4-, 5- и 6.

Ефект на свързаните с резистентност HCV варианти на изходно ниво върху резултата от лечението

Възрастни – генотип 1

Анализите са проведени с цел изучаване на връзката между предварително съществуващи на изходно ниво NS5A RAV и резултата от лечението. В сборния анализ на проучвания фаза 3, 16% от пациентите са имали NS5A RAV на изходно ниво, установени чрез популационно секвениране или дълбоко секвениране, независимо от подтипа. NS5A RAV на изходно ниво са били свръхпредставени при пациенти, които са получили рецидив в проучванията Фаза 3 (вижте „Клинична ефикасност и безопасност“).

След 12 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир (без рибавирин) при лекувани преди това пациенти (рамо 1 на проучване ION-2) 4/4 пациенти с изходни NS5A RAV, обуславящи ≤ 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир са постигнали ТВО. За същото рамо на лечение, се е развил рецидив при 4/13 (31%) пациенти с изходни NS5A RAV, обуславящи > 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир, в сравнение с 3/95 (3%) от пациентите без никакви изходни RAV или RAV, обуславящи ≤ 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир.

След 12 седмици на лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин при лекувани преди това пациенти с компенсирана цироза (SIRIUS, n = 77), 8/8 пациенти с изходни NS5A RAV обуславящи > 100-кратно понижена чувствителност към ледипасвир, са постигнали TBO12.

Сред пациентите след трансплантация с компенсирано чернодробно заболяване (проучвания SOLAR-1 и SOLAR-2) не се е получил рецидив при пациенти с изходни NS5A RAV (n = 23) след 12 седмици на лечение с ледипасвир/софосбувир + рибавирин. Сред пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване (преди и след трансплантация), 4/16 (25%) от пациентите с NS5A RAV, обуславящи > 100-кратна резистентност, са получили рецидив след 12 седмици на лечение с ледипасвир/софосбувир + рибавирин, в сравнение с 7/120 (6%) от пациентите без никакви изходни NS5A RAV или RAV, обуславящи \leq 100-кратна промяна.

При пациентите в групата на NS5A RAV, са наблюдавани следните субституции в генотип 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) или в генотип 1b (Y93H), обуславящи > 100-кратна промяна. Процентът на такива NS5A RAV на изходно ниво, наблюдавани при дълбоко секвениране, е вариал от много нисък (гранична стойност на теста = 1%) до висок (основната част от плазмената популация).

Субституция S282T, която е свързана с резистентност към софосбувир, не е открита в NS5B секвенцията на изходно ниво на никой от пациентите в проучванията фаза 3, чрез популационно секвениране или дълбоко секвениране. TBO е постигнат при всичките 24 пациенти (n = 20 с L159F+C316N; n = 1 с L159F; и n = 3 с N142T), които на изходно ниво са имали варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори.

Възрастни – генотип 2, 3, 4, 5 и 6

Поради ограничения обхват на проучванията, ефектът на изходните NS5A RAV върху резултата от лечението при пациенти с CHC генотип 2, 3, 4, 5 или 6 не е напълно оценен. Не са наблюдавани големи разлики в резултатите при наличието или липсата на изходни NS5A RAV.

Педиатрични пациенти

Наличието на NS5A и/или NS5B RAV преди лечението не влияе върху резултата от лечението, тъй като всички пациенти с RAV преди лечението постигат SVR12 и SVR24. Един 8-годишен пациент, инфектиран с генотип 1a на HCV, който не постигна SVR12, е нямал NS5A или NS5B нуклеозиден инхибитор RAV на изходно ниво и е имал появил се NS5A RAV Y93H при рецидив.

Кръстосана резистентност

Ледипасвир е напълно активен срещу NS5B субституцията S282T, свързана с резистентност към софосбувир, докато всички NS5A субституции, свързани с резистентност към ледипасвир са напълно чувствителни към софосбувир. И софосбувир, и ледипасвир са напълно активни срещу субституции, свързани с резистентност към други класове директно действащи антивирусни средства с различни механизми на действие, като NS5B ненуклеозидни инхибитори и NS3 протеазни инхибитори. NS5A субституциите, обуславящи резистентност към ледипасвир, могат да понижат антивирусната активност на други инхибитори на NS5A.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ледипасвир [LDV]/софосбувир [SOF] е проучена в три открити проучвания фаза 3 с налични данни за общо 1 950 пациенти с CHC генотип 1. Трите проучвания фаза 3 обхващат едно проучване, проведено при нелекувани преди това пациенти без цироза (ION-3); едно проучване при нелекувани преди това пациенти с цироза и без цироза (ION-1); и едно проучване при пациенти с цироза и без цироза с неуспешно предходно базирано на интерферон лечение, включващо и схеми с HCV протеазен инхибитор (ION-2). Пациентите в тези проучвания са били с компенсирано чернодробно заболяване. Всичките три проучвания фаза 3 оценяват ефикасността на ледипасвир/софосбувир със или без рибавирин.

Продължителността на лечението е фиксирана при всяко проучване. Серумните стойности на HCV РНК са измерени по време на клиничните проучвания чрез теста COBAS TaqMan HCV (версия 2.0) за High Pure System. Изследването има долна граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ) 25 IU/ml. Траен вирусологичен отговор (ТВО) е първичната крайна цел за определяне честотата на излекуване на HCV, дефиниран като HCV РНК под LLOQ 12 седмици след спиране на лечението.

Нелекувани преди това възрастни без цироза – ION-3 (проучване 0108) – генотип 1
ION-3 оценява 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин, и 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при нелекувани преди това пациенти без цироза с СНС генотип 1. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 към една от трите терапевтични групи и са стратифицирани по генотип на HCV (1a срещу 1b).

Таблица 9: Демографски и изходни характеристики в проучване ION-3

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 8 седмици (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 216)	LDV/SOF 12 седмици (n = 216)	ОБЩО (n = 647)
Възраст (години): медиана (граница)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Мъжки пол	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Раса: чернокожи/ афро-американци	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
бели	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Генотип 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
Генотип 1L28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^b</i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Не подлежи на интерпретация	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

- а. Един пациент в рамките на 8-седмично лечение с LDV/SOF не е имал потвърден генотип 1 подтип.
б. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 10: Честота на отговор в проучване ION-3

	LDV/SOF 8 седмици (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 216)	LDV/SOF 12 седмици (n = 216)
ТВО	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>			
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/215	0/216	0/216
Рецидив ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Други ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Генотип</i>			
Генотип 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Генотип 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

- а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Резултатите от 8-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир без рибавирин са съпоставими на тези с 8-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин (разлика между лечението 0,9%; 95% доверителен интервал: -3,9% до 5,7%) и с 12-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир (разлика между лечението -2,3%; 97,5% доверителен интервал: -7,2%

до 3,6%). Сред пациентите с HCV РНК < 6 милиона IU/ml на изходно ниво, ТВО е 97% (119/123) при 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир и 96% (126/131) при 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир.

Таблица 11: Честота на рецидив спрямо изходните характеристики на проучване ION-3, популация с вирусологичен неуспех*

	LDV/SOF 8 седмици (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 210)	LDV/SOF 12 седмици (n = 211)
<i>Пол</i>			
Мъжки	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Женски	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Генотип IL28</i>			
СС	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Различен от-СС	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV РНК на изходния момент^a</i>			
HCV РНК < 6 милиона IU/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV РНК ≥ 6 милиона IU/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Пациенти, които са загубени за проследяване или изключени поради оттегляне на съгласие.

a. Стойностите на HCV РНК са определени с помощта на теста на Roche TaqMan; стойностите на HCV РНК за даден пациент могат да варират при всяка отделна визита.

Нелекувани преди това възрастни със или без цироза – ION-1 (проучване 0102) – генотип 1
ION-1 е едно рандомизирано, открито проучване за оценка на 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин, при 865 нелекувани преди това пациенти с СНС генотип 1, включително тези с цироза (рандомизирани в съотношение 1:1:1:1). Рандомизирането е било стратифицирано в зависимост от наличието или липсата на цироза и HCV генотип (1a срещу 1b).

Таблица 12: Демографски и изходни характеристики в проучването ION-1

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 12 седмици (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 217)	LDV/SOF 24 седмици и (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 217)	ОБЩО (n = 865)
Възраст (години): медиана (границы)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Мъжки пол	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Раса: чернокожи/ афро-американци	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
бели	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Генотип 1a ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Генотип IL28СС	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^b</i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Не подлежи на интерпретация	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Двама пациенти в рамките за 12-седмично лечение с LDV/SOF, един пациент в рамките за 12-седмично лечение с LDV/SOF + RBV, двама пациенти в рамките за 24-седмично лечение с LDV/SOF и двама пациенти в рамките за 24-седмично лечение с LDV/SOF + RBV не са имали потвърден генотип 1 подтип.

b. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 13: Честота на отговор в проучване ION-1

	LDV/SOF 12 седмици (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 217)	LDV/SOF 24 седмици (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 217)
ТВО	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>				
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Рецидив ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Други ^b	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>				
<i>Генотип</i>				
Генотип 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Генотип 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Цироза^c</i>				
Не	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Да	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

- а. Един пациент е изключен от рамото за 12-седмично лечение с LDV/SOF и един пациент е изключен от рамото за 24-седмично лечение с LDV/SOF+RBV, тъй като и двамата пациенти са били инфектирани с генотип 4 СНС.
- б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
- в. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).
- г. Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.

Лекувани преди това възрастни със или без цироза – ION-2 (проучване 0109) – Генотип 1
 ION-2 е рандомизирано, открито проучване, което оценява 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин (рандомизирани в съотношение 1:1:1:1), при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, със или без цироза, с неуспешна предходна базирана на интерферон терапия, включваща и схеми с HCV протеазен инхибитор. Рандомизирането е било стратифицирано в зависимост от наличието или липсата на цироза, генотип на HCV (1a срещу 1b) и отговор на предходна терапия за HCV (рецидив/вирусологичен пробив срещу липса на отговор).

Таблица 14: Демографски и изходни характеристики в проучване ION-2

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 111)	ОБЩО (n = 440)
Възраст (години): медиана (границы)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Мъжки пол	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Раса: чернокожи/ афро-американци	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
бели	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Генотип 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Предходна терапия за HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV протеазен инхибитор + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
Генотип IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^b</i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 111)	ОБЩО (n = 440)
Не подлежи на интерпретация	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

- а. Един пациент в рамената за 24-седмично лечение с LDV/SOF и един пациент в рамото за 24-седмично лечение с LDV/SOF+RBV са имали неуспешни предходни терапии със схема, базирана на не-пегилиран интерферон.
- б. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 15: Честота на отговор в проучване ION-2

	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 111)
ТВО	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>				
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Рецидив ^а	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Други ^б	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>				
<i>Генотип</i>				
Генотип 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Генотип 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Цироза</i>				
Не	95% (83/87)	100% (88/88) ^в	99% (85/86) ^в	99% (88/89)
Да ^г	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Предходна терапия за HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV протеазен инхибитор + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

- а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
- б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).
- в. Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.
- г. Оценка по скалата Metavir = 4 или оценка по Ishak ≥ 5 чрез чернодробна биопсия или резултат от фибротест > 0,75 и (APRI) > 2.

Таблица 16 представя честотата на отговор при 12-седмичните схеми на лечение (със или без рибавирин) за избрани подгрупи (вижте също предходната точка „Ефект на свързаните с резистентност HCV варианти на изходно ниво върху резултата от лечението“). При пациенти без цироза рецидиви са се получавали само при наличие на NS5A RAV на изходно ниво и по време на терапия с ледипасвир/софосбувир без рибавирин. При пациенти с цироза рецидиви са се получавали и при двете схеми на лечение, както при отсъствие, така и при наличие на NS5A RAV на изходно ниво.

Таблица 16: Честота на отговор за избрани подгрупи в проучване ION-2

	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 111)
Брой на пациенти с отговор в края на лечението	108	111	109	110
<i>Цироза</i>				
Не	5% (4/86) ^а	0% (0/88) ^б	0% (0/86) ^б	0% (0/88)
Да	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)

	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 111)
<i>Наличие на свързани с резистентност към NS5A субституции на изходно ниво⁶</i>				
Не	3% (3/91) ^г	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^е
Да	24% (4/17) ^д	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

- а. Тези 4 пациенти с рецидиви, които не са имали цироза, са имали на изходно ниво, полиморфизми, свързани с резистентност към NS5A.
- б. Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.
- в. Анализът (чрез дълбоко секвениране) е включил свързани с резистентност към NS5A полиморфизми, които са обусловили > 2,5-кратна промяна в EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T и Y93C/F/H/N/S за инфекция с HCV генотип 1a и L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K и Y93C/H/N/S за инфекция с HCV генотип 1b).
- г. 3/3 при тези пациенти са имали цироза.
- д. 0/4 при тези пациенти са имали цироза.
- е. Един пациент, който е постигнал вирусен товар < LLOQ в края на лечението, е имал липсващи данни за NS5A на изходно ниво и е бил изключен от анализа.

Лекувани преди това възрастни с цироза – SIRIUS – Генотип 1

SIRIUS обхваща пациенти с компенсирана цироза, които първо са имали неуспешна предходна терапия с пегилиран интерферон (PEG-IFN) + рибавирин, а след това са имали неуспешна терапия със схема на лечение, състояща се от пегилиран интерферон + рибавирин + an NS3/4A протеазен инхибитор. Цирозата е определена чрез биопсия, фибросканиране (> 12,5 kPa) или фибротест > 0,75 и индекс на съотношение AST : тромбоцити (APRI) > 2.

Проучването (двойносляпо и плацебо-контролирано) оценява 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир (с плацебо за рибавирин), в сравнение с 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Пациентите в последното рамо на лечение са получавали плацебо (за ледипасвир/софосбувир и рибавирин) по време на първите 12 седмици, а след това заслепена терапия с активно лекарство по време на следващите 12 седмици. Пациентите са били стратифицирани по HCV генотип (1a срещу 1b) и предишен отговор на лечение (дали е постигната HCV РНК < LLOQ).

Демографските и изходни характеристики са балансирани в двете групи на лечение. Медианата на възрастта е 56 години (диапазан: от 23 до 77); 74% от пациентите са били мъже; 97% са били бели; 63% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 94% са имали различни от CC IL28B алели (СТ или ТТ).

От 155-те включени пациенти, 1 пациент е прекратил лечение, докато е бил на плацебо. От останалите 154 пациенти, общо 149 са постигнали ТВО12 и при двете групи на лечение; 96% (74/77) от пациентите в групата на ледипасвир/софосбувир с рибавирин 12 седмици и 97% (75/77) от пациентите в групата на ледипасвир/софосбувир 24 седмици. Всичките 5 пациенти, които не са постигнали ТВО12, са имали рецидив след като са имали отговор в края на лечението (вж. точка „Резистентност” – „В клинични проучвания“ по-горе).

Лекувани преди това възрастни с неуспех от лечението със софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN

Ефикасността на ледипасвир/софосбувир при пациенти с неуспешно предходно лечение със софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN, се подкрепя от две клинични проучвания. В проучване I118, 44 пациенти с инфекция с генотип 1, включително 12 пациенти с цироза, с неуспешно предходно лечение със софосбувир + рибавирин + PEG-IFN или със софосбувир + рибавирин, са били лекувани с ледипасвир/софосбувир + рибавирин за 12 седмици; ТВО е бил 100% (44/44). В проучване ION-4, 13 коинфектирани пациенти с HCV/HIV-1 с генотип 1, включително 1 пациент с цироза, които са имали неуспех с лекарствена схема софосбувир + рибавирин, са били включени; ТВО е бил 100% (13/13) след 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир.

Възрастни пациенти с коинфекция с HCV/HIV – ION-4

ION-4 е открито клинично проучване, което оценява безопасността и ефикасността на 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир без рибавирин при нелекувани преди това пациенти с HCV и лекувани преди това пациенти с СНС генотип 1 или 4, които са били коинфектирани с HIV-1. Лекуваните преди това пациенти са имали неуспех преди лечението с PEG-IFN + рибавирин ± един HCV протеазен инхибитор или софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN. Пациентите са били на стабилна HIV-1 антиретровирусна терапия, която е включвала емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат, приложени с ефавиренц, рилпивирин или ралтегравир.

Медианата на възрастта е 52 години (диапазон: от 26 до 72); 82% от пациентите са били мъже; 61% са били бели; 34% са били чернокожи; 75% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 2% са имали инфекция с генотип 4; 76% са имали различни от СС IL28В алели (СТ или ТТ); и 20% са имали компенсирана цироза. Петдесет и пет процента (55%) от пациентите са били лекувани преди това.

Таблица 17: Честота на отговор в проучване ION-4

	LDV/SOF 12 седмици (n = 335)
ТВО	96% (321/335) ^a
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>	
Вирусологичен неуспех по време на лечението	< 1% (2/335)
Рецидив ^b	3% (10/333)
Други ^b	< 1% (2/335)
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>	
Пациенти с цироза	94% (63/67)
Лекувани преди това пациенти с цироза	98% (46/47)

а. 8 пациенти с инфекция с HCV генотип 4 са били включени в проучването като 8/8 постигат ТВО12.

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

в. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Възрастни пациенти с коинфекция с HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE е открито проучване за оценка на 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при 50 пациенти с СНС с генотип 1, коинфектирани с HIV. Всички пациенти не са били лекувани преди това с терапия срещу HCV, били са без цироза, 26% (13/50) от пациентите не са били лекувани с HIV антиретровирусни средства и 74% (37/50) от пациентите са получавали съпътстваща HIV антиретровирусна терапия. В момента на междинния анализ, 40 пациенти са достигнали 12-седмичен период след лечение и ТВО12 е бил 98% (39/40).

Пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация и след чернодробна трансплантация – SOLAR-1 и SOLAR-2

SOLAR-1 и SOLAR-2 са две открити клинични проучвания, които оценяват 12 и 24 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир в комбинация с рибавирин при пациенти, инфектирани с HCV генотип 1 и 4, на които е направена чернодробна трансплантация и/или които имат декомпенсирано чернодробно заболяване. Двете проучвания са идентични в дизайна си. Пациентите са включвани в една от седемте групи въз основа на статуса по отношение на чернодробна трансплантация и тежестта на чернодробно увреждане (вж. Таблица 18). Пациенти с СРТ скор > 12 са изключвани. В рамките на всяка група пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават ледипасвир/софосбувир + рибавирин за 12 или 24 седмици.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво са балансирани между терапевтичните групи. От 670-те лекувани пациенти, медианата на възрастта е 59 години (диапазон: 21 до 81 години); 77% от пациентите са мъже; 91% са бели; средният индекс на телесна маса е 28 kg/m² (диапазон: 18 до 49 kg/m²); 94% и 6% от пациентите са имали инфекция с HCV, съответно генотип 1 и 4; 78% от пациентите са имали неуспешна предишна терапия за

HCV. Сред пациентите, които са имали декомпенсирана цироза (преди или след трансплантация), при скрининга 64% и 36% са съответно от CPT клас В и С, 24% са имали изходен скор по Model for End Stage Liver Disease (MELD) по-висок от 15.

Таблица 18: Комбинирани честоти на отговор (ТВО12) в проучвания SOLAR-1 и SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 307)^{а,б}	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 307)^{а,б}
	ТВО	ТВО
<i>Преди трансплантация</i>		
СРТ В	87% (45/52)	92% (46/50)
СРТ С	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>След трансплантация</i>		
Скор по Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
СРТ А ^в	98% (55/56)	96% (51/53)
СРТ В ^в	89% (41/46)	96% (43/45)
СРТ С ^в	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

- Дванадесет пациенти, подложени на трансплантация преди Седмица 12 след лечението с HCV PHK < LLOQ на последно измерване преди трансплантацията, са били изключени.
- Двама пациенти, които не са имали декомпенсирана цироза, и също не са получили чернодробен трансплантат, са били изключени поради непокриване на включващите критерии за която и да било от терапевтичните групи.
- СРТ = Child-Pugh-Turcotte, FCH = фиброзиращ холестатичен хепатит. СРТ А = оценка по СРТ 5-6 (компенсирани), СРТ В = оценка по СРТ 7-9 (декомпенсирани), СРТ С = оценка по СРТ 10-12 (декомпенсирани).

Четиридесет пациенти с генотип 4 CHC са включени в проучванията SOLAR-1 и SOLAR-2, SVR 12 са 92% (11/12) и 100% (10/10) от пациентите след трансплантация без декомпенсирана цироза, и 60% (6/10) и 75% (6/8) от пациентите с декомпенсирана цироза (преди и след чернодробна трансплантация), лекувани съответно за 12 или 24 седмици. От 7-те пациенти, които не са постигнали SVR12, 3 са рецидивирали, всички са имали декомпенсирана цироза и са лекувани с ледипасвир/софосбувир + рибавирин за 12 седмици.

Промените в скората по MELD и СРТ от изходно ниво до Седмица 12 след лечението са анализирани за всички пациенти с декомпенсирана цироза (преди или след трансплантация), които са постигнали SVR12 и за които е имало налични данни (n = 123) за оценка на ефекта от SVR12 върху чернодробната функция.

Промяна в скората по MELD: Сред тези, които са постигнали SVR12 с 12 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир + рибавирин, 57% (70/123) и 19% (23/123) са имали подобрене или са без промяна в скората по MELD от изходно ниво до Седмица 12 след лечението, съответно; от 32-мата пациенти, със скор по MELD ≥ 15 на изходно ниво, 59% (19/32) са имали скор по MELD < 15 в Седмица 12 след лечението. Наблюдаваното подобрене в оценките по MELD е до голяма степен предизвикано от подобренията в общия билирубин.

Промяна в скората и класа по СРТ: Сред онези, които са постигнали SVR12 с 12 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир и рибавирин, съответно 60% (74/123) и 34% (42/123) са имали подобрене или са без промяна в скората по СРТ от изходно ниво до седмица 12 след лечението; от 32-мата пациенти, които са имали СРТ С цироза на изходно ниво, 53% (17/32) са имали СРТ В цироза в Седмица 12 след лечението; от 88-те пациенти, които са имали СРТ В цироза на изходно ниво, 25% (22/88) са имали СРТ А цироза в Седмица 12 след лечението. Наблюдаваното подобрене в скората по СРТ е до голяма степен предизвикано от подобренията в общия билирубин и албумин.

Клинична ефикасност и безопасност при генотип 2, 3, 4, 5 и 6 (вж. също точка 4.4)
Ледипасвир/софосбувир е оценен за лечение на различни от генотип 1 инфекции при малки проучвания фаза 2, както е обобщено по-долу.

В клиничните проучвания са включени пациенти със или без цироза, нелекувани преди това или с неуспешна предходна терапия след лечение с PEG-IFN + рибавирин +/- HCV протеазен инхибитор.

За инфекция с генотип 2, 4, 5 и 6 лечението е включвало ледипасвир/софосбувир без рибавирин, прилаган в продължение на 12 седмици (Таблица 19). За инфекция с генотип 3, ледипасвир/софосбувир е бил прилаган със или без рибавирин, също в продължение на 12 седмици (Таблица 20).

Таблица 19: Честота на отговор (ТВО12) с ледипасвир/софосбувир в продължение на 12 седмици при пациенти с инфекция с HCV генотип 2, 4, 5 и 6

Проучване	ГТ	n	ТЕ ^а	ТВО12		Рецидив ^б
				Общо	Цироза	
Проучване 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Проучване 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Проучване 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Проучване 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

а. ТЕ: брой лекувани преди това пациенти (treatment-experienced).

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

Таблица 20: Честота на отговор (ТВО12) при пациенти с инфекция с генотип 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 седмици		LDV/SOF 12 седмици	
	ТВО	Рецидив ^а	ТВО	Рецидив ^а
<i>Нелекувани преди това</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Пациенти без цироза	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Пациенти с цироза	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Лекувани преди това</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Пациенти без цироза	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Пациенти с цироза	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: Не е проучено (not studied).

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучване 0154 е отворено клинично проучване, което оценява безопасността и ефикасността на 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при 18 инфектирани с генотип 1 HCV пациенти с тежко бъбречно увреждане, което не налага диализа. На изходно ниво двама пациенти са с цироза и средната eGFR е 24,9 ml/min (диапазон: 9,0 - 39,6). SVR12 е постигнат при 18/18 пациенти.

Проучване 4063 е открито клинично проучване с три рамена, което оценява 8-, 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при общо 95 пациенти с генотип 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) или 6 (2%) СНС и ТСББ, налагаща диализа: 45 инфектирани с генотип 1 HCV пациенти, които не са били лекувани преди това, без цироза, са получавали ледипасвир/софосбувир за 8 седмици; 31 инфектирани с генотип 1 HCV пациенти, които са били лекувани преди това и пациенти с генотип 2, 5 и 6 инфекция, нелекувани или лекувани преди това, без цироза, са получавали ледипасвир/софосбувир за 12 седмици; и 19 инфектирани с генотип 1, 2 и 4 HCV пациенти с компенсирана цироза са получавали ледипасвир/софосбувир за 24 седмици. От общо 95-те пациенти, на изходно ниво 20% от пациентите са имали цироза, 22% са били лекувани преди това, 21% са имали бъбречна трансплантация, 92% са били на хемодиализа и 8% са били на перитонеална диализа; средната продължителност на диализата е била 11,5 години (диапазон: 0,2 до 43,0 години). Честотите на SVR за групите на лечение с

ледипасвир/софосбувир за 8, 12 и 24 седмици са съответно 93% (42/45), 100% (31/31) и 79% (15/19). От седемте пациенти, които не са постигнали SVR12, никой не е имал вирусологичен неуспех или рецидив.

Педиатрична популация

Ефикасността на ледипасвир/софосбувир при инфектирани с HCV пациенти на възраст 3 години и повече е оценена в открито клинично проучване фаза 2, в което са включени 226 пациенти: 221 пациенти с генотип 1, 2 пациенти с генотип 3 и 3 пациенти с генотип 4 на СНС (проучване 1116) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Пациенти на възраст от 12 до < 18 години:

Ледипасвир/софосбувир е оценен при 100 пациенти на възраст от 12 до < 18 години с инфекция с HCV генотип 1. Общо 80 пациенти (n=80) са нелекувани, а 20 пациенти (n=20) са лекувани преди това. Всички пациенти са лекувани с ледипасвир/софосбувир за 12 седмици.

Демографските и изходните характеристики са балансираны при нелекуваните и лекуваните преди това пациенти. Медианата на възрастта е 15 години (диапазон: 12 до 17); 63% от пациентите са от женски пол; 91% са бели, 7% са чернокожи, а 2% са с азиатски произход; 13% са испано-/латиноамериканци; средното тегло е 61,3 kg (диапазон: 33,0 до 126,0 kg); 55% са с изходни HCV РНК нива по-големи или равни на 800 000 IU/ml; 81% са имали HCV инфекция генотип 1a и за 1 пациент, който не е лекуван, се знае, че има цироза. Повечето от пациентите (84%) са инфектирани чрез вертикално предаване на инфекцията.

Честотата на ТВО12 е общо 98% (98% [78/80] при нелекуваните преди това пациенти и 100% [20/20] при лекуваните преди това пациенти). Общо 2 от 100 пациенти (2%), и двамата нелекувани преди това, не постигат ТВО12 (поради невъзможност за проследяването им). При никой от пациентите не се наблюдава вирусологичен неуспех.

Пациенти на възраст от 6 до < 12 години:

Ледипасвир/софосбувир е оценен при 92 пациенти на възраст от 6 до < 12 години с генотип 1, 3 или 4 на инфекция с HCV. Общо 72 пациенти (78%) са нелекувани, а 20 пациенти (22%) са лекувани преди това. Осемдесет и девет от пациентите (87 пациенти с инфекция с HCV генотип 1 и 2 пациенти с инфекция с HCV генотип 4) са лекувани с ледипасвир/софосбувир за 12 седмици, 1 лекуван преди това пациент с инфекция с HCV генотип 1 и цироза е лекуван с ледипасвир/софосбувир за 24 седмици и 2 лекувани преди това пациенти с инфекция с HCV генотип 3 са лекувани с ледипасвир/софосбувир плюс рибавирин за 24 седмици.

Медианата на възрастта е 9 години (диапазон: 6 до 11); 59% от пациентите са от мъжки пол; 79% са бели, 8% са чернокожи, а 5% са с азиатски произход; 10% са испано-/латиноамериканци; средното тегло е 32,8 kg (диапазон: от 17,5 до 76,4 kg); 59% са с изходни HCV РНК нива по-големи или равни на 800 000 IU/ml; 84% са имали HCV инфекция генотип 1a; 2 пациенти (1 нелекуван и 1 лекуван преди това) са имали известна цироза. Повечето от пациентите (97%) са инфектирани чрез вертикално предаване на инфекцията.

Процентът на SVR е общо 99% (99% [88/89], 100% [1/1] и 100% [2/2] при пациенти, лекувани съответно с ледипасвир/софосбувир за 12 седмици, ледипасвир/софосбувир за 24 седмици и ледипасвир/софосбувир плюс рибавирин за 24 седмици). Един нелекуван преди това пациент с инфекция с HCV генотип 1 и цироза, който е лекуван с Harvoni за 12 седмици, не постигна SVR12 и е имал рецидив.

Пациенти на възраст от 3 до < 6 години:

Ледипасвир/софосбувир е оценен при 34 пациенти на възраст от 3 до < 6 години с генотип 1 (n = 33) или генотип 4 (n = 1) на инфекция с HCV. Всички пациенти не са лекувани и са лекувани с ледипасвир/софосбувир за 12 седмици. Медианата на възрастта е 5 години (диапазон: 3 до 5); 71% от пациентите са от женски пол; 79% са бели, 3% са чернокожи, а 6% са с азиатски произход; 18% са испано-/латиноамериканци; средното тегло е 19,2 kg (диапазон: от 10,7 до 33,6 kg); 56% са с изходни HCV РНК нива по-големи или равни на 800 000 IU/ml; 82%

са имали HCV инфекция генотип 1a; за нито един пациент не е имало данни за цироза. Всички пациенти (100%) са инфектирани чрез вертикално предаване на инфекцията.

Честотата на SVR е общо 97% (97% [32/33] при пациентите с инфекция с HCV генотип 1 и 100% [1/1] при пациентите с инфекция с HCV генотип 4). Един пациент, който преждевременно преустанови лечението по проучването след пет дни поради необичаен вкус на лекарството, не постигна SVR.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на ледипасвир/софосбувир при инфектирани с HCV пациенти, медиана на пиковата плазмена концентрация на ледипасвир се наблюдава 4,0 часа след приема на дозата. Софосбувир се абсорбира бързо и медиана на пиковите плазмени концентрации се наблюдава ~ 1 час след приема на дозата. Медиана на пиковата плазмена концентрация на GS-331007 се наблюдава 4 часа след приема на дозата.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, средногеометричната на AUC_{0-24} в стационарно състояние за ледипасвир ($n = 2\ 113$), софосбувир ($n = 1\ 542$) и GS-331007 ($n = 2\ 113$) е съответно 7 290, 1 320 и 12 000 $ng \cdot h/ml$. C_{max} в стационарно състояние за ледипасвир, софосбувир и GS-331007 е съответно 323, 618 и 707 ng/ml . AUC_{0-24} и C_{max} за софосбувир и GS-331007 са сходни при здрави възрастни пациенти и пациенти с инфекция с HCV. В сравнение със здрави пациенти ($n = 191$), AUC_{0-24} и C_{max} за ледипасвир са съответно 24% и 32% по-ниски при инфектирани с HCV пациенти. AUC за ледипасвир е пропорционална на дозата в дозовия интервал от 3 до 100 mg. AUC за софосбувир и GS-331007 са почти пропорционални на дозата в интервала 200 mg до 400 mg.

Влияние на храната

В сравнение с приема на гладно, прилагането на единична доза ледипасвир/софосбувир, с храна с умерено съдържание на мазнини или богата на мазнини, повишава AUC_{0-inf} на софосбувир приблизително 2-кратно, но не повлиява значимо C_{max} на софосбувир. Експозициите на GS-331007 и ледипасвир не се променят при наличие на нито един от двата вида храна. Harvoni може да се прилага независимо от приема на храна.

Разпределение

Ледипасвир се свързва > 99,8% с човешките плазмени протеини. След единична доза от 90 mg [^{14}C]-ледипасвир при здрави доброволци, съотношението на [^{14}C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е в интервала между 0,51 и 0,66.

Софосбувир се свързва приблизително 61-65% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в диапазона от 1 $\mu g/ml$ до 20 $\mu g/ml$. Свързването с протеините на GS-331007 е минимално в човешката плазма. След единична доза от 400 mg [^{14}C]-софосбувир при здрави доброволци, съотношението на [^{14}C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е приблизително 0,7.

Биотрансформация

In vitro не се установява забележим метаболизъм на ледипасвир от човешки CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Има данни за бавен оксидативен метаболизъм чрез непознат механизъм. След единична доза от 90 mg [^{14}C]-ледипасвир, системната експозиция се дължи почти изцяло на основното лекарство (> 98%). Във фекалиите ледипасвир се открива също главно в непроменен вид.

Софосбувир се метаболизира основно в черния дроб до получаване на фармакологично активния нуклеозиден аналог трифосфат GS-461203. Активният метаболит не е установен.

Пътят на метаболитно активиране включва последваща хидролиза на карбоксилната естерна група, която се катализира от човешки катепсин А или карбоксилестераза 1, и фосфорамидатно разцепване чрез хистидин триаден нуклеотид-свързващ протеин 1, последвано от фосфорилиране посредством пиримидин-нуклеотидния път на биосинтеза. Дефосфорилирането води до образуване на нуклеозиден метаболит GS-331007, който не може да бъде ефективно рефосфорилиран и не притежава анти-HCV активност *in vitro*. За ледипасвир/софосбувир около 85% от общата системна експозиция се падат на GS-331007.

Елиминиране

След единична перорална доза 90 mg [¹⁴C]-ледипасвир, средното цялостно елиминиране на [¹⁴C]-радиоактивността във фекалиите и урината е 87%, като по-голямата част от дозата радиоактивност се открива във фекалиите (86%). На екскретирания с фекалиите ледипасвир в непроменен вид се падат средно 70% от приложената доза, а на оксидативния метаболит M19 се падат 2,2% от дозата. Тези данни предполагат, че жлъчната екскреция на ледипасвир в непроменен вид е основният път на елиминиране, като бъбречната екскреция е второстепенен път (около 1%). Медианата на терминалния полуживот на ледипасвир при здрави доброволци след приложение на ледипасвир/софосбувир, при прием на гладно, е 47 часа.

След единична перорална доза 400 mg [¹⁴C]-софосбувир, средното цялостно елиминиране на дозата е над 92%, като приблизително 80%, 14% и 2,5% се откриват съответно в урината, фекалиите и издишания въздух. По-голямата част от дозата софосбувир в урината е GS-331007 (78%), докато само 3,5% се открива под формата на софосбувир. Тези данни показват, че бъбречният клирънс е основният път на елиминиране на GS-331007, като голяма част от него е активна секреция. Медианата на терминалните полуживоти на софосбувир и GS-331007 след приложение на ледипасвир/софосбувир е съответно 0,5 и 27 часа.

Нито ледипасвир, нито софосбувир са субстрати на транспортерите на чернодробния ъптейк, транспортера на органични катиони OCT1 (organic cation transporter, OCT), полипептида транспортер на органичните аниони OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide, OATP) или OATP1B3. GS-331007 не е субстрат на бъбречните транспортери, включително транспортера на органични аниони OAT1 (organic anion transporter, OAT) или OAT3, или OCT2.

In vitro възможност ледипасвир/софосбувир да повлияе други лекарствени продукти

При концентрации, достигнати при клинични условия, ледипасвир не е инхибитор на чернодробни транспортери, включително OATP 1B1 или 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, транспортера за екструзия на множествени лекарства и токсини MATE1 (multidrug and toxic compound extrusion, MATE), протеина за множествена лекарствена резистентност MRP2 (multidrug resistance protein, MRP) или MRP4. Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори на лекарствените транспортери P-гр, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, а GS-331007 не е инхибитор на OAT1, OCT2 и MATE1.

Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори или индуктори на ензимите CYP или уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (UGT) 1A1.

Фармакокинетика при специални популации

Раса и пол

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за ледипасвир, софосбувир или GS-331007, които да са свързани с расата. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за софосбувир или GS-331007, които да са свързани с пола. AUC и C_{max} на ледипасвир са съответно със 77% и 58% по-високи при жените в сравнение с мъжете. Смята се, обаче, че връзката между пола и експозицията към ледипасвир не е клинично значима.

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че в рамките на изследваната възрастова група (18 до 80 години), възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на ледипасвир, софосбувир или GS-331007. Клиничните проучвания на ледипасвир/софосбувир обхващат 235 пациенти (8,6% от общия брой пациенти) на възраст 65 и повече години.

Бъбречно увреждане

Обобщение на ефекта на различните степени на бъбречно увреждане (БУ) върху експозициите на компонентите на Harvoni в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, описани в текста по-долу, е представено в таблица 21.

Таблица 21: Ефект на различните степени на бъбречно увреждане върху експозициите (AUC) на софосбувир, GS-331007 и ледипасвир в сравнение с участници с нормална бъбречна функция

	Участници, отрицателни за HCV				Участници, инфектирани с HCV		
	Леко БУ (eGFR ≥ 50 и < 80 ml/min/ 1,73 m ²)	Умерено БУ (eGFR ≥ 30 и < 50 ml/min/ 1,73 m ²)	Тежко БУ (eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m ²)	ТСББ, налагаща диализа		Тежко БУ (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²)	ТСББ, налагаща диализа
				Прием 1 час преди диализа	Прием 1 час след диализа		
Софосбувир	1,6- кратно↑	2,1-кратно↑	2,7-кратно↑	1,3- кратно↑	1,6- кратно↑	~2-кратно↑	1,9-кратно↑
GS-331007	1,6- кратно↑	1,9-кратно↑	5,5-кратно↑	≥ 10 - кратно↑	≥ 20 - кратно↑	~6-кратно↑	23-кратно↑
Ледипасвир	-	-	↔	-	-	-	1,6-кратно↑

↔ не показва клинично значима промяна в експозицията на ледипасвир.

Фармакокинетиката на ледипасвир е проучена при прилагане на единична доза от 90 mg ледипасвир при възрастни пациенти без HCV с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min по Cockcroft-Gault, медиана [границы] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена при възрастни пациенти без HCV с леко (eGFR ≥ 50 и < 80 ml/min/1,73 m²), умерено (eGFR ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) и тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), и при пациенти с ТСББ, налагаща хемодиализа, след прилагане на единична доза от 400 mg софосбувир в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 ефективно се премахва чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 53%. След единична доза от 400 mg софосбувир, 4-часова хемодиализа отстранява 18% от приложената доза софосбувир.

При инфектирани с HCV възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане, лекувани с ледипасвир/софосбувир в продължение на 12 седмици (n = 18) фармакокинетиката на ледипасвир, софосбувир и GS-331007 е в съответствие с тази, наблюдавана при пациенти без HCV с тежко бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на ледипасвир, софосбувир и GS-331007 е проучена при възрастни пациенти, инфектирани с HCV, с ТСББ, налагаща диализа, лекувани с ледипасвир/софосбувир (n = 94) за 8, 12 или 24 седмици, и е сравнена с тази при пациенти без бъбречно увреждане в проучванията фаза 2/3 на ледипасвир/софосбувир.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ледипасвир е проучена с единична доза от 90 mg ледипасвир при възрастни пациенти без HCV с тежко чернодробно увреждане (CPT клас C). Плазмената експозиция на ледипасвир (AUC_{inf}) е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при пациенти с нормална чернодробна функция като контроли. Фармакокинетичният

популяционен анализ при инфектирани с HCV възрастни пациенти показва, че цирозата (включително декомпенсираната цироза) няма клинично значим ефект върху експозицията на ледипасвир.

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена след 7-дневно приложение на 400 mg софосбувир при инфектирани с HCV възрастни пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (СРТ клас В и С). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция AUC₀₋₂₄ за софосбувир е 126% и 143% по-висока при умерено и тежко чернодробно увреждане, докато AUC₀₋₂₄ за GS-331007 е съответно 18% и 9% по-висока. Фармакокинетичният популяционен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че цирозата (включително декомпенсираната цироза) няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир и GS-331007.

Телесно тегло

Телесното тегло няма значителен ефект върху експозицията на софосбувир, според фармакокинетичния популяционен анализ. Експозицията на ледипасвир намалява с повишаването на телесното тегло, но ефектът не се счита за клинично значим.

Педиатрична популация

Експозициите на ледипасвир, софосбувир и GS-331007 при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече са сходни с тези при възрастни от проучвания фаза 2/3, след приложение на ледипасвир/софосбувир.

90% доверителните интервали на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати за всички ФК параметри, представляващи интерес, са били в предварително определените граници на подобие, с по-малко от 2 пъти (50% до 200%), с изключение на C_{tau} при ледипасвир при педиатрични пациенти на възраст 12 години и повече, за който е отчетена 84% по-висока стойност (90%ДИ: 168% до 203%), която не е била счетена за клинично значима.

Фармакокинетиката на ледипасвир, софосбувир и GS-331007 не е установена при педиатрични пациенти на възраст < 3 години (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ледипасвир

Не са установени прицелни органи на токсичност при проучвания върху плъхове и кучета с ледипасвир при AUC експозиции приблизително 7 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

Ледипасвир не е генотоксичен в серия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Ледипасвир не е канцерогенен в 26-седмично проучване при gasH2 трансгенни мишки и 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове, при експозиция до 26 пъти по-висока при мишките и до 8 пъти по-висока при плъховете от експозицията при хора.

Ледипасвир няма нежелани реакции върху чифтосването и фертилитета. При женски плъхове, средният брой на жълтите тела и на местата на имплантацията е бил леко понижен при експозиции на майките 6-пъти по-високи от експозицията при хора в препоръчителната клинична доза. За нивото, при което не се наблюдават ефекти, AUC експозицията на ледипасвир е приблизително 7- и 3-пъти, по-висока, съответно при мъжките и женските екземпляри, от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

При проучванията за токсичност на ледипасвир, при плъхове и зайци, не са наблюдавани тератогенни ефекти по отношение на развитието.

При едно пре- и постнатално проучване при плъхове, при приложение на дози токсични за майката, развиващото се поколение плъхове показва средно намалено телесно тегло и повишаване на телесното тегло при експозиция *in utero* (при приложение на дози върху майките) и в периода на лактация (чрез кърмата) при експозиция на майките 4 пъти по-висока от експозицията при хора в препоръчителната клинична доза. Няма ефекти върху преживяемостта, физическото развитие и поведението, и репродуктивните способности поколението след експозиция на майките, сходна с експозицията при хора в препоръчителната клинична доза.

При приложение върху плъхове в период на лактация, ледипасвир се установява в плазмата на плъховете сукалчета, вероятно поради екскрецията на ледипасвир с млякото.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията за оценка на риска за околната среда са показали, че ледипасвир има потенциала да бъде много устойчив и биоакмулиращ (vPvB) в околната среда (вж. точка 6.6).

Софосбувир

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета, високите дози на диастереомерната смес в съотношение 1:1 водят до нежелани реакции от страна на черния дроб (кучета) и сърцето (плъхове) и стомашно-чревни реакции (кучета). Експозицията на софосбувир при проучвания при гризачи не може да се установи, вероятно поради висока естеразна активност; обаче експозицията на основния метаболит GS-331007 при дози, отключващи нежелани реакции е била 16 пъти (плъхове) и 71 пъти (кучета) по-висока от клиничната експозиция при доза 400 mg софосбувир. Не са наблюдавани находки в черния дроб или сърцето при проучвания за токсичност при дългосрочно приложение при експозиции 5 пъти (плъхове) и 16 пъти (кучета) по-високи от клиничната експозиция. Не са наблюдавани находки в черния дроб или сърцето при 2-годишните проучвания за канцерогенност при експозиции 17 пъти (мишки) и 9 пъти (плъхове) по-високи от клиничната експозиция.

Софосбувир не е генотоксичен в серия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове не показват канцерогенен потенциал на софосбувир, прилаган в дози до 600 mg/kg/ден при мишки и 750 mg/kg/ден при плъхове. Експозицията на GS-331007 при тези проучвания е до 17 пъти (мишки) и 9 пъти (плъхове) по-висока от клиничната експозиция при доза 400 mg софосбувир.

Софосбувир не повлиява ембрио-феталния виталитет или фертилитета при плъхове и не е тератогенен при проучвания за развитието при плъхове и зайци. Не се съобщава за повлияване на поведението, репродукцията или развитието на поколението при плъхове. В проучвания при зайци, експозицията на софосбувир е 6 пъти над очакваната експозиция при клинични условия. В проучвания при плъхове, експозицията на софосбувир не може да се установи, но границите на експозицията въз основа на основния метаболит при хора са приблизително 5 пъти по-високи от експозицията при клинични условия при доза 400 mg софосбувир.

Производни на софосбувир преминават през плацентата при бременни плъхове и в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Коповидон
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли (винилов алкохол)
Титанов диоксид, частично хидролизиран
Макрогол
Талк
Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110) (само за Narvonі 90 mg/400 mg филмирани таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

6 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките Narvonі се предлагат в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленова запушалка, защитена от деца, съдържащи 28 филмирани таблетки, със сушител силикагел и полиестерен тампон.

Предлагат се следните видове опаковки:

- картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки
- и само за 90 mg/400 mg таблетки; картонени опаковки, съдържащи 84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 01 август 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 33,75 mg/150 mg обвити гранули в саше
Harvoni 45 mg/200 mg обвити гранули в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Harvoni 33,75 mg/150 mg обвити гранули в саше

Всяко саше съдържа 33,75 mg ледипасвир (ledipasvir) и 150 mg софосбувир (sofosbuvir).

Помощни вещества с известно действие

Всяко саше съдържа 220 mg лактоза (като монохидрат).

Harvoni 45 mg/200 mg обвити гранули в саше

Всяко саше съдържа 45 mg ледипасвир (ledipasvir) и 200 mg софосбувир (sofosbuvir).

Помощни вещества с известно действие

Всяко саше съдържа 295 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити гранули в саше.

Оранжеви, обвити гранули в саше.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Harvoni е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За специфичната активност в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (HCV) вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Harvoni трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на пациенти с СНС.

Дозировка

Препоръчителната доза на Harvoni при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече е въз основа на теглото (както е посочено в таблица 2) и може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Таблица 1: Препоръчителна продължителност на лечението с Harvoni и препоръчителната употреба на комбинирана терапия с рибавирин за определени подгрупи

Популация пациенти (включително пациенти с коинфекция с HIV)	Лечение и продължителност
<i>Възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече^a с CHC генотип 1, 4, 5 или 6</i>	
Пациенти без цироза	Harvoni за 12 седмици. - Евентуално Harvoni за 8 седмици при нелекувани преди това пациенти, инфектирани с генотип 1 (вж. точка 5.1, проучване ION-3).
Пациенти с компенсирана цироза	Harvoni + рибавирин ^{б, в} за 12 седмици или Harvoni (без рибавирин) за 24 седмици. - Евентуално Harvoni (без рибавирин) за 12 седмици при пациенти, за които се смята, че са с нисък риск от клинична прогресия на заболяването и които имат опции за последващо повторно лечение (вж. точка 4.4).
Пациенти, които са след чернодробна трансплантация без цироза или с компенсирана цироза	Harvoni + рибавирин ^{б, в} за 12 седмици (вж. точка 5.1). - Евентуално Harvoni (без рибавирин) за 12 седмици (при пациенти без цироза) или 24 седмици (при пациенти с цироза), при пациенти, които са неподходящи за, или имат непоносимост към рибавирин.
Пациенти с декомпенсирана цироза независимо от статуса на трансплантация	Harvoni + рибавирин ^г за 12 седмици (вж. точка 5.1) - Евентуално Harvoni (без рибавирин) за 24 седмици при пациенти, които са подходящи за, или имат непоносимост към рибавирин.
<i>Възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече^a с CHC генотип 3</i>	
Пациенти с компенсирана цироза и/или с неуспешна предходна терапия	Harvoni + рибавирин ^б за 24 седмици (вж. точки 4.4 и 5.1)

а Вижте Таблица 2 относно препоръките за дозирането на Harvoni въз основа на теглото за педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече.

б Възрастни: рибавирин въз основа на теглото (< 75 kg = 1000 mg и ≥ 75 kg = 1 200 mg), приложен перорално в два отделни приема с храна.

в Педиатрични пациенти: за препоръките относно дозирането на рибавирин вижте таблица 4 по-долу.

г За препоръки относно дозирането на рибавирин при възрастни пациенти с декомпенсирана цироза, вижте Таблица 3 по-долу.

Таблица 2: Дозиране при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече, които използват Harvoni перорални гранули*

Телесно тегло (kg)	Дозиране на перорални гранули в саше	Дневна доза на ледипасвир/софосбувир
≥ 35	две 45 mg/200 mg сашета с гранули веднъж дневно	90 mg/400 mg/ден
от 17 до < 35	едно 45 mg/200 mg саше с гранули веднъж дневно	45 mg/200 mg/ден
< 17	едно 33,75 mg/150 mg саше с гранули веднъж дневно	33,75 mg/150 mg/ден

* Harvoni се предлага и под формата на 45 mg/200 mg и 90 mg/400 mg филмирани таблетки (вж. точка 5.1). Вижте Кратката характеристика на продукта Harvoni за филмирани таблетки.

Таблица 3: Указания за дозиране на рибавирин, когато се прилага с Harvoni при възрастни пациенти с декомпенсирана цироза

Пациент	Доза на рибавирин*
Цироза преди трансплантиране Child-Pugh-Turcotte (CPT) клас В	1 000 mg на ден за пациенти < 75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло ≥ 75 kg
Цироза преди трансплантиране CPT клас С	Начална доза 600 mg, която може да се титрира до максимум 1 000/1 200 mg (1 000 mg за пациенти с телесно тегло < 75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло ≥ 75 kg), ако се понася добре. Ако началната доза не се понася добре, тя трябва да се намали според клиничните показания, въз основа на нивата на хемоглобин
Цироза след трансплантиране CPT клас В или С	

* Ако не може да се постигне по-нормализирана доза рибавирин (според теглото и бъбречната функция) по причини, свързани с поносимостта, трябва да се обмисли приложение на Harvoni + рибавирин за 24 седмици, за да се минимизира рискът от рецидиви.

Когато Harvoni се използва в комбинация с рибавирин при възрастни, вижте също Кратката характеристика на продукта рибавирин.

При педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече се препоръчва следното дозиране на рибавирин, където рибавирин се прилага перорално в два отделни приема с храна:

Таблица 4: Указания за дозиране на рибавирин, когато се прилага с Harvoni при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече

Телесно тегло kg	Доза на рибавирин*
< 47	15 mg/kg/ден
47-49	600 mg/ден
50-65	800 mg/ден
66-74	1 000 mg/ден
> или = 75	1 200 mg/ден

* Дневната доза на рибавирин е въз основа на теглото и се прилага перорално в два отделни приема с храна.

Промяна на дозата на рибавирин при възрастни, приемащи 1 000 - 1 200 mg дневно

Ако Harvoni се използва в комбинация с рибавирин и определен пациент получи сериозна нежелана реакция, потенциално свързана с рибавирин, дозата на рибавирин трябва да бъде променена или да се спре приложението му, ако е уместно, докато нежеланата реакция отслабне или намалее по тежест. Таблица 5 дава указания за промяна на дозата и спиране приложението в зависимост от концентрацията на хемоглобина и сърдечния статус на пациента.

Таблица 5: Указания за промяна на дозата на рибавирин при едновременно приложение с Harvoni при възрастни

Лабораторни стойности	Намалете дозата на рибавирин до 600 mg/ден, ако:	Спрате приложението на рибавирин, ако:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Хемоглобин при пациенти с анамнеза за стабилно протичащо сърдечно заболяване	≥ 2 g/dl спад на хемоглобина в хода на който и да е 4-седмичен период от лечението	< 12 g/dl въпреки 4 седмично лечение с намалена доза

След като веднъж приложението на рибавирин е спряно временно вследствие на отклонения в лабораторните показатели или клинични прояви, може да бъде направен опит за подновяването му с доза 600 mg дневно, която по-късно да бъде повишена до 800 mg дневно. Въпреки това, не се препоръчва дозата на рибавирин да се увеличава до първоначално назначената доза (1 000 mg до 1 200 mg дневно).

Педиатрична популация на възраст < 3 години

Безопасността и ефикасността на Harvoni при педиатрични пациенти на възраст < 3 години не са установени. Липсват данни.

Пропусната доза

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако повърнат в рамките на 5 часа след приема на дозата, трябва да приемат една допълнителна доза. Ако повърнат след повече от 5 часа след приема на дозата, не трябва да приемат допълнителна таблетка (вж. точка 5.1).

Ако се пропусне доза и не са изминали повече от 18 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат допълнителната доза възможно най-скоро и след това да приемат следващата доза в обичайното време. Ако са изминали повече от 18 часа, пациентите трябва да бъдат инструктирани да изчакат и да приемат следващата доза в обичайното време. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Harvoni при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), налагаща диализа. Harvoni може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Harvoni при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh-Turcotte [CPT] клас А, В или С) (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на ледипасвир/софосбувир са установени при пациенти с декомпенсирана цироза (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Harvoni може да се приема със или без храна.

За да улесните поглъщането на Harvoni перорални гранули може да използвате храна или вода, както е описано по-долу. Също така Harvoni може да се поглъща без храна или вода.

Прием на Harvoni гранули с храна за улесняване на поглъщането

При прием с храна за улесняване на поглъщането на гранулите пациентите трябва да бъдат инструктирани да наръсят гранулите върху една или повече супени лъжици не кисела мека храна при стайна или под стайна температура. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат Harvoni гранули в рамките на 30 минути след внимателното им смесване с храна и да погълнат цялото съдържание, без да го дъвчат, за да избегнат усещането на горчив вкус. Примерите за не кисела храна включват шоколадов сироп, картофено пюре и сладолед.

Прием на Harvoni гранули с вода за улесняване на поглъщането

При прием с вода пациентите трябва да бъдат инструктирани, че гранулите може да се изсипят директно в устата и да се погълнат с вода.

Прием на Harvoni гранули без храна или вода

При прием без храна или вода пациентите трябва да бъдат инструктирани, че гранулите може да се изсипят директно в устата и да се погълнат. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат цялото съдържание, без да го дъвчат (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с розувастатин (вж. точка 4.5).

Употреба със силни индуктори на P-gp

Лекарствени продукти, които са силни индуктори на P-гликопротеина (P-gp) в червата (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион). Едновременното приложение ще намали значимо плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир и би могло да доведе до загуба на ефикасност на Harvoni (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Harvoni не трябва да се прилага съпътстващо с други лекарствени продукти, които съдържат софосбувир.

Специфична активност в зависимост от генотипа

По отношение на препоръчителните схеми при различни HCV генотипи, вижте точка 4.2. По отношение на специфичната вирусологична и клинична активност в зависимост от генотипа, вижте точка 5.1.

Клиничните данни в подкрепа на употребата на Harvoni при възрастни, инфектирани с HCV генотип 3, са ограничени (вж. точка 5.1). Не е проучвана относителната ефикасност на 12-седмична схема на лечение, включваща ледипасвир/софосбувир + рибавирин, в сравнение с 24-седмична схема на лечение, включваща софосбувир + рибавирин. Препоръчва се консервативна терапия с продължителност 24 седмици при всички лекувани преди това пациенти с генотип 3 и нелекуваните преди това пациенти с генотип 3 с цироза (вж. точка 4.2). При инфекция с генотип 3, употребата на Harvoni (винаги в комбинация с рибавирин) трябва да се обсъди само при пациенти, които се счита, че имат висок риск за клинична прогресия на заболяването и които нямат алтернативни възможности за лечение.

Клиничните данни в подкрепа на употребата на Harvoni при възрастни, инфектирани с HCV генотип 2 и 6, са ограничени (вж. точка 5.1).

Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са животозастрашаващи случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир, в комбинация с амиодарон. Брадикардия обикновено възниква в рамките на часове до дни, но са наблюдавани случаи с по-дълго време до появата ѝ, предимно до 2 седмици след започване на лечение за HCV.

Амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Harvoni, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказани.

Ако съпътстващата употреба на амиодарон се счита за необходима, се препоръчва пациентите да бъдат подложени на проследяване на сърдечната функция в болнична среда за първите 48 часа на едновременно приложение, след което сърдечната честота трябва ежедневно да се

наблюдава амбулаторно или самостоятелно в продължение поне на първите 2 седмици от лечението.

Поради дългия полуживот на амиодарон при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на Harvoni, също трябва да се проследява сърдечната функция, както е посочено по-горе.

Всички пациенти с едновременен или скорошен прием на амиодарон трябва да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

Употреба при пациенти с диабет

След започване на лечение за HCV инфекция с директно действащо антивирусно средство при пациенти с диабет може да настъпи подобрене в контрола на глюкозата, което потенциално да доведе до симптоматична хипогликемия. Нивата на глюкозата при пациенти с диабет, започващи терапия с директно действащо антивирусно средство, трябва да се проследяват внимателно, особено през първите 3 месеца, а противодиабетните им лекарства – да се променят, когато е необходимо. Лекарят, който отговаря за противодиабетното лечение на пациента, трябва да бъде информиран при започване на терапия с директно действащо антивирусно средство.

Коинфекция с HCV/HBV (хепатит В вирус)

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства са съобщени случаи на реактивация на вируса на хепатит В (HBV), някои от тях с летален изход. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и те трябва да бъдат проследявани и лекувани според актуалните клинични ръководства.

Лечение на пациенти с предходна експозиция на директно действащи срещу HCV антивирусни средства

При пациенти с неуспех от лечението с ледипасвир/софосбувир в повечето от случаите се наблюдава селектиране на NS5A мутации на резистентност, които впоследствие понижават чувствителността към ледипасвир (вж. точка 5.1). Ограничени данни показват, че подобни NS5A мутации са необратими в хода на дългосрочното проследяване. Понастоящем липсват данни, които да подкрепят ефективността на повторното лечение при пациенти, които са имали неуспешно лечение с ледипасвир/софосбувир с последваща схема на лечение, която включва NS5A инхибитор. Също така, понастоящем липсват данни, които да подкрепят ефективността на NS3/4A протеазните инхибитори при пациенти, които преди това са имали неуспешна предходна терапия, включваща NS3/4A протеазен инхибитор. По тази причина е възможно такива пациенти да зависят от други класове лекарствени продукти за изчистване на инфекцията с HCV. Следователно, трябва да се обмисли по-продължително лечение при пациентите, които нямат сигурни опции за последващо повторно лечение.

Бъбречно увреждане

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), налагаща хемодиализа. Harvoni може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точка 4.8, 5.1 и 5.2). Когато Harvoni се използва в комбинация с рибавирин, вижте също Кратката характеристика на продукта рибавирин за пациенти с креатининов клирънс (CrCl) < 50 ml/min (вж. точка 5.2).

Възрастни с декомпенсирана цироза и/или пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация

Ефикасността на ледипасвир/софосбувир при пациенти с инфекция с HCV генотип 5 и генотип 6 с декомпенсирана цироза и/или при пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация не е проучена. Лечението с Harvoni трябва да се води от оценка на възможните ползи и рискове за отделния пациент.

Употреба с умерени индуктори на P-гр

Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-гр в червата (напр. окскарбамазепин), могат да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти не се препоръчва с Harvoni (вж. точка 4.5).

Употреба с определени антиретровирусни схеми за лечение на HIV

Доказано е, че Harvoni увеличава експозицията на тенофовир, особено когато се използва съвместно със схема за лечение на HIV, съдържаща тенофовир дизопроксил фумарат и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер, не е установена. Възможните рискове и ползи, свързани с едновременното приложение на Harvoni и комбинираната таблетка с фиксирани дози, съдържаща елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или тенофовир дизопроксил фумарат, прилаган в комбинация с потенциран HIV протеазен инхибитор (напр. атазанавир или дарунавир), трябва да се преценят, особено при пациенти с увеличен риск от бъбречна дисфункция. Пациенти, получаващи Harvoni съпътстващо с елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или с тенофовир дизопроксил фумарат и потенциран HIV протеазен инхибитор, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир нежелани реакции. Вижте Кратката характеристика на тенофовир дизопроксил фумарат, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат за препоръки относно проследяване на бъбречната функция.

Употреба с инхибитори на HMG-CoA редуктазата

Едновременното приложение на Harvoni и инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици) може значимо да повиши концентрацията на статина, което повишава риска от миопатия и рабдомиолиза (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Harvoni не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти на възраст < 3 години, поради липса на данни за безопасността и ефикасността в тази популация.

Помощни вещества

Harvoni съдържа азо багрилото сънсет жълто FCF (E110), което може да предизвика алергични реакции. Също така съдържа и лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Harvoni съдържа ледипасвир и софосбувир, всякакви взаимодействия, установени с тези активни вещества поотделно, могат да се развият с Harvoni.

Възможност Harvoni да повлияе други лекарствени продукти

Ледипасвир е *in vitro* инхибитор на лекарствения транспортер P-гр и на протеина на резистентност на рак на гърдата (*breast cancer resistance protein*, BCRP) и може да повиши чревната абсорбция на едновременно прилагани субстрати на тези транспортери.

Възможност други лекарствени продукти да повлияят Harvoni

Ледипасвир и софосбувир са субстрати на лекарствения транспортер P-гр и на BCRP, докато GS-331007 не е.

Лекарствените продукти, които са силни индуктори на P-гр (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион), могат значително да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на ледипасвир/софосбувир и по тази причина са противопоказани с Harvoni (вж. точка 4.3). Лекарствените продукти, които са умерени индуктори на P-гр в червата (напр. окскарбазепин), могат да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Едновременното приложение с такива лекарствени продукти не се препоръчва с Harvoni (вж. точка 4.4). Едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират P-гр и/или BCRP може да повиши плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир без повишение на плазмената концентрация на GS-331007; Harvoni може да се прилага едновременно с инхибитори на P-гр и/или BCRP. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с ледипасвир/софосбувир, които да са медираны от CYP450 ензими или UGT1A1 ензими.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Harvoni, препоръчва се внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (INR).

Влияние на лечението с ДДАС върху лекарства, които се метаболизират в черния дроб

Фармакокинетиката на лекарствата, които се метаболизират в черния дроб (напр. имunosупресорни средства, като инхибитори на калциневрин), може да бъде повлияна от промени в чернодробната функция по време на лечение с директно действащо антивирусно средство (ДДАС), свързани с изчистване на HCV вируса.

Взаимодействия между Harvoni и други лекарствени продукти

Таблица 6 предоставя списък на установени или потенциални клинично значими лекарствени взаимодействия (където 90% доверителен интервал [ДИ] на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати [GLSM] е в рамките на „↔“, по-голям „↑“ или по-малък „↓“ от предварително определените граници на еквивалентност). Описаните лекарствени взаимодействия се базират на проучвания, проведени с ледипасвир/софосбувир или с ледипасвир и софосбувир като отделни средства, или са предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да се изявят при употреба на ледипасвир/софосбувир. Таблицата не е изчерпателна.

Таблица 6: Взаимодействия между Harvoni и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
СРЕДСТВА, ПОНИЖАВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА		
		Разтворимостта на ледипасвир се намалява при повишаване на рН. Очаква се лекарствените продукти, които повишават стомашното рН, да намаляват концентрация на ледипасвир.
<i>Антиацидни средства</i>		
напр. алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид; калциев карбонат	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Повишение на стомашното рН)	Препоръчва се да има интервал от 4 часа между приемите на Harvoni и антиацидното средство.
<i>H₂-рецепторни антагонисти</i>		
Фамотидин (40 mg единична доза)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^в / софосбувир (400 mg единична доза) ^{в, г} Едновременно приложение на фамотидин и Harvoni ^г	Ледипасвир ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Софосбувир ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↓ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Повишение на стомашното рН)	Възможно е H ₂ -рецепторните антагонисти да се прилагат по едно и също или различно време с Harvoni в доза, която не надвишава дозите, сравними с фамотидин 40 mg два пъти дневно.
Циметидин ^д Низатидин ^д Ранитидин ^д	(Повишение на стомашното рН)	
Фамотидин (40 mg единична доза)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^в / софосбувир (400 mg единична доза) ^{в, г} Прием на фамотидин 12 часа преди Harvoni ^г	Ледипасвир ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Софосбувир ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Повишение на стомашното рН)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>		
<p>Омепразол (20 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg единична доза)^B/ софосбувир (400 mg единична доза)^B</p> <p>Едновременно приложение на омепразол с Harvoni</p> <p>Ланзопразол^d Рабепразол^d Пантопризол^d Езомепразол^d</p>	<p>Ледипасвир ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(Повишение на стомашното рН)</p>	<p>Дози с инхибитор на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg могат да бъдат прилагани едновременно с Harvoni. Инхибиторите на протонната помпа не трябва да бъдат приемани преди Harvoni.</p>
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Амиодарон	<p>Не е известен ефектът върху концентрациите на амиодарон, софосбувир и ледипасвир.</p>	<p>Едновременното приложение на амиодарон със схема на лечение, съдържаща софосбувир, може да доведе до сериозна симптоматична брадикардия. Да се използва, само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт с Harvoni (вж. точки 4.4 и 4.8).</p>
Дигоксин	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> ↑ Дигоксин ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007</p> <p>(Инхибиране на P-gp)</p>	<p>Едновременното приложение на Harvoni с дигоксин може да увеличи концентрацията на дигоксина. Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин при едновременно приложение с Harvoni.</p>
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> ↑ Дабигатран ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007</p> <p>(Инхибиране на P-gp)</p>	<p>Препоръчва се клинично наблюдение и търсене на признаци за кървене и анемия, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с Harvoni. Изследването на коагулацията помага за откриване на пациенти с повишен риск от кървене, дължащ се на увеличена експозиция на дабигатран.</p>
Антагонисти на витамин К	<p>Не е проучено взаимодействието.</p>	<p>При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението с Harvoni.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция на P-гр)	Harvoni е противопоказан с фенобарбитал и фенитоин (вж. точка 4.3).
Карбамазепин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Индукция на P-гр)	Harvoni е противопоказан с карбамазепин (вж. точка 4.3).
Оскарбазепин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция на P-гр)	Очаква се едновременното приложение на Harvoni с окскарбазепин да понижи концентрацията на ледипасвир и софосбувир, което води до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Не се препоръчва подобно едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин (600 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^Г	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> Рифампицин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Наблюдавано:</i> Ледипасвир ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	Harvoni е противопоказан с рифампицин (вж. точка 4.3).
Рифампицин (600 mg един път дневно)/ софосбувир (400 mg единична доза) ^Г	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> Рифампицин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Наблюдавано:</i> Софосбувир ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	
Рифабутин	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир</p> <p><i>Наблюдавано:</i> Софосбувир ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA)</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	Harvoni е противопоказан с рифабутин (вж. точка 4.3).
Рифапентин	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	Очаква се едновременното приложение на Harvoni с рифапентин да понижи концентрацията на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Такова едновременно приложение не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
СЕДАТИВНИ/ХИПНОТИЧНИ СРЕДСТВА		
<p>Мидазолам (2,5 mg единична доза)/ ледипасвир (90 mg единична доза)</p> <p>Ледипасвир (90 mg веднъж дневно)</p>	<p><i>Наблюдавано:</i></p> <p>Мидазолам ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Инхибиране на CYP3A)</p> <p>Мидазолам ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Индукция на CYP3A)</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↔ Софосбувир ↔ GS-331007</p>	<p>Не се налага коригиране на дозата на Harvoni или на мидазолам.</p>
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА		
<p>Ефавиренц/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в / софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p>	<p>Ефавиренц ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Тенофовир ↓ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↔ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↔ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ледипасвир ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↔ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)</p>	<p>Не се налага коригиране на дозата на Harvoni или на ефавиренц/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
<p>Емтрицитабин/ рилпивирин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 25 mg/ 300 mg/ един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в / софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p>	<p>Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Рилпивирин ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Тенофовир ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↔ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↔ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ледипасвир ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Harvoni или на емтрицитабин/ рилпивирин/ тенофовир дизопроксил фумарат.</p>
<p>Абакавир/ ламивудин (600 mg/ 300 mg/ един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в / софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p>	<p>Абакавир ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Ламивудин ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ледипасвир ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Harvoni или абакавир/ ламивудин.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i>		
Потенциран с ритонавир атазанавир (300 mg/ 100 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^в / софосбувир (400 mg един път дневно) ^{в, г}	<p>Атазанавир ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ледипасвир ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Harvoni или атазанавир (потенциран с ритонавир).</p> <p>За комбинацията на тенофовир/емтрицитабин + атазанавир/ритонавир, моля, вижте по-долу.</p>
<p>Потенциран с ритонавир атазанавир (300 mg/ 100 mg един път дневно) + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в/ софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p> <p>Едновременно приложени^с</p>	<p>Атазанавир ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ритонавир ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Емтрицитабин ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Тенофовир ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ледипасвир ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Софосбувир ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Когато се прилага с тенофовир дизопроксил фумарат, използван в комбинация с атазанавир/ритонавир, Harvoni повишава концентрацията на тенофовир.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).</p> <p>Концентрациите на атазанавир също са повишени с риск за повишаване на нивото на билирубина/поява на жълтеница. Този риск е дори по-висок, ако рибавирин се използва като част от HCV лечението.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Потенциран с ритонавир дарунавир (800 mg/ 100 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^г	<p>Дарунавир ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ледипасвир ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Harvoni или дарунавир (потенциран с ритонавир).</p> <p>За комбинацията на тенофовир/емтрицитабин + дарунавир/ритонавир, моля, вижте по-долу.</p>
Потенциран с ритонавир дарунавир (800 mg/ 100 mg един път дневно)/ софосбувир (400 mg един път дневно)	<p>Дарунавир ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Софосбувир ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Потенциран с ритонавир дарунавир (800 mg/ 100 mg един път дневно) + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в/ софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г}</p> <p>Едновременно приложени^е</p>	<p>Дарунавир ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ритонавир ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Тенофовир ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ледипасвир ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Софосбувир ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Когато се прилага с дарунавир/ритонавир, използван в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni повишава концентрацията на тенофовир.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Потенциран с ритонавир лопинавир + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↑ Лопинавир ↑ Ритонавир</p> <p>↔ Емтрицитабин ↑ Тенофовир</p> <p>↑ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007</p>	<p>Прилаган с лопинавир/ритонавир в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni се очаква да повиши концентрацията на тенофовир.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).</p>
Потенциран с ритонавир типранавир	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007</p> <p>(Индукция на P-gp)</p>	<p>Очаква се едновременното приложение на Harvoni с типранавир (потенциран с ритонавир) да понижи концентрацията на ледипасвир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Не се препоръчва едновременно приложение.</p>
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ИНТЕГРАЗАТА</i>		
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^г	<p>Ралтегравир</p> <p>↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ледипасвир</p> <p>↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Harvoni или ралтегравир.</p>
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно)/ софосбувир (400 mg един път дневно) ^г	<p>Ралтегравир</p> <p>↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Софосбувир</p> <p>↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Елвитегравир/кобицистат/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^b / софосбувир (400 mg един път дневно) ^b	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↔ Емтрицитабин ↑ Тенофовир</p> <p><i>Наблюдавано:</i></p> <p>Елвитегравир ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Кобицистат ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ледипасвир ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Софосбувир ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Когато се прилага с елвитегравир/ кобицистат/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni се очаква да повиши концентрацията на тенофовир.</p> <p>Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).</p>
Долутегравир	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↔ Долутегравир ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007</p>	Не се налага корекция на дозата.
РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ		
Жълт кантарион	<p>Не е проучено взаимодействието.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007</p> <p>(Индукция на P-гр)</p>	Harvoni е противопоказан с жълт кантарион (вж. точка 4.3).
ИНХИБИТОРИ НА НМГ-CoA РЕДУКТАЗАТА		
Розувастатин ^ж	<p>↑ Розувастатин</p> <p>(Инхибиране на лекарствени транспортери OATP и BCRP)</p>	Едновременното приложение на Harvoni с розувастатин може значително да повиши концентрацията на розувастатин (повишение на AUC в пъти), което се свързва с повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Едновременното приложение на Harvoni с розувастатин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Правастатин ^ж	↑ Правастатин	Едновременно приложение на Harvoni с правастатин може значително да повиши концентрацията на правастатин, което се свързва с повишен риск от миопатия. При тези пациенти се препоръчва клинично и биохимично проследяване, като може да се наложи корекция на дозата (вж. точка 4.4).
Други статини	Очаквано: ↑ Статини	Не могат да бъдат изключени взаимодействия с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При едновременно приложение с Harvoni, трябва да се обмисли прилагане на намалена доза статини и да се предприеме внимателно проследяване за поява на нежелани реакции към статини (вж. точка 4.4).
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↔ Ледипасвир	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или метадон.
Метадон (Поддържаща терапия с метадон [от 30 до 130 mg/дневно])/софосбувир (400 mg един път дневно) ^г	R-метадон ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-метадон ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Софосбувир ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин ^ж	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↑ Ледипасвир ↔ Циклоспорин	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или циклоспорин при започване на едновременно приложение. Впоследствие е необходимо внимателно проследяване и потенциална корекция на дозата на циклоспорин.
Циклоспорин (600 mg единична доза)/софосбувир (400 mg единична доза) ^з	Циклоспорин ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Софосбувир ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Такролимус	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↔ Ледипасвир	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или такролимус при започване на едновременно приложение. Впоследствие е необходимо внимателно проследяване и потенциална корекция на дозата такролимус.
Такролимус (5 mg единична доза)/софосбувир (400 mg единична доза) ^з	Такролимус ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Софосбувир ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/ етинил естрадиол (норгестимат 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ етинил естрадиол 0,025 mg)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^г	Норелгестромин ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Норгестрел ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Етинил естрадиол ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Не се налага корекция на дозата на пероралните контрацептиви.
Норгестимат/ етинил естрадиол (норгестимат 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ етинил естрадиол 0,025 mg)/ софосбувир (400 mg един път дневно) ^г	Норелгестромин ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Норгестрел ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Етинил естрадиол ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

- а. Средно съотношение (90% ДИ) на фармакокинетичните параметри на лекарствата, прилагани едновременно с едното от двете изпитвани лекарства и с комбинацията им. Липса на ефект = 1,00.
- б. Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци.
- в. Приложен като Harvoni.
- г. Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 70-143%.
- д. Това са лекарства от един клас, в който могат да се предвидят сходни взаимодействия.
- е. Разделено приложение (на 12 часа) на атазанавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или дарунавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат и Harvoni са дали сходни резултати.
- ж. Това проучване е проведено в присъствието на две други антивирусни средства с директно действие.
- з. Граници на биоеквивалентност/еквивалентност 80-125%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ контрацепция при жени и мъже

Когато Narvonі се използва в комбинация с рибавирин, трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или партньорки на пациенти мъже. Установени са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове с експозиция на рибавирин. Жените с детероден потенциал или техните партньори трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и в продължение на известен период от време след завършване на лечението, както се препоръчва в Кратката характеристика на продукта рибавирин. Вижте Кратката характеристика на продукта рибавирин за допълнителна информация.

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на ледипасвир, софосбувир или Narvonі при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Не са наблюдавани значителни ефекти на ледипасвир или софосбувир върху развитието на фетуса при плъхове и зайци. Не е било възможно обаче напълно да се оценят границите на постигнатата при плъхове експозиция на софосбувир в сравнение с тази при хора в препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Narvonі по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ледипасвир или софосбувир и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на ледипасвир и метаболити на софосбувир в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. По тази причина Narvonі не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Narvonі върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ледипасвир или софосбувир върху фертилитета.

При едновременна употреба на рибавирин с Narvonі важат противопоказанията по отношение употребата на рибавирин по време на бременност и кърмене (вж. също Кратката характеристика на продукта рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Narvonі (прилаган самостоятелно или в комбинация с рибавирин) не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, обаче, трябва да бъдат уведомявани, че умората е била по-честа при пациенти, лекувани с ледипасвир/софосбувир в сравнение с плацебо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност при възрастни

Оценката на безопасността на Harvoni се основава на сборни данни от клинични проучвания фаза 3 без контрола при 1 952 пациенти, получавали Harvoni за 8, 12 или 24 седмици (включително 872 пациенти, които получават Harvoni в комбинация с рибавирин).

Дялът на пациентите, които окончателно са прекратили лечението поради нежелани реакции е 0%, < 1% и 1% за пациентите, приемали ледипасвир/софосбувир в продължение съответно на 8, 12 и 24 седмици; и < 1%, 0% и 2% за пациентите, приемали комбинирана терапия с ледипасвир/софосбувир + рибавирин в продължение съответно на 8, 12 и 24 седмици.

При клинични проучвания умората и главоболието са били по-чести при пациенти, лекувани с ледипасвир/софосбувир в сравнение с плацебо. Когато ледипасвир/софосбувир е проучван с рибавирин, най-честите нежелани лекарствени реакции от комбинираната терапия с ледипасвир/софосбувир + рибавирин са в съответствие с известния профил на безопасност на рибавирин, без да се увеличава честотата или тежестта на очакваните нежелани лекарствени реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при Harvoni (Таблица 7). Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органични класове и честота. Честотите се дефинират както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 7: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с Harvoni

Честота	Нежелана лекарствена реакция
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести	главоболие
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести	обрив
С неизвестна честота	ангиоедем
<i>Общи нарушения:</i>	
Много чести	умора

Възрастни с декомпенсирана цироза и/или пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация

Профилът на безопасност на ледипасвир/софосбувир с рибавирин за 12 или 24 седмици при възрастни с декомпенсирано чернодробно заболяване и/или при пациенти след чернодробна трансплантация, е оценен в две открити проучвания (SOLAR-1 и SOLAR-2). Не са забелязани нови нежелани лекарствени реакции сред пациенти с декомпенсирана цироза и/или пациенти, които са били след чернодробна трансплантация и които са получавали ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Въпреки че нежелани реакции, включително сериозни нежелани реакции, са се получавали по-често в това проучване, в сравнение с проучванията, които са изключили декомпенсирани пациенти и/или пациенти, които са били след чернодробна трансплантация, наблюдаваните нежелани реакции са онези, очаквани като клинични последици от напреднало чернодробно заболяване и/или трансплантация, или са били в съответствие с известния профил на безопасност на рибавирин (вж. точка 5.1 за подробности относно това проучване).

Спадове на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $< 8,5\text{ g/dl}$ по време на лечение са получавани при съответно 39% и 13% от пациентите, лекувани с ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Рибавирин е бил прекратен при 15% от пациентите.

7% от реципиентите на чернодробен трансплантат са имали промяна в тяхната имуносупресивна терапия.

Пациенти с бъбречно увреждане

Ледипасвир/софосбувир е прилаган за 12 седмици при 18 пациенти с генотип 1 СНС и тежко бъбречно увреждане в едно открито проучване (проучване 0154). В този ограничен набор от клинични данни за безопасност честотата на нежелани събития не се повишава ясно спрямо очакваната при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Безопасността на Harvoni е оценена в 12-седмично неконтролирано проучване, включващо 95 участници с ТСББ, налагаща диализа (проучване 4063). В тази популация експозицията на метаболита на софосбувир GS-331007 се увеличава 20-пъти, превишавайки нивата, при които са наблюдавани нежелани реакции в предклинични проучвания. В този ограничен набор от клинични данни за безопасност честотата на нежелани събития и смъртни случаи не се повишава ясно спрямо очакваната при пациенти с ТСББ.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Harvoni при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече са базирани на данни от открито клинично проучване фаза 2 (проучване 1116), в което са включени 226 пациенти, лекувани с ледипасвир/софосбувир за 12 или 24 седмици, или с ледипасвир/софосбувир плюс рибавирин за 24 седмици. Наблюдаваните нежелани реакции съответстват на реакциите, наблюдавани в клинични проучвания с ледипасвир/софосбувир при възрастни (вж. таблица 7).

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато Harvoni се използва с амиодарон и/или други лекарства, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нарушения на кожата

С неизвестна честота: синдром на Stevens-Johnson

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високите документирани дози ледипасвир и софосбувир са съответно 120 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни и единична доза 1 200 mg. При тези проучвания, проведени при здрави доброволци, не са наблюдавани неблагоприятни ефекти за тези дозови нива и нежеланите реакции са сходни по честота и тежест на тези, съобщавани в групите на лечение с плацебо. Ефектите при по-високи дози не са известни.

Няма специфичен антидот при предозиране на Harvoni. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява за признаци на интоксикация. Лечението при предозиране с Harvoni се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента. Малко вероятно е хемодиализата да доведе до значимо премахване на ледипасвир, тъй като ледипасвир се свързва във висока

степен с плазмените протеини. С хемодиализа може ефективно да бъде отстранен основният циркулиращ метаболит на софосбувир GS-331007, със степен на екстракция 53%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Директно действащо антивирусно средство, АТС код: J05AP51

Механизъм на действие

Ледипасвир е HCV инхибитор, насочен към HCV NS5A протеина, който е от съществено значение както за репликацията на РНК, така и за сглобяването на вирионите на HCV. В момента не е възможно биохимично потвърждаване на инхибирането на NS5A от ледипасвир, защото NS5A няма ензимна функция. *In vitro* проучвания за селектиране на резистентност и кръстосана резистентност показват, че механизмът на действие на ледипасвир е насочен към NS5A.

Софосбувир представлява пангенотипен инхибитор на HCV NS5B РНК-зависимата РНК полимераза, която е от съществено значение за вирусната репликация. Софосбувир е нуклеотидно предлекарство, което претърпява вътреклетъчен метаболизъм, за да се превърне във фармакологично активния уридинов аналог трифосфат (GS-461203), който може да бъде включен в HCV-РНК от NS5B полимеразата и действа като терминатор на веригата. GS-461203 (активният метаболит на софосбувир) не е нито инхибитор на човешките ДНК и РНК полимеразы, нито инхибитор на митохондриалната РНК полимераза.

Антивирусна активност

Стойностите на EC₅₀ на ледипасвир и софосбувир срещу репликони в пълна дължина или химерни репликони, кодиращи NS5A и NS5B секвенции от клинични изолати са представени подробно на Таблица 8. Наличието на 40% човешки серум не оказва ефект върху анти-HCV активността на софосбувир, но понижава 12 пъти анти-HCV активността на ледипасвир срещу HCV репликони на генотип 1a.

Таблица 8: Активност на ледипасвир и софосбувир срещу химерни репликони

Репликон генотипове	Активност на ледипасвир (EC ₅₀ , nM)		Активност на софосбувир (EC ₅₀ , nM)	
	Стабилни репликони	NS5A преходни репликони Медиана (границы) ^a	Стабилни репликони	NS5B преходни репликони Медиана (границы) ^a
Генотип 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Генотип 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Генотип 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Генотип 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 3a	168	-	50	81 (24-181)
Генотип 4a	0,39	-	40	-
Генотип 4d	0,60	-	-	-
Генотип 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Генотип 6e	264 ^b	-	-	-

а. Преходни репликони, носещи NS5A или NS5B от изолати при пациенти.

б. Химерните репликони, носещи NS5A гени от генотип 2b, 5a, 6a и 6e, са използвани за изследване на ледипасвир, докато химерните репликони, носещи NS5B гени от генотип 2b, 5a или 6a, са използвани за тестване на софосбувир.

Резистентност

В клетъчна култура

Селектирани са HCV репликони, за генотип 1a и 1b, в клетъчна култура, с намалена чувствителност към ледипасвир. Намалената чувствителност към ледипасвир е асоциирана с първичната субституция Y93H в NS5A, както при генотип 1a, така и при генотип 1b. В допълнение, при репликоните с генотип 1a се е развила субституция Q30E. Място-насочената мутагенеза на NS5A RAV показва, че субституциите, обуславящи промяна в чувствителността към ледипасвир в пъти > 100 и $\leq 1\ 000$ са Q30H/R, L31I/M/V, P32L и Y93T при генотип 1a, и P58D и Y93S при генотип 1b; и субституциите, обуславящи промяна в чувствителността в пъти $> 1\ 000$ са M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S при генотип 1a, и A92K и Y93H при генотип 1b.

В клетъчна култура са селектирани HCV репликони с намалена чувствителност към софосбувир за няколко генотипа, включително 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Намалената чувствителност към софосбувир е асоциирана с първичната субституция S282T в NS5B във всички изследвани репликон генотипове. Място-насочената мутагенеза на субституцията S282T в репликони на 8 генотипа обуславя 2- до 18-пъти намалена чувствителност към софосбувир и намален репликационен вирусен капацитет с 89% до 99% в сравнение със съответния див тип.

В клинични проучвания – възрастни – генотип 1

В сборен анализ на пациенти, които са получавали ледипасвир/софосбувир при проучвания фаза 3 (ION-3, ION-1 и ION-2), 37 пациенти (29 с генотип 1a и 8 с генотип 1b) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради вирусологичен неуспех или ранно преустановяване на лечението с проучваното лекарство и имат HCV РНК $> 1\ 000$ IU/ml. След изходно ниво, данни от дълбоко секвениране на NS5A и NS5B (гранична стойност на теста от 1%) са налични съответно за 37/37 и 36/37 пациенти.

Наблюдавани са варианти, свързани с резистентността (resistance-associated variants, RAV) на NS5A в изолати след изходно ниво при 29/37 пациенти (22/29 генотип 1a и 7/8 генотип 1b), които не постигат траен вирусологичен отговор (ТВО). От 29 пациенти с генотип 1a, които отговарят на изискванията за анализ на резистентността, 22/29 (76%) пациенти са имали една или повече NS5A RAV на позиции K24, M28, Q30, L31, S38 и Y93 към момента на вирусологичния неуспех, докато останалите 7/29 пациенти са нямали установени NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех. Най-честите варианти са били Q30R, Y93H и L31M. От 8 пациенти с генотип 1b, които отговарят на изискванията за анализ на резистентността, 7/8 (88%) пациенти са имали една или повече NS5A RAV на позиции L31 и Y93 към момента на вирусологичния неуспех, докато 1/8 пациенти са нямали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех. Най-често срещаният вариант е Y93H. Сред 8 пациенти, които не са имали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех, 7 пациенти са получили 8-седмично лечение ($n = 3$ с ледипасвир/софосбувир; $n = 4$ с ледипасвир/софосбувир + рибавирин) и 1 пациент е приемал ледипасвир/софосбувир в продължение на 12 седмици. При фенотипни анализи, изолатите след изходно ниво от пациенти, които са имали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех показват 20- до най-малко 243-кратно (най-високата изследвана доза) намалена чувствителност към ледипасвир. Място-насочената мутагенеза на субституцията Y93H, както в генотип 1a, така и в генотип 1b, както и субституцията Q30R и L31M в генотип 1a обуславя високи нива на понижена чувствителност към ледипасвир (промяна на EC_{50} в пъти по-голяма, от 544-кратно до 1 677-кратно).

Сред пациентите след трансплантация с компенсирано чернодробно заболяване или пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, преди или след трансплантация (проучвания SOLAR-1 и SOLAR-2), рецидивите са свързани с откриването на един или повече от следните NS5A RAV варианти: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D и Y93H/C при 12/14 пациенти с генотип 1a и L31M, Y93H/N при 6/6 пациенти с генотип 1b.

Открита е E237G субституция в NS5B при 3 пациенти (1 генотип 1b и 2 генотип 1a) в проучванията фаза 3 (ION-3, ION-1 и ION-2) и 3 пациенти с генотип 1a инфекция в

проучванията SOLAR-1 и SOLAR-2 в момента на рецидив. Субституцията E237G показва 1,3-кратно понижаване на чувствителността към софосбувир в изследването на реплика на генотип 1a. Клиничната значимост на тази субституция е неизвестна към момента.

Субституцията S282T в NS5B, която е свързана с резистентност към софосбувир, не е била установена при нито един от изолатите при вирусологичен неуспех от проучванията фаза 3. Обаче, субституцията NS5B S282T в комбинация със субституции L31M, Y93H и Q30L на NS5A е открита при един пациент към момента на вирусологичния неуспех след 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир от проучването фаза 2 (LONESTAR). Впоследствие този пациент е бил отново лекуван с ледипасвир/софосбувир + рибавирин в продължение на 24 седмици и след повторното лечение е постигнал ТВО.

В проучването SIRIUS (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“ по-долу) 5 пациенти с инфекция с генотип 1 са имали рецидиви след лечение с ледипасвир/софосбувир, с или без рибавирин. Наблюдавани са NS5A RAV при рецидиви при 5/5 пациенти (за генотип 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] и Q30R [n = 1]; за генотип 1b: Y93H [n = 3]).

В клинични проучвания – възрастни – генотип 2, 3, 4, 5 и 6

NS5A RAV: Нито един пациент, инфектиран с генотип 2, не е получил рецидив в клиничното проучване и по тази причина няма данни по отношение на NS5A RAV към момента на неуспеха.

При пациенти, инфектирани с генотип 3, с вирусологичен неуспех, обичайно не се установява развитие на NS5A RAV (включително увеличаване на наличните RAV на изходно ниво) към момента на неуспеха (n = 17).

При инфекция с генотип 4, 5 и 6 само малък брой пациенти са били оценени (общо 5 пациенти с неуспех). Субституцията Y93C в NS5A се е появила в HCV при 1 пациент (генотип 4), докато наличните на изходно ниво NS5A RAV са били наблюдавани към момента на неуспеха при всички пациенти. В проучването SOLAR-2, един пациент с генотип 4d е развил E237G субституция в NS5B в момента на рецидив. Клиничната значимост на тази субституция е неизвестна към момента.

NS5B RAV: Субституцията S282T в NS5B се е появила в HCV при 1/17 случая на неуспех с генотип 3 и в HCV при 1/3, 1/1 и 1/1 случая на неуспех, съответно с генотип 4-, 5- и 6.

Ефект на свързаните с резистентност HCV варианти на изходно ниво върху резултата от лечението

Възрастни – генотип 1

Анализите са проведени с цел изучаване на връзката между предварително съществуващи на изходно ниво NS5A RAV и резултата от лечението. В сборния анализ на проучвания фаза 3, 16% от пациентите са имали NS5A RAV на изходно ниво, установени чрез популационно секвениране или дълбоко секвениране, независимо от подтипа. NS5A RAV на изходно ниво са били свръхпредставени при пациенти, които са получили рецидив в проучванията фаза 3 (вижте „Клинична ефикасност и безопасност“).

След 12 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир (без рибавирин) при лекувани преди това пациенти (рамо 1 на проучване ION-2) 4/4 пациенти с изходни NS5A RAV, обуславящи ≤ 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир са постигнали ТВО. За същото рамо на лечение, се е развил рецидив при 4/13 (31%) пациенти с изходни NS5A RAV, обуславящи > 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир, в сравнение с 3/95 (3%) от пациентите без никакви изходни RAV или RAV, обуславящи ≤ 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир.

След 12 седмици на лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин при лекувани преди това пациенти с компенсирана цироза (SIRIUS, n = 77), 8/8 пациенти с изходни NS5A RAV обуславящи > 100-кратно понижена чувствителност към ледипасвир, са постигнали SVR12.

Сред пациентите след трансплантация с компенсирано чернодробно заболяване (проучвания SOLAR-1 и SOLAR-2) не се е получил рецидив при пациенти с изходни NS5A RAV (n = 23) след 12 седмици на лечение с ледипасвир/софосбувир + рибавирин. Сред пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване (преди и след трансплантация), 4/16 (25%) от пациентите с NS5A RAV, обуславящи > 100-кратна резистентност, са получили рецидив след 12 седмици на лечение с ледипасвир/софосбувир + рибавирин, в сравнение с 7/120 (6%) от пациентите без никакви изходни NS5A RAV или RAV, обуславящи \leq 100-кратна промяна.

При пациентите в групата на NS5A RAV, са наблюдавани следните субституции в генотип 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) или в генотип 1b (Y93H), обуславящи > 100-кратна промяна. Процентът на такива NS5A RAV на изходно ниво, наблюдавани при дълбоко секвениране, е вариал от много нисък (гранична стойност на теста = 1%) до висок (основната част от плазмената популация).

Субституция S282T, която е свързана с резистентност към софосбувир, не е открита в NS5B секвенцията на изходно ниво на никой от пациентите в проучванията фаза 3, чрез популационно секвениране или дълбоко секвениране. ТВО е постигнат при всичките 24 пациенти (n = 20 с L159F+C316N; n = 1 с L159F; и n = 3 с N142T), които на изходно ниво са имали варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори.

Възрастни – генотип 2, 3, 4, 5 и 6

Поради ограничения обхват на проучванията, ефектът на изходните NS5A RAV върху резултата от лечението при пациенти с CHC генотип 2, 3, 4, 5 или 6 не е напълно оценен. Не са наблюдавани големи разлики в резултатите при наличието или липсата на изходни NS5A RAV.

Педиатрични пациенти

Наличието на NS5A и/или NS5B RAV преди лечението не влияе върху резултата от лечението, тъй като всички пациенти с RAV преди лечението постигат SVR12 и SVR24. Един 8-годишен пациент, инфектиран с генотип 1a на HCV, който не постигна SVR12, е нямал NS5A или NS5B нуклеозиден инхибитор RAV на изходно ниво и е имал появил се NS5A RAV Y93H при рецидив.

Кръстосана резистентност

Ледипасвир е напълно активен срещу NS5B субституцията S282T, свързана с резистентност към софосбувир, докато всички NS5A субституции, свързани с резистентност към ледипасвир са напълно чувствителни към софосбувир. И софосбувир, и ледипасвир са напълно активни срещу субституции, свързани с резистентност към други класове директно действащи антивирусни средства с различни механизми на действие, като NS5B ненуклеозидни инхибитори и NS3 протеазни инхибитори. NS5A субституциите, обуславящи резистентност към ледипасвир, могат да понижат антивирусната активност на други инхибитори на NS5A.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ледипасвир [LDV]/софосбувир [SOF] е проучена в три открити проучвания фаза 3 с налични данни за общо 1 950 пациенти с CHC генотип 1. Трите проучвания фаза 3 обхващат едно проучване, проведено при нелекувани преди това пациенти без цироза (ION-3); едно проучване при нелекувани преди това пациенти с цироза и без цироза (ION-1); и едно проучване при пациенти с цироза и без цироза с неуспешно предходно базирано на интерферон лечение, включващо и схеми с HCV протеазен инхибитор (ION-2). Пациентите в тези проучвания са били с компенсирано чернодробно заболяване. Всичките три проучвания фаза 3 оценяват ефикасността на ледипасвир/софосбувир със или без рибавирин.

Продължителността на лечението е фиксирана при всяко проучване. Серумните стойности на HCV РНК са измерени по време на клиничните проучвания чрез теста COBAS TaqMan HCV (версия 2.0) за High Pure System. Изследването има долна граница на количествено определяне (*lower limit of quantification, LLOQ*) 25 IU/ml. Траен вирусологичен отговор (ТВО) е първичната крайна цел за определяне честотата на излекуване на HCV, дефиниран като HCV РНК под LLOQ 12 седмици след спиране на лечението.

Нелекувани преди това възрастни без цироза – ION-3 (проучване 0108) – генотип 1
ION-3 оценява 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин, и 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при нелекувани преди това пациенти без цироза с СНС генотип 1. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 към една от трите терапевтични групи и са стратифицирани по генотип на HCV (1a срещу 1b).

Таблица 9: Демографски и изходни характеристики в проучване ION-3

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 8 седмици (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 216)	LDV/SOF 12 седмици (n = 216)	ОБЩО (n = 647)
Възраст (години): медиана (граница)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Мъжки пол	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Раса: чернокожи/ афро-американци	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
бели	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Генотип 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
Генотип 1L28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^b</i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Не подлежи на интерпретация	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

- а. Един пациент в рамките на 8-седмично лечение с LDV/SOF не е имал потвърден генотип 1 подтип.
б. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 10: Честота на отговор в проучване ION-3

	LDV/SOF 8 седмици (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 216)	LDV/SOF 12 седмици (n = 216)
ТВО	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>			
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/215	0/216	0/216
Рецидив ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Други ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Генотип</i>			
Генотип 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Генотип 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

- а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Резултатите от 8-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир без рибавирин са съпоставими на тези с 8-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин (разлика между лечението 0,9%; 95% доверителен интервал: -3,9% до 5,7%) и с 12-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир (разлика между лечението -2,3%; 97,5% доверителен интервал: -7,2%

до 3,6%). Сред пациентите с HCV РНК < 6 милиона IU/ml на изходно ниво, ТВО е 97% (119/123) при 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир и 96% (126/131) при 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир.

Таблица 11: Честота на рецидив спрямо изходните характеристики на проучване ION-3, популация с вирусологичен неуспех*

	LDV/SOF 8 седмици (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 210)	LDV/SOF 12 седмици (n = 211)
<i>Пол</i>			
Мъжки	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Женски	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Генотип IL28</i>			
СС	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Различен от-СС	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV РНК на изходния момент^a</i>			
HCV РНК < 6 милиона IU/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV РНК ≥ 6 милиона IU/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Пациенти, които са загубени за проследяване или изключени поради оттегляне на съгласие.

a. Стойностите на HCV РНК са определени с помощта на теста на Roche TaqMan; стойностите на HCV РНК за даден пациент могат да варират при всяка отделна визита.

Нелекувани преди това възрастни със или без цироза – ION-1 (проучване 0102) – генотип 1
ION-1 е едно рандомизирано, открито проучване за оценка на 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин, при 865 нелекувани преди това пациенти с СНС генотип 1, включително тези с цироза (рандомизирани в съотношение 1:1:1:1). Рандомизирането е било стратифицирано в зависимост от наличието или липсата на цироза и HCV генотип (1a срещу 1b).

Таблица 12: Демографски и изходни характеристики в проучването ION-1

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 12 седмици (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 217)	LDV/SOF 24 седмици (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 217)	ОБЩО (n = 865)
Възраст (години): медиана (границы)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Мъжки пол	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Раса: чернокожи/ афро-американци	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
бели	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Генотип 1a ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Генотип IL28СС	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^b</i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Не подлежи на интерпретация	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Двама пациенти в рамките за 12-седмично лечение с LDV/SOF, един пациент в рамките за 12-седмично лечение с LDV/SOF + RBV, двама пациенти в рамките за 24-седмично лечение с LDV/SOF и двама пациенти в рамките за 24-седмично лечение с LDV/SOF + RBV не са имали потвърден генотип 1 подтип.

b. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 13: Честота на отговор в проучване ION-1

	LDV/SOF 12 седмици (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 217)	LDV/SOF 24 седмици (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 217)
ТВО	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>				
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Рецидив ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Други ^b	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>				
<i>Генотип</i>				
Генотип 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Генотип 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Цироза^c</i>				
Не	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Да	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

- а. Един пациент е изключен от рамото за 12-седмично лечение с LDV/SOF и един пациент е изключен от рамото за 24-седмично лечение с LDV/SOF+RBV, тъй като и двамата пациенти са били инфектирани с генотип 4 СНС.
- б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
- в. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).
- г. Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.

Лекувани преди това възрастни със или без цироза – ION-2 (проучване 0109) – Генотип 1

ION-2 е рандомизирано, открито проучване, което оценява 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин (рандомизирани в съотношение 1:1:1:1), при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, със или без цироза, с неуспешна предходна базирана на интерферон терапия, включваща и схеми с HCV протеазен инхибитор. Рандомизирането е било стратифицирано в зависимост от наличието или липсата на цироза, генотип на HCV (1a срещу 1b) и отговор на предходна терапия за HCV (рецидив/вирусологичен пробив срещу липса на отговор).

Таблица 14: Демографски и изходни характеристики в проучване ION-2

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 111)	ОБЩО (n = 440)
Възраст (години): медиана (границы)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Мъжки пол	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Раса: чернокожи/ афро-американци	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
бели	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Генотип 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Предходна терапия за HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV протеазен инхибитор + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
Генотип IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^b</i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Не подлежи на интерпретация	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

- a. Един пациент в рамената за 24-седмично лечение с LDV/SOF и един пациент в рамото за 24-седмично лечение с LDV/SOF+RBV са имали неуспешни предходни терапии със схема, базирана на не-пегилиран интерферон.
 б. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 15: Честота на отговор в проучване ION-2

	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 111)
ТВО	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>				
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Рецидив ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Други ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>				
<i>Генотип</i>				
Генотип 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Генотип 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Цироза</i>				
Не	95% (83/87)	100% (88/88) ^b	99% (85/86) ^b	99% (88/89)
Да ^c	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Предходна терапия за HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV протеазен инхибитор + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

- a. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
 б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).
 в. Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.
 г. Оценка по скалата Metavir = 4 или оценка по Ishak ≥ 5 чрез чернодробна биопсия или резултат от фибротест > 0,75 и (APRI) > 2.

Таблица 16 представя честотата на отговор при 12-седмичните схеми на лечение (със или без рибавирин) за избрани подгрупи (вижте също предходната точка „Ефект на свързаните с резистентност HCV варианти на изходно ниво върху резултата от лечението“). При пациенти без цироза рецидивни са се получавали само при наличие на NS5A RAV на изходно ниво и по време на терапия с ледипасвир/софосбувир без рибавирин. При пациенти с цироза рецидивни са се получавали и при двете схеми на лечение, както при отсъствие, така и при наличие на NS5A RAV на изходно ниво.

Таблица 16: Честота на отговор за избрани подгрупи в проучване ION-2

	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 111)
Брой на пациенти с отговор в края на лечението	108	111	109	110
<i>Цироза</i>				
Не	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Да	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Наличие на свързани с резистентност към NS5A субституции на изходно ниво^e</i>				
Не	3% (3/91) ^g	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^c
Да	24% (4/17) ^d	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

- Тези 4 пациенти с рецидиви, които не са имали цироза, са имали на изходно ниво, полиморфизми, свързани с резистентност към NS5A.
- Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.
- Анализът (чрез дълбоко секвениране) е включил свързани с резистентност към NS5A полиморфизми, които са обусловили > 2,5-кратна промяна в EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T и Y93C/F/H/N/S за инфекция с HCV генотип 1a и L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K и Y93C/H/N/S за инфекция с HCV генотип 1b).
- 3/3 при тези пациенти са имали цироза.
- 0/4 при тези пациенти са имали цироза.
- Един пациент, който е постигнал вирусен товар < LLOQ в края на лечението, е имал липсващи данни за NS5A на изходно ниво и е бил изключен от анализа.

Лекувани преди това възрастни с цироза – SIRIUS – Генотип 1

SIRIUS обхваща пациенти с компенсирана цироза, които първо са имали неуспешна предходна терапия с пегилиран интерферон (PEG-IFN) + рибавирин, а след това са имали неуспешна терапия със схема на лечение, състояща се от пегилиран интерферон + рибавирин + an NS3/4A протеазен инхибитор. Цирозата е определена чрез биопсия, фибросканиране (> 12,5 kPa) или фибротест > 0,75 и индекс на съотношение AST : тромбоцити (APRI) > 2.

Проучването (двойносляпо и плацебо-контролирано) оценява 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир (с плацебо за рибавирин), в сравнение с 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Пациентите в последното рамо на лечение са получавали плацебо (за ледипасвир/софосбувир и рибавирин) по време на първите 12 седмици, а след това заслепена терапия с активно лекарство по време на следващите 12 седмици. Пациентите са били стратифицирани по HCV генотип (1a срещу 1b) и предишен отговор на лечение (дали е постигната HCV РНК < LLOQ).

Демографските и изходни характеристики са балансирани в двете групи на лечение. Медианата на възрастта е 56 години (диапазан: от 23 до 77); 74% от пациентите са били мъже; 97% са били бели; 63% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 94% са имали различни от CC IL28B алели (СТ или ТТ).

От 155-те включени пациенти, 1 пациент е прекратил лечение, докато е бил на плацебо. От останалите 154 пациенти, общо 149 са постигнали SVR12 и при двете групи на лечение; 96% (74/77) от пациентите в групата на ледипасвир/софосбувир с рибавирин 12 седмици и 97% (75/77) от пациентите в групата на ледипасвир/софосбувир 24 седмици. Всичките 5 пациенти, които не са постигнали SVR12, са имали рецидив след като са имали отговор в края на лечението (вж. точка „Резистентност“ – „В клинични проучвания“ по-горе).

Лекувани преди това възрастни с неуспех от лечението със софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN

Ефикасността на ледипасвир/софосбувир при пациенти с неуспешно предходно лечение със софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN, се подкрепя от две клинични проучвания. В проучване 1 118, 44 пациенти с инфекция с генотип 1, включително 12 пациенти с цироза, с неуспешно предходно лечение със софосбувир + рибавирин + PEG-IFN или със софосбувир + рибавирин, са били лекувани с ледипасвир/софосбувир + рибавирин за 12 седмици; ТВО е бил 100% (44/44). В проучване ION-4, 13 коинфектирани пациенти с HCV/HIV-1 с генотип 1, включително 1 пациент с цироза, които са имали неуспех с лекарствена схема софосбувир + рибавирин, са били включени; ТВО е бил 100% (13/13) след 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир.

Възрастни пациенти с коинфекция с HCV/HIV – ION-4

ION-4 е открито клинично проучване, което оценява безопасността и ефикасността на 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир без рибавирин при нелекувани преди това пациенти с HCV и лекувани преди това пациенти с СНС генотип 1 или 4, които са били коинфектирани с HIV-1. Лекуваните преди това пациенти са имали неуспех преди лечението с PEG-IFN + рибавирин ± един HCV протеазен инхибитор или софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN. Пациентите са били на стабилна HIV-1 антиретровирусна терапия, която е включвала емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат, приложени с ефавиренц, рилпивирин или ралтегравир.

Медианата на възрастта е 52 години (диапазон: от 26 до 72); 82% от пациентите са били мъже; 61% са били бели; 34% са били чернокожи; 75% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 2% са имали инфекция с генотип 4; 76% са имали различни от CC IL28B алели (СТ или ТТ); и 20% са имали компенсирана цироза. Петдесет и пет процента (55%) от пациентите са били лекувани преди това.

Таблица 17: Честота на отговор в проучване ION-4

	LDV/SOF 12 седмици (n = 335)
ТВО	96% (321/335) ^a
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>	
Вирусологичен неуспех по време на лечението	< 1% (2/335)
Рецидив ^b	3% (10/333)
Други ^b	< 1% (2/335)
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>	
Пациенти без цироза	94% (63/67)
Лекувани преди това пациенти с цироза	98% (46/47)

- 8 пациенти с инфекция с HCV генотип 4 са били включени в проучването като 8/8 постигат ТВО12.
- Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
- „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Възрастни пациенти с коинфекция с HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE е открито проучване за оценка на 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при 50 пациенти с СНС с генотип 1, коинфектирани с HIV. Всички пациенти не са били лекувани преди това с терапия срещу HCV, били са без цироза, 26% (13/50) от пациентите не са били лекувани с HIV антиретровирусни средства и 74% (37/50) от пациентите са получавали съпътстваща HIV антиретровирусна терапия. В момента на междинния анализ, 40 пациенти са достигнали 12-седмичен период след лечение и ТВО12 е бил 98% (39/40).

Пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация и след чернодробна трансплантация – SOLAR-1 и SOLAR-2

SOLAR-1 и SOLAR-2 са две открити клинични проучвания, които оценяват 12 и 24 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир в комбинация с рибавирин при пациенти, инфектирани с

HCV генотип 1 и 4, на които е направена чернодробна трансплантация и/или които имат декомпенсирано чернодробно заболяване. Двете проучвания са идентични в дизайна си. Пациентите са включвани в една от седемте групи въз основа на статуса по отношение на чернодробна трансплантация и тежестта на чернодробно увреждане (вж. Таблица 18). Пациенти с CPT скор > 12 са изключвани. В рамките на всяка група пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават ледипасвир/софосбувир + рибавирин за 12 или 24 седмици.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво са балансирани между терапевтичните групи. От 670-те лекувани пациенти, медианата на възрастта е 59 години (диапазон: 21 до 81 години); 77% от пациентите са мъже; 91% са бели; средният индекс на телесна маса е 28 kg/m² (диапазон: 18 до 49 kg/m²); 94% и 6% от пациентите са имали инфекция с HCV, съответно генотип 1 и 4; 78% от пациентите са имали неуспешна предишна терапия за HCV. Сред пациентите, които са имали декомпенсирана цироза (преди или след трансплантация), при скрининга 64% и 36% са съответно от CPT клас B и C, 24% са имали изходен скор по Model for End Stage Liver Disease (MELD) по-висок от 15.

Таблица 18: Комбинирани честоти на отговор (SVR12) в проучвания SOLAR-1 и SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 307)^{а,б}	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 307)^{а,б}
	TBO	TBO
Преди трансплантация		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
След трансплантация		
Скор по Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^в	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^в	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^в	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

- Дванадесет пациенти, подложени на трансплантация преди Седмица 12 след лечението с HCV PHK < LLOQ на последно измерване преди трансплантацията, са били изключени.
- Двама пациенти, които не са имали декомпенсирана цироза, и също не са получили чернодробен трансплантат, са били изключени поради непокриване на включващите критерии за която и да било от терапевтичните групи.
- CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = фиброзиращ холестатичен хепатит. CPT A = оценка по CPT 5-6 (компенсирани), CPT B = оценка по CPT 7-9 (декомпенсирани), CPT C = оценка по CPT 10-12 (декомпенсирани).

Четиридесет пациенти с генотип 4 HCV са включени в проучванията SOLAR-1 и SOLAR-2, SVR12 са 92% (11/12) и 100% (10/10) от пациентите след трансплантация без декомпенсирана цироза, и 60% (6/10) и 75% (6/8) от пациентите с декомпенсирана цироза (преди и след чернодробна трансплантация), лекувани съответно за 12 или 24 седмици. От 7-те пациенти, които не са постигнали SVR12, 3 са рецидивирали, всички са имали декомпенсирана цироза и са лекувани с ледипасвир/софосбувир + рибавирин за 12 седмици.

Промените в скората по MELD и CPT от изходно ниво до Седмица 12 след лечението са анализирани за всички пациенти с декомпенсирана цироза (преди или след трансплантация), които са постигнали SVR12 и за които е имало налични данни (n = 123) за оценка на ефекта от SVR12 върху чернодробната функция.

Промяна в скората по MELD: Сред тези, които са постигнали SVR12 с 12 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир + рибавирин, 57% (70/123) и 19% (23/123) са имали подобрение или са без промяна в скората по MELD от изходно ниво до Седмица 12 след лечението, съответно; от 32-мата пациенти, със скор по MELD ≥ 15 на изходно ниво, 59% (19/32) са имали скор по MELD < 15 в Седмица 12 след лечението. Наблюдаваното подобрение в оценките по MELD е до голяма степен предизвикано от подобренията в общия билирубин.

Промяна в скората и класа по СРТ: Сред онези, които са постигнали SVR12 с 12 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир и рибавирин, съответно 60% (74/123) и 34% (42/123) са имали подобрене или са без промяна в скората по СРТ от изходно ниво до седмица 12 след лечението; от 32-мата пациенти, които са имали СРТ С цироза на изходно ниво, 53% (17/32) са имали СРТ В цироза в Седмица 12 след лечението; от 88-те пациенти, които са имали СРТ В цироза на изходно ниво, 25% (22/88) са имали СРТ А цироза в Седмица 12 след лечението. Наблюдаваното подобрене в скората по СРТ е до голяма степен предизвикано от подобрения в общия билирубин и албумин.

Клинична ефикасност и безопасност при генотип 2, 3, 4, 5 и 6 (вж. също точка 4.4)

Ледипасвир/софосбувир е оценен за лечение на различни от генотип 1 инфекции при малки проучвания фаза 2, както е обобщено по-долу.

В клиничните проучвания са включени пациенти със или без цироза, нелекувани преди това или с неуспешна предходна терапия след лечение с PEG-IFN + рибавирин +/- HCV протеазен инхибитор.

За инфекция с генотип 2, 4, 5 и 6 лечението е включвало ледипасвир/софосбувир без рибавирин, прилаган в продължение на 12 седмици (Таблица 19). За инфекция с генотип 3, ледипасвир/софосбувир е бил прилаган със или без рибавирин, също в продължение на 12 седмици (Таблица 20).

Таблица 19: Честота на отговор (SVR12) с ледипасвир/софосбувир в продължение на 12 седмици при пациенти с инфекция с HCV генотип 2, 4, 5 и 6

Проучване	ГТ	n	TE ^a	SVR12		Рецидив ^b
				Общо	Цироза	
Проучване 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Проучване 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Проучване 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Проучване 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

а. TE: брой лекувани преди това пациенти (treatment-experienced).

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

Таблица 20: Честота на отговор (SVR12) при пациенти с инфекция с генотип 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 седмици		LDV/SOF 12 седмици	
	ТВО	Рецидив ^a	ТВО	Рецидив ^a
<i>Нелекувани преди това</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Пациенти без цироза	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Пациенти без цироза	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Лекувани преди това</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Пациенти без цироза	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Пациенти без цироза	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

Не е проучено (not studied).

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучване 0154 е отворено клинично проучване, което оценява безопасността и ефикасността на 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при 18 инфектирани с генотип 1 HCV пациенти с тежко бъбречно увреждане, което не налага диализа. На изходно ниво двама пациенти са с цироза и средната eGFR е 24,9 ml/min (диапазон: 9,0 - 39,6). SVR12 е постигнат при 18/18 пациенти.

Проучване 4063 е открито клинично проучване с три рамена, което оценява 8-, 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при общо 95 пациенти с генотип 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) или 6 (2%) СНС и ТСББ, налагаща диализа: 45 инфектирани с генотип 1 HCV пациенти, които не са били лекувани преди това, без цироза, са получавали ледипасвир/софосбувир за 8 седмици; 31 инфектирани с генотип 1 HCV пациенти, които са били лекувани преди това и пациенти с генотип 2, 5 и 6 инфекция, нелекувани или лекувани преди това, без цироза, са получавали ледипасвир/софосбувир за 12 седмици; и 19 инфектирани с генотип 1, 2 и 4 HCV пациенти с компенсирана цироза са получавали ледипасвир/софосбувир за 24 седмици. От общо 95-те пациенти, на изходно ниво 20% от пациентите са имали цироза, 22% са били лекувани преди това, 21% са имали бъбречна трансплантация, 92% са били на хемодиализа и 8% са били на перитонеална диализа; средната продължителност на диализата е била 11,5 години (диапазон: 0,2 до 43,0 години). Честотите на SVR за групите на лечение с ледипасвир/софосбувир за 8, 12 и 24 седмици са съответно 93% (42/45), 100% (31/31) и 79% (15/19). От седемте пациенти, които не са постигнали SVR12, никой не е имал вирусологичен неуспех или рецидив.

Педиатрична популация

Ефикасността на ледипасвир/софосбувир при инфектирани с HCV пациенти на възраст 3 години и повече е оценена в открито клинично проучване фаза 2, в което са включени 226 пациенти: 221 пациенти с генотип 1, 2 пациенти с генотип 3 и 3 пациенти с генотип 4 на СНС (проучване 1116) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Пациенти на възраст от 12 до < 18 години:

Ледипасвир/софосбувир е оценен при 100 пациенти на възраст от 12 до < 18 години с инфекция с HCV генотип 1. Общо 80 пациенти (n=80) са нелекувани, а 20 пациенти (n=20) са лекувани преди това. Всички пациенти са лекувани с ледипасвир/софосбувир за 12 седмици.

Демографските и изходните характеристики са балансираны при нелекуваните и лекуваните преди това пациенти. Медианата на възрастта е 15 години (диапазон: 12 до 17); 63% от пациентите са от женски пол; 91% са бели, 7% са чернокожи, а 2% са с азиатски произход; 13% са испано-/латиноамериканци; средното тегло е 61,3 kg (диапазон: от 33,0 до 126,0 kg); 55% са с изходни HCV РНК нива по-големи или равни на 800 000 IU/ml; 81% са имали HCV инфекция генотип 1a и 1 от нелекуваните пациенти е бил с известна цироза. Повечето от пациентите (84%) са инфектирани чрез вертикално предаване на инфекцията.

Честотата на TBO12 е общо 98% (98% [78/80] при нелекуваните преди това пациенти и 100% [20/20] при лекуваните преди това пациенти). Общо 2 от 100 пациенти (2%), и двамата нелекувани преди това, не постигат SVR12 (поради невъзможност за проследяването им). При никой от пациентите не се наблюдава вирусологичен неуспех.

Пациенти на възраст от 6 до < 12 години:

Ледипасвир/софосбувир е оценен при 92 пациенти на възраст от 6 до < 12 години с генотип 1, 3 или 4 на инфекция с HCV. Общо 72 пациенти (78%) са нелекувани, а 20 пациенти (22%) са лекувани преди това. Осемдесет и девет от пациентите (87 пациенти с инфекция с HCV генотип 1 и 2 пациенти с инфекция с HCV генотип 4) са лекувани с ледипасвир/софосбувир за 12 седмици, 1 лекуван преди това пациент с инфекция с HCV генотип 1 и цироза е лекуван с ледипасвир/софосбувир за 24 седмици и 2 лекувани преди това пациенти с инфекция с HCV генотип 3 са лекувани с ледипасвир/софосбувир плюс рибавирин за 24 седмици. Медианата на възрастта е 9 години (диапазон: 6 до 11); 59% от пациентите са от мъжки пол; 79% са бели, 8% са чернокожи, а 5% са с азиатски произход; 10% са испано-/латиноамериканци; средното тегло е 32,8 kg (диапазон: от 17,5 до 76,4 kg); 59% са с изходни HCV РНК нива по-големи или равни на 800 000 IU/ml; 84% са имали HCV инфекция генотип 1a; 2 пациенти (1 нелекуван, 1 лекуван преди това) са имали известна цироза. Повечето от пациентите (97%) са инфектирани чрез вертикално предаване на инфекцията.

Процентът на SVR е общо 99% (99% [88/89], 100% [1/1] и 100% [2/2] при пациенти, лекувани съответно с ледипасвир/софосбувир за 12 седмици, ледипасвир/софосбувир за 24 седмици и

ледипасвир/софосбувир плюс рибавирин за 24 седмици). Един нелекуван преди това пациент с инфекция с HCV генотип 1 и цироза, който е лекуван с Harvoni за 12 седмици, не постигна SVR12 и е имал рецидив.

Пациенти на възраст от 3 до < 6 години:

Ледипасвир/софосбувир е оценен при 34 пациенти на възраст от 3 до < 6 години с генотип 1 (n = 33) или генотип 4 (n = 1) на инфекция с HCV. Всички пациенти не са лекувани и са лекувани с ледипасвир/софосбувир за 12 седмици. Медианата на възрастта е 5 години (диапазон: 3 до 5); 71% от пациентите са от женски пол; 79% са бели, 3% са чернокожи, а 6% са с азиатски произход; 18% са испано-/латиноамериканци; средното тегло е 19,2 kg (диапазон: от 10,7 до 33,6 kg); 56% са с изходни HCV РНК нива по-големи или равни на 800 000 IU/ml; 82% са имали HCV инфекция генотип 1a; за нито един пациент не е имало данни за цироза. Всички пациенти (100%) са инфектирани чрез вертикално предаване на инфекцията.

Честотата на SVR е общо 97% (97% [32/33] при пациентите с инфекция с HCV генотип 1 и 100% [1/1] при пациентите с инфекция с HCV генотип 4). Един пациент, който преждевременно преустанови лечението по проучването след пет дни поради необичаен вкус на лекарството, не постигна SVR.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на ледипасвир/софосбувир при инфектирани с HCV пациенти, медиана на пиковата плазмена концентрация на ледипасвир се наблюдава 4,0 часа след приема на дозата. Софосбувир се абсорбира бързо и медиана на пиковите плазмени концентрации се наблюдава ~ 1 час след приема на дозата. Медиана на пиковата плазмена концентрация на GS-331007 се наблюдава 4 часа след приема на дозата.

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, средногеометричната на AUC₀₋₂₄ в стационарно състояние за ледипасвир (n = 2 113), софосбувир (n = 1 542) и GS-331007 (n = 2 113) е съответно 7 290, 1 320 и 12 000 ng•h/ml. C_{max} в стационарно състояние за ледипасвир, софосбувир и GS-331007 е съответно 323, 618 и 707 ng/ml. AUC₀₋₂₄ и C_{max} за софосбувир и GS-331007 са сходни при здрави възрастни пациенти и пациенти с инфекция с HCV. В сравнение със здрави пациенти (n = 191), AUC₀₋₂₄ и C_{max} за ледипасвир са съответно 24% и 32% по-ниски при инфектирани с HCV пациенти. AUC за ледипасвир е пропорционална на дозата в дозовия интервал от 3 до 100 mg. AUC за софосбувир и GS-331007 са почти пропорционални на дозата в интервала 200 mg до 400 mg.

Влияние на храната

В сравнение с приема на гладно, прилагането на единична доза ледипасвир/софосбувир, с храна с умерено съдържание на мазнини или богата на мазнини, повишава AUC_{0-inf} на софосбувир приблизително 2-кратно, но не повлиява значимо C_{max} на софосбувир. Експозициите на GS-331007 и ледипасвир не се променят при наличие на нито един от двата вида храна. Harvoni може да се прилага независимо от приема на храна.

Разпределение

Ледипасвир се свързва > 99,8% с човешките плазмени протеини. След единична доза от 90 mg [¹⁴C]-ледипасвир при здрави доброволци, съотношението на [¹⁴C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е в интервала между 0,51 и 0,66.

Софосбувир се свързва приблизително 61-65% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в диапазона от 1 µg/ml до 20 µg/ml. Свързването с протеините на GS-331007 е минимално в човешката плазма. След единична доза от 400 mg [¹⁴C]-софосбувир при здрави доброволци, съотношението на [¹⁴C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е приблизително 0,7.

Биотрансформация

In vitro не се установява забележим метаболизъм на ледипасвир от човешки CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Има данни за бавен оксидативен метаболизъм чрез непознат механизъм. След единична доза от 90 mg [¹⁴C]-ледипасвир, системната експозиция се дължи почти изцяло на основното лекарство (> 98%). Във фекалиите ледипасвир се открива също главно в непроменен вид.

Софосбувир се метаболизира основно в черния дроб до получаване на фармакологично активния нуклеозиден аналог трифосфат GS-461203. Активният метаболит не е установен. Пътят на метаболитно активиране включва последваща хидролиза на карбоксилната естерна група, която се катализира от човешки катепсин А или карбоксилестераза 1, и фосфорамидатно разцепване чрез хистидин триаден нуклеотид-свързващ протеин 1, последвано от фосфорилиране посредством пиримидин-нуклеотидния път на биосинтеза. Дефосфорилирането води до образуване на нуклеозиден метаболит GS-331007, който не може да бъде ефективно рефосфорилиран и не притежава анти-HCV активност *in vitro*. За ледипасвир/софосбувир около 85% от общата системна експозиция се падат на GS-331007.

Елиминиране

След единична перорална доза 90 mg [¹⁴C]-ледипасвир, средното цялостно елиминиране на [¹⁴C]-радиоактивността във фекалиите и урината е 87%, като по-голямата част от дозата радиоактивност се открива във фекалиите (86%). На екскретирания с фекалиите ледипасвир в непроменен вид се падат средно 70% от приложената доза, а на оксидативния метаболит M19 се падат 2,2% от дозата. Тези данни предполагат, че жлъчната екскреция на ледипасвир в непроменен вид е основният път на елиминиране, като бъбречната екскреция е второстепенен път (около 1%). Медианата на терминалния полуживот на ледипасвир при здрави доброволци след приложение на ледипасвир/софосбувир, при прием на гладно, е 47 часа.

След единична перорална доза 400 mg [¹⁴C]-софосбувир, средното цялостно елиминиране на дозата е над 92%, като приблизително 80%, 14% и 2,5% се откриват съответно в урината, фекалиите и издишания въздух. По-голямата част от дозата софосбувир в урината е GS-331007 (78%), докато само 3,5% се открива под формата на софосбувир. Тези данни показват, че бъбречният клирънс е основният път на елиминиране на GS-331007, като голяма част от него е активна секреция. Медианата на терминалните полуживоти на софосбувир и GS-331007 след приложение на ледипасвир/софосбувир е съответно 0,5 и 27 часа.

Нито ледипасвир, нито софосбувир са субстрати на транспортерите на чернодробния ъптейк, транспортера на органични катиони OCT1 (*organic cation transporter*, OCT), полипептида транспортер на органичните аниони OATP1B1 (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) или OATP1B3. GS-331007 не е субстрат на бъбречните транспортери, включително транспортера на органични аниони OAT1 (*organic anion transporter*, OAT) или OAT3, или OCT2.

In vitro възможност ледипасвир/софосбувир да повлияе други лекарствени продукти

При концентрации, достигнати при клинични условия, ледипасвир не е инхибитор на чернодробни транспортери, включително OATP 1B1 или 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, транспортера за екструзия на множествени лекарства и токсини MATE1 (*multidrug and toxic compound extrusion*, MATE), протеина за множествена лекарствена резистентност MRP2 (*multidrug resistance protein*, MRP) или MRP4. Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори на лекарствените транспортери P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, а GS-331007 не е инхибитор на OAT1, OCT2 и MATE1.

Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори или индуктори на ензимите CYP или уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (UGT) 1A1.

Фармакокинетика при специални популации

Раса и пол

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за ледипасвир, софосбувир или GS-331007, които да са свързани с расата. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за софосбувир или GS-331007, които да са свързани с пола. AUC и C_{max} на ледипасвир са съответно със 77% и 58% по-високи при жените в сравнение с мъжете. Смята се, обаче, че връзката между пола и експозицията към ледипасвир не е клинично значима.

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че в рамките на изследваната възрастова група (18 до 80 години), възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на ледипасвир, софосбувир или GS-331007. Клиничните проучвания на ледипасвир/софосбувир обхващат 235 пациенти (8,6% от общия брой пациенти) на възраст 65 и повече години.

Бъбречно увреждане

Обобщение на ефекта на различните степени на бъбречно увреждане (БУ) върху експозициите на компонентите на Harvoni в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, описани в текста по-долу, е представено в таблица 21.

Таблица 21: Ефект на различните степени на бъбречно увреждане върху експозициите (AUC) на софосбувир, GS-331007 и ледипасвир в сравнение с участници с нормална бъбречна функция

	Участници, отрицателни за HCV				Участници, инфектирани с HCV		
	Леко БУ (eGFR \geq 50 и < 80 ml/min/1,73 m ²)	Умерено БУ (eGFR \geq 30 и < 50 ml/min/1,73 m ²)	Тежко БУ (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ТСББ, налагаща диализа		Тежко БУ (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ТСББ, налагаща диализа
				Прием 1 час преди диализа	Прием 1 час след диализа		
Софосбувир	1,6-кратно↑	2,1-кратно↑	2,7-кратно↑	1,3-кратно↑	1,6-кратно↑	~2-кратно↑	1,9-кратно↑
GS-331007	1,6-кратно↑	1,9-кратно↑	5,5-кратно↑	\geq 10-кратно↑	\geq 20-кратно↑	~6-кратно↑	23-кратно↑
Ледипасвир	-	-	↔	-	-	-	1,6-кратно↑

↔ не показва клинично значима промяна в експозицията на ледипасвир

Фармакокинетиката на ледипасвир е проучена при прилагане на единична доза от 90 mg ледипасвир при възрастни пациенти без HCV с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min по Cockcroft-Gault, медиана [граница] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена при възрастни пациенти без HCV с леко (eGFR \geq 50 и < 80 ml/min/1,73 m²), умерено (eGFR \geq 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) и тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), и при пациенти с ТСББ, налагаща хемодиализа, след прилагане на единична доза от 400 mg софосбувир в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 ефективно се премахва чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 53%. След единична доза от 400 mg софосбувир, 4-часова хемодиализа отстранява 18% от приложената доза софосбувир.

При инфектирани с HCV възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане, лекувани с ледипасвир/софосбувир в продължение на 12 седмици (n = 18) фармакокинетиката на

ледипасвир, софосбувир и GS-331007 е в съответствие с тази, наблюдавана при пациенти без HCV стежко бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на ледипасвир, софосбувир и GS-331007 е проучена при възрастни пациенти, инфектирани с HCV, с ТСББ, налагаща диализа, лекувани с ледипасвир/софосбувир (n = 94) за 8, 12 или 24 седмици, и е сравнена с тази при пациенти без бъбречно увреждане в проучванията фаза 2/3 на ледипасвир/софосбувир.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ледипасвир е проучена с единична доза от 90 mg ледипасвир при възрастни пациенти без HCV с тежко чернодробно увреждане (СРТ клас С). Плазмената експозиция на ледипасвир (AUC_{inf}) е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при пациенти с нормална чернодробна функция като контроли. Фармакокинетичният популационен анализ при инфектирани с HCV възрастни пациенти показва, че цирозата (включително декомпенсираната цироза) няма клинично значим ефект върху експозицията на ледипасвир.

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена след 7-дневно приложение на 400 mg софосбувир при инфектирани с HCV възрастни пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (СРТ клас В и С). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция AUC_{0-24} за софосбувир е 126% и 143% по-висока при умерено и тежко чернодробно увреждане, докато AUC_{0-24} за GS-331007 е съответно 18% и 9% по-висока. Фармакокинетичният популационен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че цирозата (включително декомпенсираната цироза) няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир и GS-331007.

Телесно тегло

Телесното тегло няма значителен ефект върху експозицията на софосбувир, според фармакокинетичния популационен анализ. Експозицията на ледипасвир намалява с повишаването на телесното тегло, но ефектът не се счита за клинично значим.

Педиатрична популация

Експозициите на ледипасвир, софосбувир и GS-331007 при педиатрични пациенти на възраст 3 години и повече са сходни с тези при възрастни от проучвания фаза 2/3, след приложение на ледипасвир/софосбувир.

90% доверителните интервали на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати за всички ФК параметри, представляващи интерес, са били в предварително определените граници на подобие с по-малко от 2 пъти (50% до 200%), с изключение на C_{tau} при ледипасвир при педиатрични пациенти на възраст 12 години и повече, за който е отчетена 84% по-висока стойност (90%ДИ: 168% до 203%), която не е била сметена за клинично значима.

Фармакокинетиката на ледипасвир, софосбувир и GS-331007 не е установена при педиатрични пациенти на възраст < 3 години (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ледипасвир

Не са установени прицелни органи на токсичност при проучвания върху плъхове и кучета с ледипасвир при АУС експозиции приблизително 7 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

Ледипасвир не е генотоксичен в серия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Ледипасвир не е канцерогенен в 26-седмично проучване при $gasH_2$ трансгенни мишки и 2-годишни плъхове при експозиция до 26 пъти по-висока при мишки и 8 пъти по-висока при плъхове от експозицията при хора.

Ледипасвир няма нежелани реакции върху чифтосването и фертилитета. При женски плъхове, средният брой на жълтите тела и на местата на имплантацията е бил леко понижен при експозиции на майките 6-пъти по-високи от експозицията при хора в препоръчителната клинична доза. За нивото, при което не се наблюдават ефекти, АУС експозицията на ледипасвир е приблизително 7- и 3-пъти, по-висока, съответно при мъжките и женските екземпляри, от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

При проучванията за токсичност на ледипасвир, при плъхове и зайци, не са наблюдавани тератогенни ефекти по отношение на развитието.

При едно пре- и постнатално проучване при плъхове, при приложение на дози токсични за майката, развиващото се поколение плъхове показва средно намалено телесно тегло и повишаване на телесното тегло при експозиция *in utero* (при приложение на дози върху майките) и в периода на лактация (чрез кърмата) при експозиция на майките 4 пъти по-висока от експозицията при хора в препоръчителната клинична доза. Няма ефекти върху преживяемостта, физическото развитие и поведението, и репродуктивните способности поколението след експозиция на майките, сходна с експозицията при хора в препоръчителната клинична доза.

При приложение върху плъхове в период на лактация, ледипасвир се установява в плазмата на плъховете сукалчета, вероятно поради екскрецията на ледипасвир с млякото.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията за оценка на риска за околната среда са показали, че ледипасвир има потенциала да бъде много устойчив и биоакмулиращ (vPvB) в околната среда (вж. точка 6.6).

Софосбувир

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета, високите дози на диастереомерната смес в съотношение 1:1 водят до нежелани реакции от страна на черния дроб (кучета) и сърцето (плъхове) и стомашно-чревни реакции (кучета). Експозицията на софосбувир при проучвания при гризачи не може да се установи, вероятно поради висока естеразна активност; обаче експозицията на основния метаболит GS-331007 при дози, отключващи нежелани реакции е била 16 пъти (плъхове) и 71 пъти (кучета) по-висока от клиничната експозиция при доза 400 mg софосбувир. Не са наблюдавани находки в черния дроб или сърцето при проучвания за токсичност при дългосрочно приложение при експозиции 5 пъти (плъхове) и 16 пъти (кучета) по-високи от клиничната експозиция. Не са наблюдавани находки в черния дроб или сърцето при 2-годишните проучвания за канцерогенност при експозиции 17 пъти (мишки) и 9 пъти (плъхове) по-високи от клиничната експозиция.

Софосбувир не е генотоксичен в серия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове не показват канцерогенен потенциал на софосбувир, прилаган в дози до 600 mg/kg/ден при мишки и 750 mg/kg/ден при плъхове. Експозицията на GS-331007 при тези проучвания е до 17 пъти (мишки) и 9 пъти (плъхове) по-висока от клиничната експозиция при доза 400 mg софосбувир.

Софосбувир не повлиява ембрио-феталния виталитет или фертилитета при плъхове и не е тератогенен при проучвания за развитието при плъхове и зайци. Не се съобщава за повлияване на поведението, репродукцията или развитието на поколението при плъхове. В проучванията при

зайци, експозицията на софосбувир е 6 пъти над очакваната експозиция при клинични условия. В проучвания при плъхове, експозицията на софосбувир не може да се установи, но границите на експозицията въз основа на основния метаболит при хора са приблизително 5 пъти по-високи от експозицията при клинични условия при доза 400 mg софосбувир.

Производни на софосбувир преминават през плацентата при бременни плъхове и в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на гранулата

Коповидон
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Железен оксид жълт (E172)
Железен оксид червен (E172)
Основен бутилметакрилатен съполимер
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Narvonі 33,75 mg/150 mg и 45 mg/200 mg обвити гранули се доставят в сашета от филмирано фолио от полиестер/алуминий/полиетилен в картонени кутии. Всяка картонена кутия съдържа 28 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/958/004
EU/1/14/958/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 2014 г.
Дата на последно подновяване: 01 август 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки
ледипасвир/софосбувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg ледипасвир и 400 mg софосбувир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и сънсет жълто FCF (E110). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/958/001 28 филмирани таблетки
EU/1/14/958/002 84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 45 mg/200 mg филмирани таблетки
ледипасвир/софосбувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg ледипасвир (ledipasvir) и 200 mg софосбувир (sofosbuvir).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/958/003 28 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Harvoni 45 mg/200 mg филмирани таблетки [само за вторична опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 33,75 mg/150 mg обвити гранули в саше
ледипасвир/софосбувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше с обвити гранули съдържа 33,75 mg ледипасвир и 150 mg софосбувир.

3 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 сашета в картонена кутия.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/958/004 28 сашета

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Harvoni 33,75 mg/150 mg обвити гранули в саше [само за вторична опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 33,75 mg/150 mg обвити гранули в саше
ледипасвир/софосбувир
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР <КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

GILEAD

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 45 mg/200 mg обвити гранули в саше
ледипасвир/софосбувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше с обвити гранули съдържа 45 mg ледипасвир и 200 mg софосбувир.

3 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 сашета в картонена кутия.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/958/005 28 сашета

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Harvoni 45 mg/200 mg обвити гранули в саше [само за вторична опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 45 mg/200 mg обвити гранули в саше
ледипасвир/софосбувир
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР <КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

GILEAD

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки
Harvoni 45 mg/200 mg филмирани таблетки
ледипасвир/софосбувир (ledipasvir/sofosbuvir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Harvoni и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Harvoni
3. Как да приемате Harvoni
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Harvoni
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Ако Harvoni е предписан на Вашето дете, имайте предвид, че цялата информация в тази листовка се отнася за Вашето дете (в този случай вместо „Вас“ четете „Вашето дете“).

1. Какво представлява Harvoni и за какво се използва

Harvoni е лекарство, което съдържа активните вещества ледипасвир и софосбувир. Harvoni се прилага за лечение на хронична (продължителна) инфекция с вируса на хепатит С при **възрастни и деца на възраст 3 години и повече.**

Вирусът на хепатит С е вирус, който инфектира черния дроб. Активните вещества в лекарството действат заедно, като блокират два различни протеина, от които вирусът има нужда, за да расте и да се самовъзпроизвежда, позволявайки инфекцията в организма да бъде трайно елиминирана.

Harvoni понякога се взема с друго лекарство, рибавирин.

Много е важно да прочетете и листовките на другите лекарства, които ще приемате едновременно с Harvoni. Ако имате някакви въпроси относно Вашите лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Harvoni

Не приемайте Harvoni

- **Ако сте алергични към ледипасвир, софосбувир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на настоящата листовка).**

- **Ако в момента приемате някое от следните лекарства:**
 - **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използвани за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
 - **жълт кантарион** (лекарство от растителен произход, използвано за лечение на депресия);
 - **карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);
 - **розувастатин** (лекарство, използвано за лечение на висок холестерол).

➔ Ако някое от изброените се отнася за Вас, **не вземайте Narvoni и незабавно съобщете на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще знае дали някое от следните заболявания се отнася за Вас. Те ще се вземат предвид преди започване на лечение с Narvoni.

- **други проблеми с черния дроб**, различни от хепатит С, например:
 - **ако чакате за чернодробна трансплантация;**
 - **ако имате** настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение;
- **проблеми с бъбреците или ако сте на бъбречна диализа**, тъй като Narvoni не е изследван при пациенти с тежки бъбречни проблеми;
- **настоящо лечение за ХИВ**, тъй като Вашият лекар може да поиска да Ви проследява по-внимателно.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Narvoni, ако:

- в момента приемате или през последните няколко месеца сте приемали лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм, тъй като това може да доведе до животозастрашаващо забавяне на сърдечния пулс. Вашият лекар може да обмисли различни лечения, ако сте приемали това лекарство. Ако е необходимо лечение с Narvoni, може да се наложи допълнително проследяване на Вашата сърдечна дейност.
- имате диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или коригиране на противодиабетните Ви лекарства след започване на лечение с Narvoni. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Narvoni.

Незабавно информирайте на Вашия лекар, ако понастоящем приемате или през последните месеци сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и по време на лечението, ако получите:

- бавен или неравномерен пулс или проблеми със сърдечния ритъм;
- задух или влошаване на съществуващ задух;
- болка в гърдите;
- примаяване
- сърцебиене
- състояние, близко до припадък, или припадък

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди, по време на и след лечението с Narvoni. Това се прави:

- за да може Вашият лекар да реши дали да приемате Narvoni и колко дълго;
- за да може Вашият лекар да потвърди, че лечението е дало резултат и че нямате повече вируса на хепатит С.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 3 годишна възраст. Употребата на Harvoni при деца на възраст под 3 години все още не е проучена.

Други лекарства и Harvoni

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

Чернодробната функция може да се промени при лечение на хепатит С и следователно може да окаже влияние върху други лекарства (напр. лекарства, използвани за потискане на имунната система и т.н.). Може да е необходимо Вашият лекар внимателно да наблюдава лечението Ви с другите лекарства, които приемате, и да направи корекции след започване на Harvoni.

Ако не сте сигурни за вземането на други лекарства, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства не трябва да се приемат едновременно с Harvoni.

- **Не приемайте никое друго лекарство, което съдържа софосбувир - едно от активните вещества в Harvoni.**
- **Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от лекарствата по-долу:**
 - **амиодарон**, използван за лечение на неравномерен сърдечен ритъм
 - **тенофовир дизопроксил фумарат** или друго лекарство, съдържащо тенофовир дизопроксил фумарат, използвано за лечение на инфекция с ХИВ
 - **дигоксин**, използван за лечение на сърдечни заболявания
 - **дабигатран**, използван за разреждане на кръвта
 - **статици**, използвани за лечение на висок холестерол
 - **рифапентин** (антибиотик, използван за лечение на инфекции, включително туберкулоза)
 - **окскарбазепин** (лекарство, използвано за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове)
 - **типранавир** (използван за лечение на ХИВ инфекция).

Приемът на Harvoni с всяко от тези лекарства може да попречи на правилното действие на лекарствата Ви или да влоши някои нежелани реакции. Може да се наложи Вашият лекар да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

- **Посъветвайте се с лекар или фармацевт, ако вземате лекарства, използвани за лечение на стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс.** Това включва:
 - антиацидни средства (като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат). Тези средства трябва да се приемат поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Harvoni;
 - инхибитори на протонната помпа (като омепразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и езомепразол). Тези средства трябва да се приемат по същото време, както Harvoni. Не приемайте инхибитори на протонната помпа преди Harvoni. Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате;

- H₂-рецепторни антагонисти (като фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин). Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

Тези лекарства могат да понижат количеството на ледипасвир в кръвта Ви. Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар или ще Ви даде друго лекарство за стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, или ще Ви препоръча как и кога да приемате това лекарство.

Бременност и контрацепция

Не са известни ефектите на Narvoni по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Трябва да се избягва бременност, ако Narvoni се приема заедно с рибавирин. Много е важно да прочетете много внимателно точка „Бременност“ в листовката на рибавирин. Рибавирин може да е много вреден за плода. По тази причина трябва да се предприемат специални предпазни мерки при сексуален контакт, ако съществува някаква вероятност за забременяване.

- Вие или Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за предпазване от бременност по време на и известно време след лечението с Narvoni заедно с рибавирин. Много е важно да прочетете много внимателно раздел „Бременност“ в листовката на рибавирин. Попитайте Вашия лекар за ефективен метод за предпазване от бременност, който да е подходящ за Вас.
- Ако Вие (или ако сте мъж – Вашата партньорка) забременеете по време на лечението с Narvoni и рибавирин, или през следващите месеци трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Кърмене

Недейте да кърмите по време на лечението с Narvoni. Не е известно дали ледипасвир или софосбувир, двете активни вещества на Narvoni, преминават в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате уморени след прием на Narvoni, не трябва да участвате в дейности, които изискват концентрация, например, не шофирайте, не карайте колело и не работете с машини.

Narvoni 90 mg/400 mg и 45 mg/200 mg филмирани таблетки съдържат лактоза

- Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Narvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки съдържат сънсет жълто FCF (E110), което може да предизвика алергични реакции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте алергични към сънсет жълто FCF, наричан още „E110“ преди да приемете това лекарство.

Narvoni съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Narvoni

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза

Harvoni трябва да се приема както е препоръчано от Вашия лекар. Препоръчителната доза на Harvoni при възрастни е една **90 mg/400 mg филмирана таблетка един път дневно**. Вашият лекар ще Ви каже в продължение на колко седмици трябва да приемате Harvoni.

Препоръчителната доза на Harvoni при деца на възраст 3 години и повече е въз основа на теглото. Приемайте Harvoni както е препоръчано от Вашия лекар.

Поглъщайте таблетката(ите) цяла(цели), със или без храна. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разчупвате таблетката, понеже е много горчива. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако имате проблеми с гълтането на таблетки.

Ако приемате антиацидно средство, приемайте го поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Harvoni.

Ако приемате инхибитор на протонната помпа, приемайте инхибитора на протонната помпа по същото време, както Harvoni. Не го приемайте преди Harvoni.

Ако повърнете след прием на Harvoni, това може да повлияе на количеството му в кръвта Ви и да отслаби действието му.

- Ако повърнете **след по-малко от 5 часа** от приема на Harvoni, вземете друга доза.
- Ако повърнете **след повече от 5 часа** от приема на Harvoni, не е необходимо да приемате друга доза до времето за следващата Ви доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Harvoni

Ако случайно сте приели повече от препоръчаната доза, трябва да се свържете с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ, за съвет. Носете бутилката с таблетките със себе си, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Harvoni

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако все пак сте пропуснали доза, изчислете колко време е изминало след последния Ви прием на Harvoni:

- **Ако това е в рамките на 18 часа** от момента, в който обичайно приемате Harvoni, трябва да приемете таблетката възможно най-скоро. След това приемете следващата доза в обичайното за Вас време.
- **Ако това е след 18 часа или повече** от момента в който обичайно приемате Harvoni, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза (две дози наведнъж).

Не спирайте приема на Harvoni

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако не Ви е указано от Вашия лекар. Много е важно да завършите пълния курс на лечение, за да дадете възможност на лекарството да Ви излекува от инфекцията с вируса на хепатит С.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции. Когато приемате Narvonі може да получите една или повече от изброените по долу нежелани лекарствени реакции:

Много чести нежелани реакции

(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- чувство на умора

Чести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив

Други ефекти, които е възможно да възникнат при лечение с Narvonі

Честотата на следните нежелани реакции не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

- подуване на лицето, устните, езика или гърлото (ангиоедем).

Други реакции, които може да се наблюдават по време на лечение със софосбувир:

Честотата на следните нежелани реакции не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

- обширен тежък обрив с лющене на кожата, който може да бъде придружен от треска, грипоподобни симптоми, мехури в устата, очите, и/или гениталиите (синдром на Stevens Johnson).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Narvonі

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Harvoni

- **Активни вещества:** ледипасвир и софосбувир. Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg ледипасвир и 400 mg софосбувир или 45 mg ледипасвир и 200 mg софосбувир.
- **Други съставки:**
Ядро на таблетката:
Коповидон, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Поливинилов алкохол, титанов диоксид, макрогол, талк и, само за таблетката 90 mg/400 mg, сънсет жълто FCF (E110)

Как изглежда Harvoni и какво съдържа опаковката

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки са оранжеви, с форма на диамант, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „7985“ от другата. Таблетката е приблизително 19 mm дълга и 10 mm широка.

Harvoni 45 mg/200 mg филмирани таблетки са бели, с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „HRV“ от другата. Таблетката е приблизително 14 mm дълга и 7 mm широка.

Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно пликче или контейнерче и не трябва да се гълта.

Предлагат се следните видове опаковки:

- картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки за 90 mg/400 mg и 45 mg/200 mg филмирани таблетки.
- картонени опаковки, съдържащи 3 бутилки с 28 (84) филмирани таблетки само за 90 mg/400 mg филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България
Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland
Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France
Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland
Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland
Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland
Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

Harvoni 33,75 mg/150 mg обвити гранули в саше

Harvoni 45 mg/200 mg обвити гранули в саше

ледипасвир/софосбувир (ledipasvir/sofosbuvir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Harvoni и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Harvoni
3. Как да приемате Harvoni
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Harvoni
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Ако Harvoni е предписан на Вашето дете, имайте предвид, че цялата информация в тази листовка се отнася за Вашето дете (в този случай вместо „Вас“ четете „Вашето дете“).

1. Какво представлява Harvoni и за какво се използва

Harvoni гранули е лекарство, което съдържа активните вещества ледипасвир и софосбувир, които се предлагат под формата на гранули. Harvoni се прилага за лечение на хронична (продължителна) инфекция с вируса на хепатит С при **възрастни и деца на възраст 3 години и повече**.

Вирусът на хепатит С е вирус, който инфектира черния дроб. Активните вещества в лекарството действат заедно, като блокират два различни протеина, от които вирусът има нужда, за да расте и да се самовъзпроизвежда, позволявайки инфекцията в организма да бъде трайно елиминирана.

Harvoni понякога се взема с друго лекарство, рибавирин.

Много е важно да прочетете и листовките на другите лекарства, които ще приемате едновременно с Harvoni. Ако имате някакви въпроси относно Вашите лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Harvoni

Не приемайте Harvoni

- **Ако сте алергични към ледипасвир, софосбувир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на настоящата листовка).**

- **Ако в момента приемате някое от следните лекарства:**
 - **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използвани за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
 - **жълт кантарион** (лекарство от растителен произход, използвано за лечение на депресия);
 - **карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);
 - **розувастатин** (лекарство, използвано за лечение на висок холестерол).

➔ Ако някое от изброените се отнася за Вас, **не вземайте Narvoni и незабавно съобщете на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще знае дали някое от следните заболявания се отнася за Вас. Те ще се вземат предвид преди започване на лечение с Narvoni.

- **други проблеми с черния дроб**, различни от хепатит С, например:
 - **ако чакате за чернодробна трансплантация;**
 - **ако имате настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В**, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение;
- **проблеми с бъбреците или ако сте на бъбречна диализа**, тъй като Narvoni не е изследван при пациенти с тежки бъбречни проблеми;
- **настоящо лечение за ХИВ**, тъй като Вашият лекар може да поиска да Ви проследява по-внимателно.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Narvoni, ако:

- в момента приемате или през последните няколко месеца сте приемали лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм, тъй като това може да доведе до животозастрашаващо забавяне на сърдечния пулс. Вашият лекар може да обмисли различни лечения, ако сте приемали това лекарство. Ако е необходимо лечение с Narvoni, може да се наложи допълнително проследяване на Вашата сърдечна дейност.
- имате диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или коригиране на противодиабетните Ви лекарства след започване на лечение с Narvoni. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Narvoni.

Незабавно информирайте на Вашия лекар, ако понастоящем приемате или през последните месеци сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и по време на лечението, ако получите:

- бавен или неравномерен пулс или проблеми със сърдечния ритъм;
- задух или влошаване на съществуващ задух;
- болка в гърдите;
- прималяване
- сърцебиене
- състояние, близко до припадък, или припадък

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди, по време на и след лечението с Narvoni. Това се прави:

- За да може Вашият лекар да реши дали да приемате Narvoni и колко дълго;
- за да може Вашият лекар да потвърди, че лечението е дало резултат и че нямате повече вируса на хепатит С.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 3 годишна възраст. Употребата на Harvoni при деца на възраст под 3 години все още не е проучена.

Други лекарства и Harvoni

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

Чернодробната функция може да се промени при лечение на хепатит С и следователно може да окаже влияние върху други лекарства (напр. лекарства, използвани за потискане на имунната система и т.н.). Може да е необходимо Вашият лекар внимателно да наблюдава лечението Ви с другите лекарства, които приемате, и да направи корекции след започване на Harvoni.

Ако не сте сигурни за вземането на други лекарства, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства не трябва да се приемат едновременно с Harvoni.

- **Не приемайте никое друго лекарство, което съдържа софосбувир - едно от активните вещества в Harvoni.**
- **Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от лекарствата по-долу:**
 - **амиодарон**, използван за лечение на неравномерен сърдечен ритъм
 - **тенофовир дизопроксил фумарат** или друго лекарство, съдържащо тенофовир дизопроксил фумарат, използвано за лечение на инфекция с ХИВ
 - **дигоксин**, използван за лечение на сърдечни заболявания
 - **дабигатран**, използван за разреждане на кръвта
 - **статици**, използвани за лечение на висок холестерол
 - **рифапентин** (антибиотик, използван за лечение на инфекции, включително туберкулоза)
 - **окскарбазепин** (лекарство, използвано за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове)
 - **типранавир** (използван за лечение на ХИВ инфекция).

Приемът на Harvoni с всяко от тези лекарства може да попречи на правилното действие на лекарствата Ви или да влоши някои нежелани реакции. Може да се наложи Вашият лекар да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

- **Посъветвайте се с лекар или фармацевт, ако вземате лекарства, използвани за лечение на стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс.** Това включва:
 - антиацидни средства (като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат). Тези средства трябва да се приемат поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Harvoni;
 - инхибитори на протонната помпа (като омепразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и езомепразол). Тези средства трябва да се приемат по същото време, както Harvoni. Не приемайте инхибитори на протонната помпа преди Harvoni. Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате;

- H₂-рецепторни антагонисти (като фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин). Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

Тези лекарства могат да понижат количеството на ледипасвир в кръвта Ви. Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар или ще Ви даде друго лекарство за стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, или ще Ви препоръча как и кога да приемате това лекарство.

Бременност и контрацепция

Не са известни ефектите на Narvoni по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Трябва да се избягва бременност, ако Narvoni се приема заедно с рибавирин. Много е важно да прочетете много внимателно точка „Бременност“ в листовката на рибавирин. Рибавирин може да е много вреден за плода. По тази причина трябва да се предприемат специални предпазни мерки при сексуален контакт, ако съществува някаква вероятност за забременяване.

- Вие или Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за предпазване от бременност по време на и известно време след лечението с Narvoni заедно с рибавирин. Много е важно да прочетете много внимателно раздел „Бременност“ в листовката на рибавирин. Попитайте Вашия лекар за ефективен метод за предпазване от бременност, който да е подходящ за Вас.
- Ако Вие (или ако сте мъж – Вашата партньорка) забременеете по време на лечението с Narvoni и рибавирин, или през следващите месеци трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Кърмене

Недейте да кърмите по време на лечението с Narvoni. Не е известно дали ледипасвир или софосбувир, двете активни вещества на Narvoni, преминават в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате уморени след прием на Narvoni, не трябва да участвате в дейности, които изискват концентрация, например, не шофирайте, не карайте колело и не работете с машини.

Narvoni гранули съдържат лактоза

- **Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.**

Narvoni гранули съдържат натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Narvoni

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза

Narvoni трябва да се приема както е препоръчано от Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви каже колко време трябва да приемате Narvoni и колко сашета трябва да приемате.

Препоръчителната доза е **цялото съдържание на сашето(ата), приемано един път дневно**, със или без храна.

Прием на Harvoni гранули с храна за улесняване на поглъщането:

1. Хванете сашето с ръка, като линията за рязане трябва да е от горната страна.
2. Разклатете леко сашето, за да смесите съдържанието
3. Скъсайте сашето по линията за рязане или използвайте за тази цел ножици
4. Внимателно изсипете цялото съдържание на сашето върху една или повече супени лъжици некисела мека храна, като шоколадов сироп, картофено пюре или сладолед при или под стайна температура
5. Уверете се, че в сашето не са останали гранули
6. Приемете всички гранули в рамките на 30 минути след внимателното им смесване с храната
7. Гълтайте комбинацията на храна и гранули, без да дъвчете, за да избегнете горчив вкус. Уверете се, че сте изяли цялото количество храна.

Прием на Harvoni гранули без храна или вода или с вода за улесняване на поглъщането:

1. Хванете сашето с ръка, като линията за рязане трябва да е от горната страна.
2. Разклатете леко сашето, за да смесите съдържанието
3. Скъсайте сашето по линията за рязане или използвайте за тази цел ножици
4. Гранулите може да се слагат директно в устата и да се гълтат без дъвчене, за да се избегне горчив вкус, или с некисели течности като вода. **Не** използвайте плодови сокове, например от ябълки, боровинки, грозде, портокали, ананас, тъй като те са кисели и не трябва да се използват.
5. Уверете се, че в сашето не са останали гранули
6. Глътнете всички гранули.

Ако приемате антиацидно средство, приемайте го поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Harvoni.

Ако приемате инхибитор на протонната помпа, приемайте го по същото време, както Harvoni. Не го приемайте преди Harvoni.

Ако повърнете след прием на Harvoni, това може да повлияе на количеството му в кръвта Ви и да отслаби действието му.

- Ако повърнете **след по-малко от 5 часа** от приема на Harvoni, вземете друга доза.
- Ако повърнете **след повече от 5 часа** от приема на Harvoni, не е необходимо да приемате друга доза до времето за следващата Ви доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Harvoni

Ако случайно сте приели повече от препоръчаната доза, трябва да се свържете с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ, за съвет. Носете сашето и картонената кутия със себе си, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Harvoni

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако все пак сте пропуснали доза, изчислете колко време е изминало след последния Ви прием на Harvoni:

- **Ако това е в рамките на 18 часа** от момента, в който обичайно приемате Harvoni, трябва да приемете таблетката възможно най-скоро. След това приемете следващата доза в обичайното за Вас време.
- **Ако това е след 18 часа или повече** от момента в който обичайно приемате Harvoni, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза (две дози наведнъж).

Не спирайте приема на Harvoni

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако не Ви е указано от Вашия лекар. Много е важно да завършите пълния курс на лечение, за да дадете възможност на лекарството да Ви излекува от инфекцията с вируса на хепатит С.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции. Когато приемате Harvoni може да получите една или повече от изброените по долу нежелани лекарствени реакции:

Много чести нежелани реакции

(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- чувство на умора

Чести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив

Други ефекти, които е възможно да възникнат при лечение с Harvoni

Честотата на следните нежелани реакции не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

- подуване на лицето, устните, езика или гърлото (ангиоедем)

Други реакции, които може да се наблюдават по време на лечение със софосбувир:

Честотата на следните нежелани реакции не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

- обширен тежък обрив с лющене на кожата, който може да бъде придружен от треска, грипозни симптоми, мехури в устата, очите, и/или гениталиите (синдром на Stevens-Johnson).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Harvoni

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Harvoni

Активните вещества са ледипасвир и софосбувир.

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg обвити гранули в саше** съдържа 33,75 mg ледипасвир и 150 mg софосбувир.
- **Harvoni 45 mg/200 mg обвити гранули в саше** съдържа 45 mg ледипасвир и 200 mg софосбувир.
- **Други съставки:** коповидон, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, хипромелоза, талк, титанов диоксид, макрогол, жълт железен оксид, червен железен оксид, amino-метакрилат кополимер

Как изглежда Harvoni и какво съдържа опаковката

Оранжеви гранули в саше.

Предлагат се следните видове опаковки:

- картонена кутия, съдържаща 28 сашета.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tel: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от наложеното неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе, научните заключения на CHMP са, както следва:

Обсервационното проучване и систематичният преглед/метаанализът не показват повишен риск от повторна поява на хепатоцелуларен карцином при пациенти, лекувани с директно действащи антивирусни средства. Задължението за проучването DAA-PASS се счита за изпълнено и съответните продукти трябва да бъдат премахнати от списъка на лекарствата с допълнително наблюдение.

Следователно, с оглед на наличните данни относно окончателния доклад от PASS, PRAC счита, че промените в продуктовата информация са необходими.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването за лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе, CHMP счита, че съотношението полза/риск за този/тези лекарствен(ни) продукт(и), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP смята, че условията на разрешението(ята) за употреба лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе, трябва да бъдат променени.