

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta
Harvoni 45 mg/200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta

90 mg ledipasvirt és 400 mg szofoszbuvirt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

157 mg laktózt (laktóz-monohidrát formájában) és 47 mikrogramm sunset yellow FCF-et tartalmaz filmtablettánként.

Harvoni 45 mg/200 mg filmtabletta

45 mg ledipasvirt és 200 mg szofoszbuvirt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

78 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta

Narancssárga, rombusz alakú, körülbelül 19 mm × 10 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „7985” felirattal ellátva.

Harvoni 45 mg/200 mg filmtabletta

Fehér, kapszula alakú, körülbelül 14 mm × 7 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „HRV” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Harvoni felnőttek, valamint 3 éves és idősebb gyermekek és serdülők számára javallott krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C vírus (HCV) genotípusára specifikus aktivitását illetően lásd a 4.4 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Harvoni-kezelést CHC-ben szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Harvoni ajánlott adagja felnőtteknek 90 mg/400 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül bevéve (lásd 5.2 pont).

A Harvoni ajánlott adagja 3 éves és idősebb gyermekek és serdülők részére testtömeg alapján kerül meghatározásra (részletek a 2. táblázatban), és étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül vehető be (lásd 5.2 pont).

A Harvoni granulátum formában is kapható krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére olyan 3 éves és idősebb gyermekek számára, akik nehezen nyelik le a filmtablettát. Lásd a Harvoni 33,75 mg/150 mg vagy 45 mg/200 mg granulátum alkalmazási előírását.

1. táblázat: A Harvoni ajánlott kezelési időtartama és az egyidejűleg alkalmazott ribavirin ajánlott alkalmazása bizonyos alcsoportok esetében

Betegcsoport (az egyidejűleg HIV-vel is fertőzött betegeket is beleértve)	Kezelés és időtartam
<i>1-es, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú vírus okozta CHC-ben szenvedő felnőtt, valamint 3 éves vagy idősebb^a gyermek és serdülő betegek</i>	
Cirrhosisban nem szenvedő betegek	Harvoni 12 héten át. - A Harvoni alkalmazása 8 héten át fontolóra vehető 1-es genotípusú vírussal fertőzött, korábban nem kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont, ION-3 vizsgálat).
Kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek	Harvoni + ribavirin ^{b,c} 12 héten át vagy Harvoni 24 héten át (ribavirin nélkül). - A Harvoni alkalmazása (ribavirin nélkül) 12 héten át fontolóra vehető azoknál a betegeknél, akikről úgy ítélik meg, hogy a klinikai progresszió alacsony kockázatának vannak kitéve, és akiknél későbbi ismételt kezelésekre lehetőség van (lásd 4.4 pont).
Májtranszplantáción átesett, cirrhosisban nem szenvedő vagy kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek	Harvoni + ribavirin ^{b,c} 12 héten át (lásd 5.1 pont). - A Harvoni alkalmazása (ribavirin nélkül) 12 héten át (cirrhosisban nem szenvedő betegeknél) vagy 24 héten át (cirrhosisban szenvedő betegeknél) fontolóra vehető azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak ribavirint vagy szervezetük nem tolerálja a ribavirint.
Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek a májtranszplantáció státuszától függetlenül	Harvoni + ribavirin ^d 12 héten át (lásd 5.1 pont). - A Harvoni alkalmazása (ribavirin nélkül) 24 héten át fontolóra vehető azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak ribavirint vagy szervezetük nem tolerálja a ribavirint.
<i>3-as genotípusú vírus okozta CHC-ben szenvedő felnőtt, valamint 3 éves vagy idősebb gyermek és serdülő^a betegek</i>	
Kompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy olyan betegek, akiknél a korábbi kezelés sikertelen volt	Harvoni + ribavirin ^a 24 héten át (lásd 4.4 és 5.1 pont).

a A Harvoni testtömeg alapján számított adagolási ajánlásait 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegek részére lásd a 2. táblázatban.

b Felnőttek: testtömeg alapján számított ribavirin (< 75 kg = 1000 mg és ≥ 75 kg = 1200 mg), két részre osztott dózisban, étellel, szájon át alkalmazva.

c Gyermekek és serdülők: a ribavirin ajánlott adagolását lásd alább, a 4. táblázatban.

d A dekompenzált cirrhosisban szenvedő felnőtt betegek esetében a ribavirin adagolási javaslatát lásd az alábbi, 3. táblázatban.

2. táblázat: Adagolás Harvoni tablettát* szedő 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegek részére

Testtömeg (kg)	A Harvoni tablettá adagolása	Ledipaszir/szofoszbuvir napi adag
≥ 35	egy 90 mg/400 mg tablettá naponta egyszer vagy két 45 mg/200 mg tablettá naponta egyszer	90 mg/400 mg/nap
17–< 35	egy 45 mg/200 mg tablettá naponta egyszer	45 mg/200 mg/nap

* A Harvoni kapható granulátum formában is CHC-ben szenvedő, 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegeknél történő alkalmazásra (lásd 5.1 pont). A < 17 kg testtömegű betegek számára nem ajánlott a tablettá szedése. Lásd a Harvoni 33,75 mg/150 mg vagy 45 mg/200 mg granulátum alkalmazási előírását.

3. táblázat: A Harvoni-val együtt adott ribavirin ajánlott adagolási rendje dekompenzált cirrhisban szenvedő felnőtt betegeknél

Beteg	A ribavirin adagja*
Child–Pugh–Turcotte (CPT) B stádiumú cirrhis transzplantáció előtt	Napi 1000 mg 75 kg alatti testtömegű betegek esetében és 1200 mg 75 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetében
CPT C stádiumú cirrhis transzplantáció előtt CPT B vagy C stádiumú cirrhis transzplantáció után	A kezdő dózis 600 mg, amennyiben a beteg jól tolerálja a kezdő dózist, akkor az adag maximum napi 1000–1200 mg-ig emelhető (1000 mg 75 kg alatti testtömegű betegek esetében és 1200 mg 75 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetében). Amennyiben a beteg nem tolerálja jól a kezdő dózist, olyan mértékben kell csökkenteni a dózist, amennyire a hemoglobinszint alapján klinikailag indokolt.

* Ha a tolerálhatóság miatt a ribavirin korrigált adagja (testtömeg és vesefunkció alapján) nem adható, akkor a relapszus kockázatának minimalizálása érdekében 24 hetes Harvoni + ribavirin kezelés mérlegelendő.

Amikor felnőtteknél a ribavirint Harvonihoz adják, akkor a ribavirin alkalmazási előírását is el kell olvasni.

A 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegeknél a ribavirin alábbi adagolása ajánlott, ebben az esetben a ribavirint napi két adagra kell felosztani, és étellel együtt kell bevenni:

4. táblázat: A Harvoni-val együtt adott ribavirin ajánlott adagolási rendje 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegeknél

Testtömeg (kg)	A ribavirin adagja*
< 47	15 mg/ttkg/nap
47–49	600 mg/nap
50–65	800 mg/nap
66–74	1000 mg/nap
≥ 75	1200 mg/nap

* A ribavirin napi adagja testtömeg alapon van számolva, és szájon át, két adagra felosztva, étellel kell bevenni.

A ribavirin adagjának módosítása napi 1000-1200 mg-ot szedő felnőtteknél

Ha a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, és a beteg olyan súlyos mellékhatást tapasztal, amely potenciálisan összefüggésbe hozható a ribavirinnel, akkor a ribavirin adagját módosítani kell, vagy ha úgy szükséges, akkor az adott gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni, amíg a mellékhatás el nem múlik, illetve a súlyossága nem csökken. Az 5. táblázat az adagmódosítással, illetve a gyógyszer alkalmazásának megszakításával kapcsolatos irányelveket tartalmazza, amelyek alapjait a beteg hemoglobinszintje és kardiológiai állapota képezik.

5. táblázat: A ribavirin adagjának módosítására vonatkozó irányelvek a Harvoni-val történő együttes alkalmazás esetén, felnőtteknél

Laboratóriumi értékek	A ribavirin adagját napi 600 mg-ra kell csökkenteni, ha:	A ribavirin alkalmazását abba kell hagyni, ha:
Szívbetegségben nem szenvedő betegek hemoglobinszintje	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
A kórelőzményben stabil szívbetegséget említő betegek hemoglobinszintje	a hemoglobinszint ≥ 2 g/dl-es csökkenése a kezelés bármely 4 hetes időszaka során	< 12 g/dl, annak ellenére, hogy 4 hétig csökkentett adag alkalmazása történt

Ha a ribavirin-kezelést laboratóriumi eltérés vagy klinikai tünet miatt leállították, megkísérelhető a ribavirin-kezelés újratekzdése napi 600 mg-os adaggal, amely napi 800 mg-ra növelhető. Ugyanakkor nem javasolt, hogy a ribavirin adagját az eredetileg elrendelt adagig növeljék (napi 1000-1200 mg).

< 3 éves gyermekek

A Harvoni biztonságosságát és hatékonyságát < 3 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Kihagyott adag

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy amennyiben az adag bevétele után számított 5 órán belül hányanak, akkor be kell venni még egy tablettát. Ha az adag bevétele után számított 5 órán túl hányanak, akkor további adag nem szükséges (lásd 5.1 pont).

Amennyiben kimarad egy dózis, és még nem telt el 18 óra a bevétel szokásos időpontja óta, akkor arra kell utasítani a beteget, hogy a lehető leghamarabb vegye be a tablettát, és ezután a szokásos időben vegye be következő adagot. Ha már eltelt 18 óra, beteget arra kell utasítani, hogy várjon, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy ne vegyen be kétszeres adagot.

Idősek

Idősek esetében nem indokolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a Harvoni adagjának módosítása.

Súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegekre és dialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre. A Harvoni dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.4, 4.8., 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh–Turcotte [CPT] A, B vagy C stádium) szenvedő betegeknél nem szükséges a Harvoni adagjának módosítása (lásd 5.2 pont). A ledipaszvir/szofoszbuvir biztonságosságát és hatékonyságát dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél igazolták (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A beteget tájékoztatni kell, hogy a tablettá(ka)t egészben nyelje le, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Keserű íze miatt a filmtablettákat nem ajánlott megrágni vagy összetörni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Rozuvasztatinnal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Erős P-gp-induktorokkal történő alkalmazás

A bélben erős P-glikoprotein (P-gp) induktorként viselkedő gyógyszerek (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közönséges orbáncfű). Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkenti a ledipasvir és a szofosbuvir plazmakoncentrációját, és a Harvoni hatásosságának megszűnéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Harvoni szofosbuvirt tartalmazó más gyógyszerekkel nem alkalmazható együtt.

Genotípus-specifikus aktivitás

A különböző HCV-genotípusok esetén javasolt terápiákat illetően lásd a 4.2 pontot. A genotípus-specifikus virológiai és klinikai aktivitást illetően lásd az 5.1 pontot.

A 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött felnőttek esetében a Harvoni alkalmazását alátámasztó klinikai adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont). A 12 hetes ledipasvir/szofosbuvir + ribavirin-tartalmú kezelésnek a 24 hetes szofosbuvir+ribavirin-kezeléshez viszonyított relatív hatásosságát nem vizsgálták. 24 hetes konzervatív kezelés ajánlott minden korábban már kezelt, 3-as genotípusú vírussal fertőzött beteg, és minden korábban kezelésben nem részesült, cirrhosisban szenvedő, 3-as genotípusú vírussal fertőzött beteg esetében (lásd 4.2 pont). 3-as genotípusú típusú fertőzésben a Harvoni alkalmazása (mindig ribavirinnel kombinálva) csak olyan betegeknél mérlegelhető, akiknél a betegség klinikai progressziójának kockázatát magasnak tartják, és akiknél nincs más kezelési lehetőség.

A 2-es és 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött felnőttek esetében a Harvoni alkalmazását alátámasztó klinikai adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont).

Súlyos bradikardia és szívblokk

Életet veszélyeztető, súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofosbuvirt tartalmazó terápiát amiodaronnal együtt alkalmazták. A bradikardia általában órákon–napokon belül kialakult, de a hosszabb idő elteltével jelentkező esetek többségét legfeljebb 2 héttel a HCV-kezelés elkezdése után figyelték meg.

Az amiodaron a Harvoni-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb választható antiaritmias kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, akkor az első 48 órában ajánlott a kardiális funkciók monitorozása fekvőbeteg-intézményben, ezt követően pedig a pulzusszám ellenőrzése napi rendszerességgel ambuláns körülmények között vagy önellenőrzéssel legalább a kezelés első 2 hetében.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is a fent részletezett szívmonitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük a Harvoni-kezelést.

Mindegyik, az amiodaronnal egyidejűleg vagy röviddel azelőtt kezelt beteg figyelmét fel kell hívni a bradikardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

Alkalmazás cukorbetegéknél

A cukorbetegség javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglykaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegéknél a glükózsztíkját szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban – és szükség esetén a cukorbetegségre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Egyidejű HCV/HBV (hepatitis B vírus) fertőzés

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális hatóanyagokkal végzett kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknek fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Közvetlenül HCV vírusra ható antivirális szerekkel korábban már kezelt betegek kezelése

Azoknál a betegeknek, akiknél sikertelen a ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés, az esetek többségében a ledipasvirrel szembeni érzékenységet jelentősen csökkentő, NS5A-rezisztenciát eredményező mutációk szelekcióját észlelték (lásd 5.1 pont). Korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy az ilyen típusú NS5A-mutációk a hosszú távú követés során nem szűnnek meg. Jelenleg nincs olyan adat, ami alátámasztaná a ledipasvir/szofoszbuvir-terápiával sikertelenül kezelt betegek NS5A-inhibitort tartalmazó terápiával való ismételt kezelésének hatásosságát. Hasonlóképpen, jelenleg nincs olyan adat, ami alátámasztaná az NS3/4A proteáz inhibitor hatásosságát olyan betegek esetében, akiknél korábban sikertelenül alkalmaztak NS3/4A proteáz gátlót tartalmazó kezelést. Ezen betegek számára más gyógyszer-csoport lehet szükséges a HCV-fertőzés eliminálásához. Következésképpen azoknál a betegeknek, akiknél a későbbi ismételt kezelés bizonytalan, megfontolandó hosszabb kezelés alkalmazása.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²), illetve hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegek vonatkozásában csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonsági adatok. A Harvoni dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknek, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Amennyiben a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor figyelembe kell venni a ribavirin alkalmazási előírásának 50 ml/perc alatti kreatinin-clearance-szel (CrCl) rendelkező betegek vonatkozó részeit is (lásd 5.2 pont).

Dekompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy májtranszplantációra váró vagy májtranszplantáción átesett felnőttek

A ledipasvir/szofoszbuvir hatásosságát 5-ös és 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött, dekompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy májtranszplantációra váró vagy májtranszplantáción átesett betegeknek nem vizsgálták. A Harvoni-kezelést minden egyes betegnél a lehetséges előnyök és kockázatok egyéni értékelése alapján kell végezni.

Közepesen erős P-gp-induktorokkal történő alkalmazás

A bélben közepesen erős P-gp-induktorként viselkedő gyógyszerek (például oxkarbazepin) csökkenthetik a ledipasvir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Harvoni-val egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bizonyos HIV elleni antiretrovirális terápiákkal történő alkalmazás

A Harvoni igazoltan növeli a tenofovir-expozíciót, különösen amennyiben tenofovir-dizoproxil-fumarátot és egy farmakokinetikai hatásmövelőt (ritonavir, kobicisztát) tartalmazó HIV elleni terápiával együtt alkalmazzák. A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő melletti alkalmazása esetén nem igazolták. Figyelembe kell venni a Harvoni és az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját tartalmazó tablettá vagy egy felerősített hatású HIV proteáz gátlóval (például atazanavir vagy darunavir) együtt adott tenofovir-dizoproxil-fumarát együttes alkalmazásával járó lehetséges kockázatokat és előnyöket, különösen azoknál a betegeknel, akiknel fokozott a veseműködési zavar kockázata. Azoknál a betegeknel, akik elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és egy felerősített hatású HIV proteáz gátlóval egyidejűleg kapják a Harvoni-t, ellenőrizni kell a tenofovirral járó mellékhatások kialakulását. Figyelembe kell venni a tenofovir-dizoproxil-fumarát, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát alkalmazási előírásában szereplő ajánlásokat a veseműködés ellenőrzésére vonatkozóan.

HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal együtt történő alkalmazás

A Harvoni és a HMG-CoA reduktáz inhibitorok (sztatinok) együttes alkalmazása jelentősen növelheti a sztatín koncentrációját, ami fokozza a miopathia és a rhabdomyolysis kockázatát (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

A Harvoni alkalmazása nem javasolt 3 évesnél fiatalabb gyermekeknel, mivel a gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát ebben a betegcsoportban nem igazolták.

Segédanyagok

A Harvoni sunset yellow FCF (E110) azofestéket tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat. Laktózt is tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a Harvoni ledipasvizrt és szofoszbuvirt tartalmaz, ezért bármely interakció, amelyet ezekkel a hatóanyagokkal kapcsolatban külön-külön észleltek, előfordulhat a Harvoni alkalmazása kapcsán.

A Harvoni más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása

A ledipaszvir a P-gp gyógyszertranszporter és az emlőrák rezisztencia protein (*breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro* inhibitora, és növelheti azoknak az együtt alkalmazott anyagoknak a bélből való felszívódását, amelyek ezeknek a transzportereknek a szubsztrátjai.

Más gyógyszerek Harvoni-ra gyakorolt potenciális hatása

A ledipaszvir és a szofoszbuvir szubsztrátja a P-gp gyógyszertranszporternek és a BCRP-nek, míg a GS-331007 nem az.

Az erős P-gp-induktorként viselkedő gyógyszerek (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közönséges orbáncfű) jelentősen csökkenthetik a ledipaszvir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a ledipaszvir/szofoszbuvir csökkent terápiás hatásához vezet, ezért Harvoni-val együtt történő alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A bélben közepesen erős P-gp-induktorként viselkedő gyógyszerek (például oxkarbazepin) csökkenthetik a ledipaszvir és a

szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Harvoni-val egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). A Harvoni egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják a P-gp-t és/vagy BCRP-t, úgy növelheti a ledipasvir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, hogy közben nem növeli a GS-331007-ét, ezért a Harvoni alkalmazható egyidejűleg P-gp és/vagy BCRP-gátlókkal. A CYP450 enzimek vagy az UGT1A1 enzimek által mediált klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás a ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval nem várható.

K-vitamin-antagonistákkal kezelt betegek

Mivel a Harvoni kezelés alatt változhat a májfunkció, a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

A közvetlen hatású vírusellenes gyógyszerekkel (direct-acting antivirals, DAA) végzett terápia hatása a máj által metabolizált gyógyszerekre

A májban metabolizálódó gyógyszerek (pl. immunszuppresszív szerek, mint a calcineurin-gátlók) farmakokinetikáját a DAA-kezelés során bekövetkező májfunkció-változás befolyásolhatja a HCV vírus clearance-ével összefüggésben.

A Harvoni és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

A 6. táblázat a bizonyított vagy klinikailag potenciálisan jelentős gyógyszerinterakciókat mutatja be (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának [GLSM] arányára vonatkozó 90%-os konfidenciaintervallum [CI] az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A leírt gyógyszerkölsönhatások a ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval vagy a ledipasvirral és szofoszbuvirral, mint önállóan alkalmazott szerekkel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy előrejelzett gyógyszerinterakciók, amelyek a ledipasvir/szofoszbuvir alkalmazása mellett előfordulhatnak. A táblázat nem tartalmaz minden információt.

6. táblázat: A Harvoni és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
SAVCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
		A ledipasvir oldhatósága a pH növekedésével csökken. A gyomor pH-értékét növelő gyógyszerek várhatóan csökkentik a ledipasvir koncentrációját.
<i>Antacidumok</i>		
Például: alumínium- vagy magnézium-hidroxid; kalcium-karbonát	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (a gyomor pH-értéke nő)	A savcsökkentők és a Harvoni alkalmazása 4 óras különbséggel javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<i>H₂-receptor-antagonisták</i>		
<p>Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ ledipaszvír (90 mg-os egyszeri adag)^e/ szofoszbuvír (400 mg-os egyszeri adag)^{e, d}</p> <p>Famotidin a Harvoni-val együtt bevéve^d</p> <p>Cimetidin^e Nizatidin^e Ranitidin^e</p>	<p>Ledipaszvír ↓ C_{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)</p> <p>Szofoszbuvír ↑ C_{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)</p> <p>(a gyomor pH-értéke nő)</p>	<p>H₂-receptor-antagonisták adhatók a Harvoni-val együtt vagy attól időben elcsúsztatva, napi kétszer 40 mg famotidinnak megfelelő adagot nem meghaladó adagokban.</p>
<p>Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ ledipaszvír (90 mg-os egyszeri adag)^e/ szofoszbuvír (400 mg-os egyszeri adag)^{e, d}</p> <p>Famotidin 12 órával a Harvoni előtt bevéve^d</p>	<p>Ledipaszvír ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Szofoszbuvír ↔ C_{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(a gyomor pH-értéke nő)</p>	
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
<p>Omeprazol (20 mg napi egyszer)/ ledipaszvír (90 mg-os egyszeri adag)^e/ szofoszbuvír (400 mg-os egyszeri adag)^e</p> <p>Omeprazol Harvoni-val együtt bevéve</p> <p>Lanzoprazol^e Rabeprazol^e Pantoprazol^e Ezomeprazol^e</p>	<p>Ledipaszvír ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Szofoszbuvír ↔ 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>(a gyomor pH-értéke nő)</p>	<p>A 20 mg omeprazolhoz hasonló protonpumpa-gátló dózisok adhatók a Harvoni-val egyszerre. A protonpumpa-gátlókat nem szabad a Harvoni előtt bevenni.</p>
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
<p>Amiodaron</p>	<p>Az amiodaron-, szofoszbuvír- és ledipaszvír-koncentrációra gyakorolt hatás nem ismert.</p>	<p>Az amiodaron egyidejű alkalmazása szofoszbuvirt tartalmazó terápiával súlyos tünetekkel járó bradikardiát eredményezhet. Csak akkor alkalmazza, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a Harvoni-val történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Digoxin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-gátlás)	A Harvoni és a digoxin egyidejű alkalmazása megnövelheti a digoxin koncentrációját. Elővigyázatosság indokolt és a digoxin terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Harvoni-val való egyidejű alkalmazás esetén.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatrán-etexilát	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Dabigatrán ↔ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-gátlás)	A dabigatrán-etexilát és Harvoni egyidejű alkalmazása esetén a vérzés és anaemia jeleinek keresése érdekében klinikai ellenőrzés ajánlott. Véralvadási vizsgálat segíthet a megemelkedett dabigatrán expozíció következtében fokozott vérzési kockázattal rendelkező betegek azonosításában.
K-vitamin-antagonisták	Az interakciót nem vizsgálták.	Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin-antagonista esetében. Erre a Harvoni-kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.
ANTI KONVULZÁNSOK		
Fenobarbitál Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Harvoni és a fenobarbitál, illetve a fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C _{min} (nincs adat) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{min} (nincs adat) (P-gp-indukció)	A Harvoni és a karbamazepin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Oxkarbazepin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Harvoni és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipasvir és a szofoszbuvir koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ANTIMIKOBAKTERIALIS SZEREK		
Rifampicin (600 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg egyszeri adag) ^d	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Megfigyelt:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (P-gp-indukció)	A Harvoni és a rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifampicin (600 mg napi egyszer)/ szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^d	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) (P-gp-indukció)	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Rifabutin	<p>Az interakciót nem vizsgálták.</p> <p><i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C_{min} (nincs adat)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C_{min} (nincs adat)</p> <p>(P-gp-indukció)</p>	A Harvoni és a rifabutin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifapentin	<p>Az interakciót nem vizsgálták.</p> <p><i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)</p>	A Harvoni és a rifapentin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipasvir és a szofoszbuvir koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen egyidejű alkalmazás nem javasolt.
NYUGTATÓK/ALTATÓK		
<p>Midazolám (2,5 mg egyszeri adag)/ ledipasvir (90 mg egyszeri adag)</p> <p>Ledipasvir (90 mg napi egyszer)</p>	<p><i>Megfigyelt:</i> Midazolám ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (CYP3A gátlás)</p> <p>Midazolám ↔ C_{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (CYP3A indukció)</p> <p><i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007</p>	A Harvoni és a midazolám adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: REVERZ TRANZKRIPTÁZ GÁTLÓK		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^{c/} szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Efavirenz ↔ 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>Emtricitabin ↔ 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>Tenofovir ↑ 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>Ledipasvir ↓ 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>Szofoszbuvir ↔ 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>	A Harvoni, illetve az efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/ 25 mg/ 300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^{c/} szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Emtricitabin ↔ 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>Rilpivirin ↔ 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>Tenofovir ↔ 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>Ledipasvir ↔ 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>Szofoszbuvir ↔ 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>	A Harvoni, illetve az emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ 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>Ledipasvir ↔ 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>Szofoszbuvir ↔ 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>	A Harvoni, illetve az abakavir/ lamivudin adagjának módosítása nem szükséges.
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HIV PROTEÁZ GÁTLÓK		
Ritonavirral felerősített atazanavir (300 mg/ 100 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ 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>Ledipasvir ↑ 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>Szofoszbuvir ↔ 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>A Harvoni, illetve az atazanavir (ritonavirral felerősített) adagjának módosítása nem szükséges.</p> <p>A tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir kombinációt illetően lásd alább.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ritonavirral felerősített atazanavir (100 mg/300 mg napi egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer)^{c, d} / szofosbuvir (400 mg napi egyszer)^{c, d}</p> <p>Együtt bevéve^f</p>	<p>Atazanavir ↔ 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>Ritonavir ↔ 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>Emtricitabin ↔ 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>Tenofovir ↑ 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>Ledipasvir ↑ 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>Szofosbuvir ↔ 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>Atazanavir/ritonavirral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt adva a Harvoni megnövelte a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p> <p>Az atazanavir koncentrációja szintén megemelkedik, a bilirubinszint emelkedésének, illetve az icterus kialakulásának kockázatát vonva maga után. Ez a kockázat még nagyobb, ha a ribavirint a HCV-kezelés részeként alkalmazzák.</p>
<p>Ritonavirral felerősített darunavir (800 mg/ 100 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer)^d</p>	<p>Darunavir ↔ 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>Ledipasvir ↑ 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>A Harvoni, illetve a darunavir (ritonavirral felerősített) adagjának módosítása nem szükséges.</p> <p>A tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir kombinációt illetően lásd alább.</p>
<p>Ritonavirral felerősített darunavir (800 mg/ 100 mg napi egyszer)/ szofosbuvir (400 mg napi egyszer)</p>	<p>Darunavir ↔ 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>Szofosbuvir ↑ 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>	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ritonavirral felerősített darunavir (100 mg/800 mg napi egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer)^c/ szofosbuvir (400 mg napi egyszer)^{c, d}</p> <p>Együtt bevéve^f</p>	<p>Darunavir ↔ 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>Ritonavir ↔ 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>Emtricitabin ↔ 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>Tenofovir ↑ 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>Ledipasvir ↔ 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>Szofosbuvir ↓ 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>Tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazott darunavirral/ritonavirral együtt adva a Harvoni megnövelte a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Ritonavirral felerősített lopinavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát</p>	<p>Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Szofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazott lopinavirral/ritonavirral együtt adva a Harvoni várhatóan megnöveli a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Ritonavirral felerősített tipranavir</p>	<p>Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp-indukció)</p>	<p>A Harvoni és a tipranavir (ritonavirral felerősített) egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipasvir koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ GÁTLÓK		
Raltegravir (400 mg napi kétszer)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipaszvír ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	A Harvoni, illetve a raltegravir adagjának módosítása nem szükséges.
Raltegravir (400 mg napi kétszer)/ szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Szofoszbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
Elvitegravir/ kobicisztát/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (150 mg/150 mg/200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer) ^e / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^e	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Megfigyelt:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicisztát ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipaszvír ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Szofoszbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) 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)	Elvitegravir/ kobicisztát/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt adva a Harvoni várhatóan növeli a tenofovir koncentrációját. A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták. Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Dolutegravir	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	Az adag módosítása nem szükséges.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Harvoni és a közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HMG Co-A REDUKTÁZ INHIBITOROK		
Rozuvasztatin ^g	↑ Rozuvasztatin (Az OATP és BCRP gyógyszer-transzporterek gátlása)	A Harvoni és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a rozuvasztatin koncentrációját (az AUC többszörösére emelkedik), ami myopathia fokozott kockázatával jár, a rhabdomyolysist is beleértve. A Harvoni és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Pravasztatin ^g	↑ Pravasztatin	A Harvoni és a pravasztatin egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a pravasztatin koncentrációját, ami myopathia fokozott kockázatával jár. Ezen betegek esetében klinikai és biokémiai ellenőrzés ajánlott, és az adag módosítására lehet szükség (lásd 4.4 pont).
Egyéb sztatínok	<i>Várt:</i> ↑ Sztatínok	Az egyéb HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal nem zárható ki az interakciók. Harvoni-val történő együttes alkalmazás esetén megfontolandó a sztatínok adagjának csökkentése, valamint a sztatín okozta mellékhatások gondos ellenőrzése (lásd 4.4 pont).
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK		
Metadon	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Ledipasvir	A Harvoni, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Metadon (Metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])/ szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^d	<p>R-metadon ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p>S-metadon ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p>Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)</p>	
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin ^g	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	A Harvoni, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges az egyidejű adagolás megkezdésekor. Ezt követően indokolt lehet a szoros monitorozás és a ciklosporin dózisének esetleges módosítása.
Ciklosporin (600 mg egyszeri adag)/ szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^h	<p>Ciklosporin ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)</p> <p>Szofoszbuvir ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)</p>	
Takrolimusz	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Ledipasvir	A Harvoni, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges az egyidejű adagolás megkezdésekor. Ezt követően indokolt lehet a szoros monitorozás és a takrolimusz dózisének esetleges módosítása.
Takrolimusz (5 mg-os egyszeri adag)/ szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) ^h	<p>Takrolimusz ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)</p> <p>Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)</p>	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Norgesztimát / etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilösztadiol 0,025 mg)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer) ^d	Norelgesztromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgesztrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilösztadiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Nem szükséges az orális fogamzásgátlók adagjának módosítása.
Norgesztimát / etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilösztadiol 0,025 mg)/ szofoszbuvír (400 mg napi egyszer) ^d	Norelgesztromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgesztrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilösztadiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a Az önmagukban vagy kombinációban alkalmazott vizsgálati gyógyszerek mellett egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90%-os CI). Nincs hatás = 1,00.

b Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték.

c Harvoni formájában alkalmazva.

d A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143%.

e Ezek azonos gyógyszer csoportba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló interakciókra lehet számítani.

f Az atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát és a Harvoni váltakozó (12 órás különbséggel) alkalmazása hasonló eredményeket adott.

g Ezt a vizsgálatot két másik, közvetlenül ható antivirális szer jelenlétében végezték.

h Biológiai egyenértékűség/egyenértékűség határa 80-125%.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Amennyiben a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, rendkívül ügyelni kell a terhesség megelőzésére a nőbetegeknél, illetve a férfibetegek nőpartnereinél. A ribavirinnek kitett összes állatfaj esetében jelentős teratogén és/vagy embriocid hatást igazoltak. Fogamzóképes korban lévő nőknek vagy férfi partnereiknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, illetve a kezelés végét követően, a ribavirin alkalmazási előírásában javasolt időtartamig. További információért lásd a ribavirin alkalmazási előírását.

Terhesség

A ledipaszvír, a szofoszbuvír vagy a Harvoni terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok, illetve korlátozott mennyiségű adat (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Ledipasvir vagy szofoszbuvir esetében patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg a magzati fejlődésre gyakorolt jelentős hatásokat. Ugyanakkor patkányoknál nem lehetett teljes mértékben megbecsülni a szofoszbuvir esetében az ajánlott klinikai adag melletti humán expozícióhoz viszonyított expozíciós tűréshatárt (lásd 5.3 pont).

A Harvoni alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ledipasvir vagy a szofoszbuvir és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a ledipasvir és a szofoszbuvir metabolitjainak anyatejbe való kiválasztódását mutatták (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a Harvoni alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Harvoni termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazoltak a ledipasvirre és a szofoszbuvirre vonatkozó káros hatást a termékenység tekintetében.

Amennyiben a ribavirint Harvoni-val együtt alkalmazzák, a ribavirin terhesség és szoptatás alatti alkalmazására vonatkozó ellenjavallatok vonatkoznak a betegre (lásd még a ribavirin alkalmazási előírását).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Harvoni (önmagában vagy ribavirinnel kombinációban alkalmazva) nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a betegek figyelmét fel kell arra hívni, hogy a ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval kezelt betegeknél gyakrabban fordult elő fáradtság, mint a placebóval kezelteknél.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A felnőttekre vonatkozó biztonságossági profil összefoglalása

A Harvoni biztonságossági értékelése főleg összesített, nem kontrollós, III. fázisú klinikai vizsgálatokon alapult 1952 betegnél, akik 8, 12 vagy 24 hétig kaptak Harvoni-t (köztük 872 olyan beteg, akik Harvoni-t ribavirinnel kombinálva kaptak).

Azon betegek hányada, akik mellékhatás miatt véglegesen megszakították a kezelést, a 8, 12, illetve 24 héten át ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval kezelt betegek között sorrendben 0%, < 1%, illetve 1%, míg a 8, 12, illetve 24 héten át ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek között sorrendben < 1%, 0%, illetve 2% volt.

Klinikai vizsgálatokban a fáradtság és a fejfájás gyakoribb volt a ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelteknél. A ledipasvir/szofoszbuvir és ribavirin együttes vizsgálatok a ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs terápiára jelentkezett leggyakoribb gyógyszer mellékhatások megfeleltek a ribavirin ismert biztonságossági profiljának, anélkül, hogy a várt gyógyszer mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága növekedett volna.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alkalmazott Harvoni-kezelés során az alábbi gyógyszer mellékhatásokat észlelték (7. táblázat). A mellékhatások az alábbiakban kerültek felsorolásra szervrendszerek és gyakoriság szerint. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), illetve nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

7. táblázat: A Harvoni-terápia során jelentkező mellékhatások

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Fejfájás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	Börkiütés
Nem ismert	Angiooedema
<i>Általános tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Fáradtság

Dekompenzált cirrrosisban szenvedő és/vagy májtranszplantációra váró vagy májtranszplantáción átesett felnőttek

A 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelés biztonságossági profilját két nyílt elrendezésű vizsgálatban (SOLAR-1 és SOLAR-2) értékelték dekompenzált májbetegségben és/vagy májtranszplantáción átesett felnőtteknél. Nem tapasztaltak új mellékhatást a ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelésben részesülő, dekompenzált cirrrosisban és/vagy májtranszplantáción átesett betegeknek. Bár ebben a vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordult elő mellékhatás, beleértve a súlyos mellékhatásokat is, mint a dekompenzált betegek és/vagy májtranszplantáción átesett betegek kizárásával végzett más vizsgálatokban, a megfigyelt mellékhatások az előrehaladott májbetegség és/vagy májtranszplantáció várható klinikai következményei voltak, vagy megfeleltek a ribavirin ismert biztonságossági profiljának (lásd a vizsgálat részleteit az 5.1 pontban).

A ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek 39%-ánál figyelték meg a hemoglobin szintjének 10 g/dl alá és 13%-ánál 8,5 g/dl alá történő csökkenését. A ribavirin-kezelést a betegek 15%-ánál abbahagyták.

A májátültetésen átesett betegek 7%-ánál módosították az immunszuppresszív szereket.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A ledipasvir/szofoszbuvirt 12 héten át adagolták 18, 1-es genotípusú CHC-vel fertőzött és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnek egy nyílt vizsgálatban (0154-es számú vizsgálat). Ebben a korlátozott klinikai biztonságossági adatkészletben a mellékhatások aránya nem emelkedett meg egyértelműen a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek várható képhez képest.

A Harvoni biztonságosságát egy 12 hetes, nem kontrollos, 95, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő alannyal végzett vizsgálatban (4063-as számú vizsgálat) értékelték. Ebben az elrendezésben a szofoszbuvir GS-331007 metabolitjának expozíciója 20-szorosra emelkedett, meghaladva azokat a szinteket, ahol a preklinikai vizsgálatokban mellékhatásokat tapasztaltak. Ebben a korlátozott klinikai biztonságossági adatkészletben a mellékhatások és a halálesetek aránya nem emelkedett meg egyértelműen az ESRD-ben szenvedő betegeknek várható képhez képest.

Gyermekek és serdülők

A Harvoni biztonságosságát és hatásosságát 3 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknek egy olyan, II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatból (a 1116-os számú vizsgálatból) származó adatokra alapozzák, amelybe 226 olyan beteget választottak be, akik 12 vagy 24 héten át

ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelést vagy 24 héten át ribavirinnel együtt alkalmazott ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelést kaptak. Az észlelt mellékhatások megfeleltek a ledipaszwir/szofoszbuvir felnőttek részvételével végzett klinikai vizsgálataiban tapasztaltaknak (lásd 7. táblázat).

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Szívritmuszavarok

Súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a Harvoni-t amiodaronnal és/vagy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel kapta a beteg (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg): Stevens–Johnson-szindróma.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A legnagyobb dokumentált adag a ledipaszwir esetében naponta kétszer 120 mg volt 10 napon keresztül, a szofoszbuvir esetében pedig 1200 mg-os egyszeri adag. Ezekben az egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg kellemetlen hatást ezeknél a dózisszinteknél, míg a mellékhatások hasonló gyakorisággal és súlyossággal fordultak elő, mint a placebóval kezelt csoportokban. A nagyobb adagok hatásai nem ismeretesek.

A Harvoni túlادagolásának nincsen specifikus ellenszere. Ha túlادagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket. A Harvoni túlادagolásának kezelése általános, tüneti intézkedésekből áll, beleértve az élettani paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Hemodialízis valószínűleg nem eredményezi a ledipaszwir jelentős mértékű eltávolítását, mert az nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez. Hemodialízissel a szofoszbuvir elsődleges keringő metabolitja, a GS-331007 hatékonyan eltávolítható, az extrakciós arányszám 53%.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül vírusra ható szerek, ATC kód: J05AP51

Hatásmechanizmus

A ledipaszwir egy HCV inhibitor, ami az RNS-replikációban és a HCV virion összeépülésében egyaránt nélkülözhetetlen HCV NS5A protein ellen irányul. A ledipaszwir általi NS5A gátlás biokémiai igazolása jelenleg nem lehetséges, ugyanis az NS5A-nak nincsen enzimátikus funkciója. Az *in vitro* rezisztenciaszelekciós és keresztrezisztencia vizsgálatok azt mutatják, hogy a ledipaszwir hatásmechanizmusának támadáspontja az NS5A.

A szofoszbuvir a vírus replikációjához elengedhetetlen HCV NS5B RNS-függő RNS-polimerázának pangénótípusos inhibitora. A szofoszbuvir egy nukleotid *prodrug*, amely intracelluláris metabolizmuson megy keresztül. Ennek során farmakológiailag aktív uridin-analóg-trifoszfát (GS-461203) képződik, amelyet az NS5B-polimeráza képes a HCV RNS-be beépíteni, és ezután

láncterminátorként viselkedik. A GS-461203 (a szofoszbuvir aktív metabolitja) nem gátolja a humán DNS- és RNS-polimerázokat sem, és a mitokondriális RNS-polimerázokat sem.

Antivirális hatás

A klinikai izolátumokból származó, NS5A és NS5B szekvenciákat kódoló teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok ellen a ledipaszvir és szofoszbuvir EC₅₀-értékei a 8. táblázatban szerepelnek. A 40%-os humán szérum jelenléte nem volt hatással a szofoszbuvir anti-HCV aktivitására, viszont 12-szeres csökkenést okozott a ledipaszvir anti-HCV aktivitásában az 1a genotípusú HCV replikonokkal szemben.

8. táblázat: A ledipaszvir és szofoszbuvir kiméra replikonok elleni hatása

Replikonok genotípusa	Ledipaszvir aktivitása (EC ₅₀ , nM)		Szofoszbuvir aktivitása (EC ₅₀ , nM)	
	Stabil replikonok	NS5A tranzien replikonok Medián (tartomány) ^a	Stabil replikonok	NS5B tranzien replikonok Medián (tartomány) ^a
1a genotípus	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
1b genotípus	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
2a genotípus	21-249	-	50	29 (14-81)
2b genotípus	16-530 ^b	-	15 ^b	-
3a genotípus	168	-	50	81 (24-181)
4a genotípus	0,39	-	40	-
4d genotípus	0,60	-	-	-
5a genotípus	0,15 ^b	-	15 ^b	-
6a genotípus	1,1 ^b	-	14 ^b	-
6e genotípus	264 ^b	-	-	-

a Betegizolátumokból származó, NS5A-t vagy NS5B-t hordozó tranzien replikonok.

b A 2b, 5a, 6a és 6e genotípusokból származó NS5A géneket hordozó kiméra replikonokat a ledipaszvir vizsgálatához használták, míg a 2b, 5a vagy 6a genotípusokból származó NS5B géneket hordozó kiméra replikonokat a szofoszbuvir vizsgálatához használták.

Rezisztencia

Sejtkultúrában

A ledipaszvirral szemben csökkent érzékenyséű HCV replikonokat szelektáltak sejtkultúrában az 1a és 1b genotípusokra. A ledipaszvirral szembeni csökkent érzékenység mind az 1a, mind az 1b genotípus esetében az NS5B primer Y93H szubsztitúciójával függött össze. Ezenkívül az 1a genotípusú replikonokban Q30E szubsztitúció alakult ki. Az NS5A rezisztenciával társuló variánsok (*resistance-associated variants*, RAV-ok) szubsztitúció irányított mutagenezise azt mutatta, hogy a ledipaszvir érzékenységben > 100-≤ 1000-szeres változást okozó szubsztitúciók az 1a genotípus esetében a Q30H/R, L31I/M/V, P32L és Y93T, az 1b genotípus esetében pedig a P58D és Y93S; a > 1000-szeres változást okozó szubsztitúciók az 1a genotípus esetében az M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S, az 1b genotípus esetében pedig az A92K és Y93H.

A szofoszbuvirral szemben csökkent érzékenyséű HCV replikonokat szelektáltak sejtkultúrában, többféle genotípusra, köztük az 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a és 6a genotípusokra. A szofoszbuvirral szembeni csökkent érzékenység mindegyik vizsgált replikon genotípus esetében az NS5B primer S282T szubsztitúciójával függött össze. Az S282T szubsztitúció irányított mutagenezise a 8 genotípusból származó replikonok esetében a szofoszbuvirral szembeni érzékenység 2-18-szoros csökkenését eredményezte, és 89-99%-kal csökkentette a vírusreplikációs kapacitást a megfelelő vad típushoz viszonyítva.

Klinikai vizsgálatokban – felnőttek – 1-es genotípus

A III. fázisú vizsgálatok során ledipaszvir/szofoszbuvir-kezelésben részesült betegek adatait tartalmazó összevont elemzésben (ION-3, ION-1 és ION-2) 37 beteg (29 1a genotípusú és 8 1b genotípusú) volt alkalmas rezisztenciaelemzésre virológiai válasz hiánya vagy a vizsgálati

készítmény alkalmazásának idő előtti felfüggesztése, valamint 1000 NE/ml-t meghaladó HCV RNS-érték miatt. A kiindulás utáni NS5A-ra és NS5B-re vonatkozó mélyszekvenálási adatok (a módszer küszöbértéke 1% volt) az NS5A esetében 37-ből 37, az NS5B esetében pedig 37-ből 36 betegnél voltak elérhetőek.

NS5A rezisztenciával társuló variánsokat figyeltek meg 37-ből 29 (29-ből 22 1a genotípusú és 8-ből 7 1b genotípusú), olyan betegtől származó kiindulás utáni izolátumokban, akik nem értek el tartós virológiai választ (*sustained virologic response*, SVR). A rezisztenciavizsgálatra alkalmas, 1a genotípusú vírussal fertőzött 29 beteg közül 22 (76%) betegnél állt fenn egy vagy több NS5A RAV a K24, M28, Q30, L31, S38 és Y93 pozíciókban a válasz hiányának megállapításakor, míg a 29-ből a többi 7 betegnél nem észleltek NS5A RAV-okat a válasz hiányának megállapításakor. A leggyakoribb variánsok a Q30R, Y93H és L31M voltak. A rezisztenciavizsgálatra alkalmas, 1b genotípusú vírussal fertőzött 8 beteg közül 7 (88%) betegnél állt fenn egy vagy több NS5A RAV az L31 és Y93 pozícióban a válasz hiányának megállapításakor, míg a 8-ból 1 betegnél nem voltak NS5A RAV-ok a válasz hiányának megállapításakor. A leggyakoribb variáns a Y93H volt. A válasz hiányának megállapításakor NS5A RAV-ot nem hordozó 8 beteg közül 7 beteg kapott 8 hetes (n = 3 ledipaszvír/szofoszbuvír; n = 4 ledipaszvír/szofoszbuvír + ribavirin) kezelést, 1 beteg pedig 12 héten át kapott ledipaszvír/szofoszbuvirt. Fenotípus-elemzésekben a válasz hiányának megállapításakor NS5A RAV-okat hordozó betegektől származó, a vizsgálat megkezdése utáni izolátumok a 20-szorostól legalább 243-szorosig (a legmagasabb vizsgált adag) csökkent érzékenységet mutattak a ledipaszvírral szemben. A Y93H szubsztitúció irányított mutagenézise az 1a és az 1b genotípusban egyaránt, a Q30R és L31M szubsztitúció pedig az 1a genotípusban eredményezte a ledipaszvírral szembeni érzékenység nagyfokú csökkenését (544-szeres és 1677-szeres közötti változás az EC₅₀-ben).

Transzplantáció után lévő kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél vagy transzplantáció előtt álló vagy transzplantált dekompenzált májbetegségben szenvedőknél (SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálat) relapszus esetén egy vagy több NS5A RAV-ot detektáltak az alábbiak közül: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D és Y93H/C 12/14 1a genotípusban és L31M, Y93H/N 6/6 1b genotípusban.

E237G NS5B szubsztitúció volt jelen 3 betegnél (1 esetben 1b genotípus és 2 alanyánál 1a genotípus) III. fázisú vizsgálatokban (ION-3, ION-1 és ION-2) és 3 1a genotípusú résztvevőnél a SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálatban a relapszus idején. Az E237G szubsztitúció esetén a szofoszbuvír-érzékenység 1,3-szeres csökkenést mutatott 1a genotípus esetén replikon-vizsgálatban. E szubsztitúció klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

A III. fázisú vizsgálatokban a virológiai választ nem mutató betegektől származó izolátumok egyikében sem mutatták ki az NS5B-ben a szofoszbuvír-rezisztenciával társuló S282T szubsztitúciót. Ugyanakkor egy II. fázisú vizsgálatban (LONESTAR) egy betegnél a ledipaszvír/szofoszbuvírral végzett 8 hetes kezelés után a válasz hiányának megállapításakor kimutattak az L31M, Y93H és Q30L típusú NS5A szubsztitúciókkal kombinált NS5B S282T szubsztitúciót. Ezt a beteget azután újabb kezelésben részesítették a ledipaszvír/szofoszbuvír + ribavirin kombinációval 24 héten át, és a kezelést követően sikerült SVR-t elérni.

A SIRIUS vizsgálatban (lásd a „Klinikai hatásosság és biztonságosság” részt az alábbiakban) 5, 1-es genotípusú vírussal fertőzött betegnél alakult ki relapszus a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipaszvír/szofoszbuvír-kezelés után. Az 5-ből 5 beteg esetében észleltek NS5A RAV-okat a relapszus során (az 1a genotípus esetében: Q30R/H + L31M/V [n = 1] és Q30R [n = 1]; az 1b genotípus esetében: Y93H [n = 3]).

Klinikai vizsgálatokban – felnőttek – 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus

NS5A RAV-ok: 2-es genotípusú vírussal fertőzött betegeknél nem tapasztaltak relapszust a klinikai vizsgálatban, ezért a válasz hiányának megállapítása időpontjában az NS5A RAV-ok tekintetében nem áll rendelkezésre adat.

A 3-as genotípusú vírussal fertőzött és a virológiai választ hiányát mutató betegeknél NS5A RAV-ok kialakulását (ideértve a kiinduláskor jelen lévő RAV-ok dúsulását is) jellemzően nem észlelték a válasz hiányának megállapítása időpontjában (n = 17).

A 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú vírussal történt fertőzés tekintetében csak kis számú beteget értékelték (összesen 5, választ nem mutató beteg). Y93C típusú NS5A szubsztitúció 1 beteg HCV-jében történt (4-es genotípus), míg a kiinduláskor észlelt NS5A RAV-okat a válasz hiányának megállapítása időpontjában minden betegnél észlelték. A SOLAR-2 vizsgálatban egy 4d genotípusú résztvevőnél alakult ki E237G NS5B szubsztitúció a relapszus idején. E szubsztitúció klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

NS5B RAV-ok: S282T típusú NS5B szubsztitúció a 3-as genotípusú vírussal fertőzött, választ nem mutató 17 beteg közül 1-nél, a 4-es genotípusú vírussal fertőzött, választ nem mutató 3 beteg közül 1-nél, az 5-ös genotípusú vírussal fertőzött, választ nem mutató 1 beteg közül 1-nél, és a 6-os genotípusú vírussal fertőzött, választ nem mutató 1 beteg közül 1-nél jelentkezett.

A kiindulási rezisztenciával társuló HCV variánsok hatása a kezelés kimenetelére

Felnőtték – 1-es genotípus

Elemzéseket végeztek az eleve fennálló kiindulási NS5A RAV-ok és a kezelés kimenetele közötti kapcsolat feltárására. A III. fázisú vizsgálatok összesített elemzésében a betegek 16%-ánál álltak fenn a vizsgálat megkezdésekor NS5A RAV-ok, amelyeket az altípustól függetlenül populációs vagy mélyszekvenálással azonosítottak. A III. fázisú vizsgálatokban relapszust tapasztaló betegek esetében a kiindulási NS5A RAV-ok felülreprezentáltak voltak (lásd „Klinikai hatásosság és biztonságosság”).

A (ribavirin nélküli) ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval végzett, 12 hetes kezelés után, a kezelésben korábban már részesült (ION-2 vizsgálat 1. kar) 4 olyan beteg közül, akiknél a ledipasvir-érzékenységben ≤ 100 -szoros változást okozó kiindulási NS5A RAV-ok voltak jelen, mind a 4 beteg SVR-t ért el. Ugyanezen a kezelési karon a > 100 -szoros változást okozó kiindulási NS5A RAV-okkal rendelkező betegeknél 13 beteg közül 4-nél (31%), míg a semmilyen kiindulási RAV-val nem rendelkező vagy ≤ 100 -szoros változást okozó RAV-okkal rendelkező 95 beteg közül 3-nál (3%) alakult ki relapszus.

A 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés után, a kezelésben korábban már részesült, kompenzált cirrrosisban szenvedő betegek közül (SIRIUS, n = 77) mind a 8 olyan beteg, akinél a ledipasvir-érzékenységben > 100 -szoros változást okozó kiindulási NS5A RAV-ok voltak jelen, SVR12-t ért el.

A kompenzált májbetegségben szenvedő, májtranszplantáción átesett betegekkel végzett, 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés után (SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálat) azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor NS5A RAV-ok voltak jelen (n = 23) egyiknél sem alakult ki relapszus. A dekompenzált májbetegségben szenvedő betegekkel (májtranszplantáció státuszától függetlenül) végzett, 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés után 16 olyan beteg közül, akiknél a ledipasvir-érzékenységben > 100 -szoros rezisztenciát okozó kiindulási NS5A RAV-ok voltak jelen, 4 betegnél alakult ki relapszus (25%), ugyanakkor a semmilyen kiindulási NS5A RAV-val nem rendelkező vagy a ledipasvir-érzékenységben ≤ 100 -szoros változást okozó RAV-okkal rendelkező 120 beteg közül 7-nél alakult ki relapszus (6%).

A > 100 -szoros változást okozó, és a betegeknél megfigyelt NS5A RAV-ok csoportja a következő szubsztitúciók voltak az 1a genotípusban (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C), illetve az 1b genotípusban (Y93H). A mélyszekvenálással észlelt kiindulási NS5A RAV-ok aránya a nagyon alacsonytól (a teszt határértéke = 1%) a magasig változott (a plazmapopuláció nagy része).

A III. fázisú vizsgálatok során egyetlen betegnél sem mutatták ki a kiindulási NS5B-szekvenciában a szofoszbuvir-rezisztenciával társuló S282T szubsztitúciót populációs vagy mélyszekvenálással. Az NS5B nukleozid inhibitorokkal szembeni rezisztenciával társuló kiindulási variánsokkal rendelkező mind a 24 betegnél (n = 20 betegnél L159F+C316N; n = 1 betegnél L159F; és n = 3 betegnél N142T) sikerült SVR-t elérni.

Felnőttek – 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus

A vizsgálatok korlátozott esetszáma miatt a kiindulási NS5A RAV-ok kezelés kimenetelére kifejtett hatását 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú CHC-vel fertőzött betegek esetében nem értékelték teljes körűen. A kiindulási NS5A RAV-ok jelenléte, illetve hiánya szerint nem észleltek jelentős különbségeket az eredményekben.

Gyermekek és serdülők

A kezelés előtti NS5A és/vagy NS5B RAV-ok jelenléte nem befolyásolta a kezelési kimenetelt, mivel az összes olyan beteg, akinél kezelés előtti RAV-ok voltak jelen, elérte az SVR12-t és SVR24-et. Egy nyolcéves betegnél, aki 1a genotípusú HCV-vel fertőződött meg, és aki nem érte el az SVR12-t, nem volt NS5A vagy NS5B nukleozid inhibitor RAV jelen a kiinduláskor; a relapszus idején kialakuló NS5A RAV Y93H volt jelen.

Keresztrezisztencia

A ledipasvir teljes mértékben aktív volt az NS5B-ben kialakult, szofosbuvir-rezisztenciával társuló S282T szubsztitúcióval szemben, míg az NS5A-ban bekövetkezett, ledipasvir-rezisztenciával társuló összes szubsztitúció teljes mértékben érzékeny volt szofosbuvirra. A szofosbuvir és a ledipasvir egyaránt teljes mértékben aktív volt a más hatásmechanizmussal rendelkező, közvetlen hatású vírusellenes szerekkel, úgymint az NS5B nem nukleozid típusú inhibitoraival és NS3 proteáz inhibitorokkal szembeni rezisztenciát eredményező szubsztitúciókkal szemben is. A ledipasvirrel szembeni rezisztenciát okozó NS5A szubsztitúciók csökkenthetik más NS5A inhibitorok antivirális aktivitását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A ledipasvir [LDV]/szofosbuvir [SOF] hatásosságát három nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat során értékelték, amelyekből összesen 1950, 1-es genotípusú hepatitis C vírus által okozott CHC-ben szenvedő betegről állnak rendelkezésre adatok. A három III. fázisú vizsgálat közé egy nem cirrhoticus, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálat (ION-3); egy cirrhoticus és nem cirrhoticus, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálat (ION-1); valamint egy olyan cirrhoticus és nem cirrhoticusban nem szenvedő betegekkel végzett vizsgálat (ION-2) tartozott, akiknél sikertelen volt a korábbi, interferon alapú terápia, a HCV proteáz inhibitorot tartalmazó terápiákat is beleértve. Ezekben a vizsgálatokban a betegeknek kompenzált májbetegségük volt. Mind a három III. fázisú vizsgálat során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipasvir/szofosbuvir hatásosságát értékelték.

A kezelés időtartama mindegyik vizsgálat esetében állandó volt. A klinikai vizsgálatok során a szérumban HCV RNS-szintjét a High Pure Systemhez való COBAS TaqMan HCV módszerrel (2.0-ás változat) mérték. A vizsgálat alsó méréshatára (*lower limit of quantification*, LLOQ) 25 NE/ml volt. A HCV gyógyulási arány meghatározásához alkalmazott elsődleges végpont az SVR volt, amely a meghatározás szerint az LLOQ alatti HCV RNS-szintet jelentett a kezelés befejezése után 12 héttel vizsgálva.

Korábban kezelésben nem részesült felnőttek, cirrhosis nélkül – ION-3 (0108-as vizsgálat) – 1-es genotípus

Az ION-3 során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipasvir/szofosbuvirral végzett 8 hetes kezelést, valamint a ledipasvir/szofosbuvirral végzett 12 hetes kezelést értékelték korábban kezelésben nem részesült, 1-es genotípusú vírus által okozott CHC-fertőzésben szenvedő, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetében. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a három kezelési csoport egyikébe, és a HCV genotípusa (1a, illetve 1b) alapján rétegezték.

9. táblázat: Az ION-3 vizsgálat kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 8 hét (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 216)	LDV/SOF 12 hét (n = 216)	ÖSSZESEN (n = 647)
Kor (év): medián (tartomány)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Nem: Férfi	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Fehér bőrű	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
1a genotípus	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
IL28CC genotípus	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>FibroTest próbával meghatározott Metavir-pontszám^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)
Nem értelmezhető	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a A 8 hetes LDV/SOF kezelési karon egy betegnél nem igazoltak 1-es genotípus altípust.

b A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint ültetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

10. táblázat: Válaszarányok az ION-3 vizsgálatban

	LDV/SOF 8 hét (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 216)	LDV/SOF 12 hét (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>			
Virologiai válasz hiánya a kezelés során	0/215	0/216	0/216
Relapszus ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Egyéb ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotípus</i>			
1a genotípus	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
1b genotípus	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

A ribavirin nélkül alkalmazott 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés nem volt kevésbé előnyös, mint a ribavirinnel együtt alkalmazott 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés (kezelési különbség: 0,9%; 95%-os konfidencia-intervallum -3,9%-5,7%), illetve a 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés (kezelési különbség: -2,3%; 97,5%-os konfidenciaintervallum: -7,2-3,6%). A 6 millió NE/ml alatti kiindulási HCV RNS értékkel rendelkező betegek között az SVR 97% (119/123) volt 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés és 96% (126/131) 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés esetén.

11. táblázat: Relapszus-arányok az ION-3 vizsgálatban a virológiai válasz hiányát mutató betegcsoportban, a kiindulási jellemzők szerint lebontva*

	LDV/SOF 8 hét (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 210)	LDV/SOF 12 hét (n = 211)
<i>Nem</i>			
Férfi	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Nő	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 genotípus</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Nem CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Kiindulási HCV RNS^a</i>			
HCV RNS < 6 millió NE/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNS ≥ 6 millió NE/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Kizárták azokat a betegeket, akik a követés során lemorzsolódtak vagy visszavonták a bekegyezését.

a A HCV RNS értékeket a Roche TaqMan próbával határozták meg; az egyes betegek HCV RNS értéke vizitről vizitre változhat.

Korábban kezelésben nem részesült felnőttek cirrhosisal vagy anélkül – ION-1 (0102-es vizsgálat) – 1-es genotípus

Az ION-1 egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelést értékelték 865, korábban kezelésben nem részesült, 1-es genotípusú hepatitis C vírus által okozott CHC-ben szenvedő betegek, köztük cirrhosisos betegek esetében (1:1:1:1 arányban randomizált). A randomizáció során rétegzést végeztek a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya, valamint a HCV genotípusa (1a, illetve 1b) alapján.

12. táblázat: Az ION-1 vizsgálat demográfiai és kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 12 hét (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 hét (n = 217)	LDV/SOF 24 hét (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 hét (n = 217)	ÖSSZESEN (n = 865)
Kor (év): medián (tartomány)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Nem: Férfi	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Fehér bőrű	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
1a genotípus ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC genotípus	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>FibroTest próbával meghatározott Metavir-pontszám^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)
Nem értelmezhető	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a A 12 hetes LDV/SOF kezelési karon két, a 12 hetes LDV/SOF + RBV kezelési karon egy, a 24 hetes LDV/SOF kezelési karon két, és a 24 hetes LDV/SOF+RBV kezelési karon két beteg esetében nem igazoltak 1-es genotípus altípust.

b A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint ültetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

13. táblázat: Válaszarányok az ION-1 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 217)	LDV/SOF 24 hét (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>				
Virologiai válasz hiánya a kezelés során	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Relapszus ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Egyéb ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>SVR-arányok a kiválasztott alcsoportokban</i>				
<i>Genotípus</i>				
1a genotípus	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
1b genotípus	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Cirrhosis^d</i>				
Nem	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Igen	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a Egy beteget kizártak a 12 hetes LDV/SOF kezelési karról, és egy másik beteget a 24 hetes LDV/SOF+RBV karról, mivel mindkét beteg 4-es genotípusú vírus által okozott CHC-fertőzésben szenvedett.

b A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

c Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

d A hiányzó cirrhosis-státuszú betegeket ebből az alcsoportelemzésből kizárták.

Korábban már kezelt felnőttek cirrhosisal vagy anélkül – ION-2 (0109-es vizsgálat) – 1-es genotípus

Az ION-2 egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott 12 vagy 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelést értékelték (1:1:1:1 arányban randomizált), cirrhoticus vagy nem cirrhoticus, 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek esetében, akiknél sikertelen volt a korábbi, interferon alapú terápia, a HCV proteáz inhibitor tartalmú terápiákat is beleértve. A randomizáció során rétegzést végeztek a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya, a HCV genotípusa (1a, illetve 1b), valamint a korábbi HCV-terápiára adott válasz (relapszus/áttörés, illetve nincs válasz) alapján.

14. táblázat: Az ION-2 vizsgálat demográfiai és kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 hét (n = 111)	ÖSSZESEN (n = 440)
Kor (év): medián (tartomány)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Nem: Férfi	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Fehér bőrű	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
1a genotípus	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Korábbi HCV-kezelés</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV proteáz inhibitor + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
IL28CC genotípus	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>FibroTest próbával meghatározott Metavir-pontszám^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)

A betegek jellemzői	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 hét (n = 111)	ÖSSZESEN (n = 440)
Nem értelmezhető	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a A 24 hetes LDV/SOF kezelési karon egy betegnél, és a 24 hetes LDV/SOF+RBV kezelési karon egy betegnél sikertelen volt a korábbi nem pegilált interferon alapú terápia.

b A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint tüntetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

15. táblázat: Válaszarányok az ION-2 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>				
Virologiai válasz hiánya a kezelés során	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Relapszus ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Egyéb ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>SVR-arányok a kiválasztott alcsoportokban</i>				
<i>Genotípus</i>				
1a genotípus	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
1b genotípus	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Cirrhosis</i>				
Nem	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Igen ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Korábbi HCV-kezelés</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV proteáz inhibitor + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

c A hiányzó cirrhosis-státuszú betegeket kizárták ebből az alcsoportelemzésből.

d Metavir-pontszám=4 vagy Ishak-pontszám ≥ 5 a májbiopszia alapján, vagy a FibroTest pontszáma > 0,75 és (APRI) > 2.

A 16. táblázat mutatja be 12 hetes (ribavirinnel vagy anélkül végzett) kezelés relapszus-arányait a kiválasztott alcsoportokban (lásd az előző „A kiindulási rezisztenciával társuló HCV variánsok hatása a kezelés kimenetelére” című pontot is). A cirrhosisban nem szenvedő betegeknél csak kiindulási NS5A RAV-ok jelenléte és ribavirin nélküli ledipasvir/sofosbuvir-kezelés esetében fordult elő relapszus. Cirrhoticus betegeknél mindkét terápia mellett, és kiindulási NS5A RAV-ok hiányában és jelenlétében is előfordult relapszus.

16. táblázat: Relapszus-arányok a kiválasztott alcsoportokban az ION-2 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 111)
Reszponderek száma a kezelés végén	108	111	109	110
<i>Cirrhosis</i>				
Nem	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Igen	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Kiindulási NS5A rezisztenciával társuló szubsztitúciók jelenléte^c</i>				
Nem	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f

	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 111)
Igen	24% (4/17) ^c	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

- a Ez a 4, nem cirrhoticus, relapszust mutató beteg mind kiindulási NS5A rezisztenciához társuló polimorfizmusokkal rendelkezett.
- b A hiányzó cirrhosis-státuszú betegeket kizárták ebből az alcsoportelemzésből.
- c Az elemzésbe (melyet mélyszekvenálással végeztek) bevontak NS5A rezisztenciához társuló polimorfizmusokat, amelyek > 2,5-szeres változást idéztek elő az EC₅₀ értékben (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T és Y93C/F/H/N/S az 1a genotípusú, és L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, valamint Y93C/H/N/S az 1b genotípusú HCV-fertőzés esetében).
- d Ebből a 3 betegből 3-nak volt cirrhosisa.
- e Ebből a 4 betegből egynek sem volt cirrhosisa.
- f Egy betegnél, akinél a kezelés végére az LLOQ alatti vírusterhelést sikerült elérni, hiányzott a kiindulási NS5A-ra vonatkozó adat, ezért a beteget kizárták az elemzésből.

Korábban már kezelt, cirrhosisban szenvedő felnőttek – SIRIUS – 1-es genotípus

A SIRIUS vizsgálatban olyan, kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek vettek részt, akiknél a pegilált interferon (PEG-IFN) + ribavirin-kezelés először sikertelen volt, majd sikertelenül alkalmaztak egy (PEG-IFN) + ribavirin + NS3/4A proteáz inhibitor tartalmú terápiát is. A cirrhosis biopszia, Fibroscan (> 12,5 kPa) vagy FibroTest > 0,75 és a > 2 GOT (ASAT) : vérlemezke-arány-index (APRI) alapján azonosították.

A (kettős vak, placebokontrollos) vizsgálat a 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir (ribavirin placebós) kezelés hatását értékelte a 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezeléssel szemben. A betegek az utóbbi kezelési karon az első 12 hétben placebót kaptak (a ledipasvir/szofoszbuvir és a ribavirin esetében), amelyet egy aktív vak terápia követett a második 12 hétben. A betegeket a HCV genotípusa (1a, illetve 1b), illetve a kezelés eredménye (elérték-e a HCV RNS-szint < LLOQ állapotot) alapján rétegezték.

A két kezelési csoport demográfiai és kiindulási jellemzői kiegyenlítették voltak. Az életkor mediánja 56 év (23–77 között); a betegek 74%-a férfi; 97%-a fehér volt; 63%-uknak volt 1a genotípusú HCV-fertőzése; 94%-uknak voltak nem CC IL28B alléljai (CT vagy TT).

A bevont 155 beteg közül egy hagyta abba a kezelést, mialatt placebót kapott. A megmaradt 154 beteg közül összesen 149 ért el az SVR12-t mindkét kezelési csoportban; 96% (74/77) a 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-csoport betegei közül és 97% (75/77) a 24 hetes, ledipasvir/szofoszbuvir-csoport betegei közül. Mind az 5 beteg esetében, akik nem értek el SVR12-t, relapszus történt a kezelés végi reakció után (lásd a fenti „Rezisztencia” – „Klinikai vizsgálatokban” részt).

Korábban már kezelt felnőttek, akiknél a szofoszbuvir + ribavirin ± PEG-IFN sikertelen volt

A ledipasvir/szofoszbuvir hatásosságát két klinikai vizsgálat támasztotta alá olyan betegeknél, akiknél a szofoszbuvir + ribavirin ± PEG-IFN-kezelés sikertelen volt. Az 1118 számú vizsgálatban 44 olyan, 1-es genotípusú fertőzésben szenvedő, köztük 12, cirrhosisban szenvedő beteg, akiknél a szofoszbuvir + ribavirin ± PEG-IFN vagy szofoszbuvir + ribavirin-kezelés korábban sikertelen volt, 12 héten át részesültek ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésében. E betegeknél az SVR 100% (44/44) volt. Az ION-4 vizsgálatba HCV/HIV-1 vírussal egyidejűleg fertőzött, 1-es genotípussal rendelkező 13, köztük 1, cirrhosisban szenvedő olyan beteget vontak be, akiknél a szofoszbuvir + ribavirin-kezelés sikertelen volt. E betegeknél az SVR 100% (13/13) volt a 12 héten át történő ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés után.

Egyidejű HCV/HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek – ION-4

Az ION-4 vizsgálat egy nyílt elrendezésű, 1-es vagy 4-es genotípusú vírus által okozott CHC-ben szenvedő, és egyidejűleg HIV-1-gyel fertőzött, HCV-kezelésben nem részesült, és korábban már kezelt beteg, 12 hetes, ribavirin nélküli ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés biztonságosságának és hatásosságának kiértékelésére végzett vizsgálat volt. A korábban már kezelt betegeknél korábban sikertelen volt a PEG-IFN + ribavirin ± valamely HCV proteázgátló inhibitorral vagy a szofoszbuvir + ribavirin ± PEG-IFN segítségével végzett kezelés. A betegek stabil, HIV-1 elleni

antiretrovirális kezelésben részesültek, amely efavirenzzel, rilpivirinnel vagy raltegravirral együtt alkalmazott emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarátból állt.

Az életkor mediánja 52 év (26–72 között); a betegek 82%-a férfi; 61%-a fehér; 34%-a fekete volt; 75%-uknak volt 1a genotípusú HCV-fertőzése; 2%-uknak volt 4-es genotípusú fertőzése; 76%-uknak voltak nem CC IL28B alléljai (CT vagy TT); és 20%-uk szenvedett kompenzált cirrhosisban. A betegek 55%-a kapott már korábban kezelést.

17. táblázat: Válaszarányok az ION-4 vizsgálatban.

	LDV/SOF 12 hét (n = 335)
SVR	96% (321/335) ^a
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>	
Virologiai válasz hiánya a kezelés során	< 1% (2/335)
Relapszus ^b	3% (10/333)
Egyéb ^c	< 1% (2/335)
<i>SVR-arányok a kiválasztott alcsoportokban</i>	
Cirrhosisban szenvedő betegek	94% (63/67)
Cirrhosisban szenvedő korábban kezelt betegek	98% (46/47)

a 8, vizsgálatba bevont, 4-es genotípusú HCV-fertőzéssel rendelkező beteg közül mind a 8 SVR12-t ért el.

b A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

c Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

Egyidejű HCV/HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek – ERADICATE

Az ERADICATE egy nyílt elrendezésű, 1-es genotípusú vírus által okozott CHC-ben szenvedő és egyidejűleg HIV-vírussal fertőzött 50 beteg 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésének kiértékelésére végzett vizsgálat volt. A betegek közül senki sem részesült korábban HCV elleni terápiában és nem volt cirrhosisuk, a betegek 26%-a (13/50) nem részesült korábban HIV elleni antiretrovirális kezelésben, és a betegek 74%-a (37/50) kapott egyidejűleg HIV elleni antiretrovirális kezelést. Az időközi elemzés időpontjában 40 beteg érte el a kezelés utáni 12. hetet, és az SVR12 98% (39/40) volt.

Májtranszplantációra váró és májtranszplantáción átesett betegek – SOLAR-1 és SOLAR-2

A SOLAR-1 és SOLAR-2 két, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, melynek során a 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelést értékelték olyan 1-es vagy 4-es genotípusú vírus által okozott HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akik májtranszplantáción estek át és/vagy akiknek dekompenzált májbetegségük van. A két vizsgálat elrendezése azonos volt. A betegeket a májtranszplantációs státusz és a májkárosodás súlyossága alapján hét csoport egyikébe sorolták be (lásd 18. táblázat). A > 12 CPT-pontszámú betegeket kizárták. Az egyes csoportokban a betegeket 1:1 arányban véletlenszerűen sorolták be a 12 vagy 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinált kezelésre.

A kezelési csoportok demográfiai és kiindulási jellemzői hasonlóak voltak. A 670 kezelt beteg medián életkora 59 év volt (tartomány: 21–81 év); a résztvevők 77%-a férfi volt, 91% fehér bőrű volt; az átlagos testtömegindex 28 kg/m² volt (tartomány: 18–49 kg/m²); 94% 1-es genotípusú, 6% 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedett; a betegek 78%-ánál a korábbi HCV-kezelés sikertelen volt. A dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek közül (transzplantációs státusztól függetlenül) 64% és 36% volt a CPT B és C stádium aránya a szűréskor, sorrendben, 24% esetén volt a kiindulási MELD (Model for End Stage Liver Disease) pontszám nagyobb mint 15.

18. táblázat: Kombinált válaszarányok (SVR12) a SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálatban

	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 307) ^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 307) ^{a,b}
	SVR	SVR
<i>Transzplantáció előtt</i>		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>Transzplantáció után</i>		
Metavir-pontszám F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^c	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^c	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^c	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

a A transzplantáción a kezelés utáni 12. hét előtt áteső tizenkét beteget, akiknél a transzplantáció előtti utolsó mérés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt, kizártak.

b Két beteg, akiknek nem volt dekompenzált cirrhosisuk, és nem részesültek májtranszplantációban, kizárásra kerültek, mert egyik kezelési csoport bevonási kritériumainak sem feleltek meg.

c CPT = Child–Pugh–Turcotte. FCH = Fibrotizáló cholestaticus hepatitis. CPT A = CPT pontszám 5-6 (kompenzált), CPT B = CPT pontszám 7-9 (dekompenzált), CPT C = CPT pontszám 10-12 (dekompenzált).

Negyven, 4-es genotípusú CHC fertőzésben szenvedő beteg került bevonásra a SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálatba, és az SVR 12 aránya 12 vagy 24 hét kezelés után rendre 92% (11/12) és 100% (10/10) volt transzplantáció után nem dekompenzált cirrhosis esetén, és 60% (6/10) és 75% (6/8) volt dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél (májtranszplantáció előtt és után). Az SVR12-t el nem érő 7 betegnél 3 esetben relapszus jött létre, minden betegnél dekompenzált cirrhosis volt jelen, és 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelést kaptak.

A MELD- és CPT-pontszám kiindulási állapothoz viszonyított 12 hetes kezelés után mért változásait minden olyan, dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegnél értékelték (transzplantáció előtt és után), akik SVR12-t értek el, és akiknél adatok álltak rendelkezésre az SVR12 májfunkcióra gyakorolt hatásának értékelésére (n = 123).

A MELD-pontszám változásai: A 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezeléssel SVR12-t elérő betegeknél rendre 57%-ban (70/123), illetve 19%-ban (23/123) javult vagy nem változott a 12 hetes kezelés után mért MELD-pontszám a kiindulási értékhez képest. A vizsgálat megkezdésekor legalább 15-ös MELD-pontszámmal rendelkező 32 beteg közül 59% esetén (19/32) a MELD-pontszám 15 alá csökkent 12 hét kezelés után. A MELD-pontszámokban megfigyelt javulás elsősorban az összbilirubinszint javulásának volt köszönhető.

A CPT-pontszám és -stádium változásai: A 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinált kezeléssel SVR12-t elérő betegeknél rendre 60% (74/123) és 34% (42/123) esetén javult vagy nem változott a 12 hetes kezelés után mért CPT-pontszám a kiindulási értékhez képest. A kiinduláskor CPT C stádiumú cirrhosisban szenvedő 32 beteg közül 53% esetén (17/32) alakult ki CPT B cirrhosis a 12 hetes kezelés után; a kiinduláskor CPT C cirrhosisban szenvedő 88 beteg közül 25% esetén (22/88) alakult ki CPT A cirrhosis a 12 hetes kezelés után. A CPT-pontszámokban megfigyelt javulás elsősorban az összbilirubin- és albuminszintek javulásának köszönhető.

Klinikai hatásosság és biztonságosság a 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus esetén (lásd még 4.4 pont)

A ledipasvir/szofoszbuvir nem 1-es genotípusú fertőzések kezelésére történő alkalmazását kis esetszámú, II. fázisú vizsgálatokban értékelték, melyek összefoglalása az alábbiakban látható.

A klinikai vizsgálatokba olyan cirrhoticus vagy cirrhosisban nem szenvedő betegeket vontak be, akiket korábban nem kezeltek, vagy akiknél korábban sikertelen volt a PEG-IFN + ribavirin +/- valamilyen HCV proteáz inhibitor terápia.

A 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú fertőzés esetében a terápia ribavirin nélkül adott ledipasvirból/szofoszbuvirból állt, amelyet 12 héten át alkalmazták (19. táblázat). A 3-as genotípusú fertőzés esetében a ledipasvir/szofoszbuvirt ribavirinnel vagy anélkül, szintén 12 héten át alkalmazták (20. táblázat).

19. táblázat: Válaszarányok (SVR12) 12 héten át alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir mellett, 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél

Vizsgálat	GT	n	TE ^a	SVR12		Relapszus ^b
				Összesen	Cirrrosis	
1468. számú (LEPTON) vizsgálat	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
1119. számú vizsgálat	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
1119. számú vizsgálat	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
0122. számú (ELECTRON-2) vizsgálat	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TE: a korábban már kezelt betegek száma.

b A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

20. táblázat: Válaszarányok (SVR12) a 3-as genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 hét		LDV/SOF 12 hét	
	SVR	Relapszus ^a	SVR	Relapszus ^a
<i>Korábban nem kezelt</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Cirrrosisban nem szenvedő betegek	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Cirrrosisban szenvedő betegek	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Korábban már kezelt</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Cirrrosisban nem szenvedő betegek	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Cirrrosisban szenvedő betegek	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: nem vizsgálták.

a A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A 0154-es számú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban a ledispavirral/szofoszbuvirral végzett 12 hetes kezelés biztonságosságát és hatásosságát értékelték 18 olyan, 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél, akinél súlyos vesekárosodás állt fenn, de aki nem szorult dialízisre. A kiinduláskor két betegnél állt fenn cirrhosis, és az átlagos eGFR 24,9 ml/perc (9,0–39,6) volt. A 18 betegből 18-an értek el SVR12-t.

A 4063-as számú vizsgálat egy nyílt, háromkarú klinikai vizsgálat volt, amely 8, 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvirral végzett kezelést értékelt összesen 95, 1-es genotípusú (72%), 2-es genotípusú (22%), 4-es genotípusú (2%), 5-ös genotípusú (1%) vagy 6-os genotípusú (2%) CHC-fertőzött és hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegnél: 45, még nem kezelt, 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, nem cirrhotikus beteg kapott ledipasvir/szofoszbuvirt 8 héten át; 31, terápiában már részesült 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött beteg, valamint még nem kezelt és terápiában már részesült 2-es, 5-ös, és 6-os genotípusú fertőzött, nem cirrhotikus beteg kapott ledipasvir/szofoszbuvirt 12 héten át, illetve 19, 1-es, 2-es és 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött kompenzált cirrhotikus beteg kapott ledipasvir/szofoszbuvirt 24 héten át. Az összesen 95 beteg közül a vizsgálat kezdetekor a betegek 20%-ának volt cirrhosisa, 22%-uk részesült már kezelésben, 21%-uk részesült vesetranszplantációban, 92%-uk részesült aktuálisan hemodialízis-kezelésben, 8%-uk pedig peritoneális dialízisben; a dialízis átlagos időtartama 11,5 év volt (0,2–43,0 év közötti tartomány). Az

SVR-arány a 8, 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir kezelési csoportokra rendre 93% (42/45), 100% (31/31) és 79% (15/19) volt. Azon hét beteg közül, akik nem érték el az SVR12-t, egyik sem mutatta a virológiai válasz hiányát vagy relapszust.

Gyermekek és serdülők

A ledipasvir/szofoszbuvir hatásosságát HCV-fertőzött, 3 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 226 beteget választottak be: 221 beteg 1-es genotípusú, 2 beteg 3-as genotípusú és 3 beteg 4-es genotípusú CHC-ben szenvedett (1116-os számú vizsgálat) (a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat illetően lásd a 4.2 pontot).

12 és < 18 év közötti életkorú betegek:

A ledipasvir/szofoszbuvirt 100, 12 és < 18 év közötti életkorú olyan betegnél értékelték, akik 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedtek. Összesen 80 beteg (n = 80) még nem részesült korábban kezelésben, míg 20 beteg (n = 20) előzőleg már kapott kezelést. Minden beteg 12 héten át kapott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelést.

A kezelésben még nem részesült és a korábban már kezelt betegek demográfia és kiindulási jellemzők szempontjából kiegyensúlyozottak voltak. A medián életkor 15 év volt (tartomány: 12–17); a betegek 63%-a volt nő; 91% volt fehér bőrű, 7% fekete bőrű és 2% ázsiai; 13% volt hispán/latino; az átlagos testtömeg 61,3 kg volt (tartomány: 33,0–126,0 kg); 55%-nál a HCV RNS kiindulási szintje elérte vagy meghaladta a 800 000 NE/ml értéket; 81%-nál állt fenn 1a genotípusú HCV-fertőzés; és 1, korábban nem kezelt betegnél volt jelen ismert cirrhosis. A betegek többsége (84%) vertikális úton fertőződött meg.

Az SVR12-arány összességében 98% volt (98% [78/80] a korábban nem kezelt betegeknek, illetve 100% [20/20] a korábban már kezelt betegeknek). A 100 betegből összesen 2-en (2%) nem érték el az SVR12-t (a követésből történő kiesés miatt) – korábban egyikőjük sem kapott kezelést. A virológiai válasz egyetlen betegnél sem maradt el.

6 és < 12 év közötti életkorú betegek

A ledipasvir/szofoszbuvirt 92, 6 és < 12 év közötti életkorú olyan betegnél értékelték, akik 1-es, 3-as vagy 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedtek. Összesen 72 beteg (78%) még nem részesült korábban kezelésben, míg 20 beteg (22%) előzőleg már kapott kezelést. Nyolcvankilenc beteget (87 beteg 1-es genotípusú HCV-fertőzéssel és 2 beteg 4-es genotípusú HCV-fertőzéssel) kezelték ledipasvir/szofoszbuvirral 12 hétig, 1, korábban már kezelt, 1-es genotípusú HCV-fertőzésben és cirrhosisban szenvedő beteget kezelték ledipasvir/szofoszbuvirral 24 hétig, és két, korábban már kezelt, 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteget kezelték ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvirral 24 hétig.

A medián életkor 9 év volt (tartomány: 6–11); a betegek 59%-a volt férfi; 79% volt fehér bőrű, 8% fekete bőrű és 5% ázsiai; 10% volt hispán/latino; az átlagos testtömeg 32,8 kg volt (tartomány: 17,5–76,4 kg); 59%-nál a HCV RNS kiindulási szintje elérte vagy meghaladta a 800 000 NE/ml értéket; 84%-nál állt fenn 1a genotípusú HCV-fertőzés; 2 betegnél (1 korábban nem kezelt, 1 korábban kezelt) volt jelen ismert cirrhosis. A betegek többsége (97%) vertikális úton fertőződött meg.

Az összesített SVR-arány 99% volt; (99% [88/89] a 12 hétig ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésben részesülő, 100% [1/1] a 24 hétig ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésben részesülő és 100% [2/2] a 24 hétig ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésben részesülő betegeknek). Az egy, korábban nem kezelt beteg, aki 1-es genotípusú HCV-fertőzésben és cirrhosisban szenvedett, és 12 hétig Harvoni-kezelést kapott, nem érte el az SVR12-t, és relapszált.

3 és < 6 év közötti életkorú betegek:

A ledipasvir/szofoszbuvirt 34, 3 és < 6 év közötti életkorú olyan betegnél értékelték, akik 1-es (n = 33) vagy 4-es (n = 1) genotípusú HCV-fertőzésben szenvedtek. Egyik beteg sem részesült korábban kezelésben, és minden beteg 12 héten át kapott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelést. A medián életkor 5 év volt (tartomány: 3–5); a betegek 71%-a volt nő; 79% volt fehér bőrű, 3% fekete bőrű és

6% ázsiai; 18% volt hispán/latino; az átlagos testtömeg 19,2 kg volt (tartomány: 10,7–33,6 kg); 56%-nál a HCV RNS kiindulási szintje elérte vagy meghaladta a 800 000 NE/ml értéket; 82%-nál állt fenn 1a genotípusú HCV-fertőzés; egyik betegnél sem volt jelen ismert cirrhosis. Az összes beteg (100%) vertikális úton fertőződött meg.

Az SVR-arány összességében 97% volt; (97% [32/33] az 1-es genotípusú HCV-ben szenvedő betegeknél, illetve 100% [1/1] a 4-es genotípusú HCV-ben szenvedő betegeknél). Egy beteg, aki öt nap után idő előtt abbahagyta a vizsgálati kezelést a készítmény rendellenes íze miatt, nem érte el az SVR-t.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ledipasvir/szofoszbuvir HCV-fertőzött betegeknél történt orális alkalmazását követően a ledipasvir medián plazma-csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 4,0 órával mérték. A szofoszbuvir gyorsan felszívódott, medián plazma-csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után ~ 1 órával mérték. A GS-331007 medián plazma-csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 4 órával mérték.

HCV-fertőzött betegeknél végzett populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{0-24} -értékek mértani átlaga a ledipasvir ($n = 2113$) esetében 7290, a szofoszbuvir ($n = 1542$) esetében 1320, míg a GS-331007 ($n = 2113$) esetében 12 000 $ng \times \text{óra}/ml$ volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} a ledipasvir esetében 323, a szofoszbuvir esetében 618, míg a GS-331007 esetében 707 ng/ml volt. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC_{0-24} - és C_{max} -értékei egészséges felnőtt vizsgálati alanyok, valamint a HCV-fertőzött betegek esetében hasonlóak voltak. HCV-fertőzött betegeknél a ledipasvir AUC_{0-24} -értéke 24%-kal, C_{max} -értéke pedig 32%-kal volt alacsonyabb, mint egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál ($n = 191$). A ledipasvir AUC -értéke a 3-100 mg-os dózistartományban a dózissal arányos. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC -értékei a 200-400 mg-os dózistartományban a dózissal közel arányosak.

Ételek hatása

Az éhgyomri állapothoz képest a ledipasvir/szofoszbuvir egyszeri adagjának közepes zsírtartalmú, vagy magas zsírtartalmú étellel való bevétele körülbelül kétszeresére emelte a szofoszbuvir AUC_{0-inf} -értékeit, de nem befolyásolta jelentősen a szofoszbuvir C_{max} -értékeit. A GS-331007- és ledipasvir-expozíció egyik ételtípus mellett sem változott. A Harvoni étkezésektől függetlenül alkalmazható.

Eloszlás

A ledipasvir több mint 99,8%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-ledipasvir egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,51 és 0,66 között mozgott.

A szofoszbuvir körülbelül 61-65%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 1-20 $\mu g/ml$ -es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,7-nek adódott.

Biotranszformáció

In vitro a ledipasvir humán CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 általi metabolizmusa nem volt kimutatható. Ismeretlen mechanizmussal zajló lassú oxidatív metabolizmus jeleit figyelték meg. A [^{14}C]-ledipasvir egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazásakor a szisztémás expozíciót szinte kizárólag (> 98%) a kiindulási gyógyszervegyület tette ki. A székletben a változatlan formában lévő ledipasvir a fő entitás.

A szofoszbuvir nagymértékben metabolizálódik a májban, amelynek eredményeként a farmakológiailag aktív nukleozid analóg trifoszfát GS-461203 képződik. Az aktív metabolitot nem figyelték meg. A metabolikus aktivációs útvonal a molekula karboxil-észter csoportját érintő, a humán katepszin A vagy karboxilészteráz 1 által katalizált szakaszos hidrolízisből, valamint a hisztidin triád nukleotid-kötő protein 1 által katalizált foszforamidát hasításból, majd a pirimidin nukleotid-bioszintézisének útvonalán történő foszforilációból áll. A defoszforiláció eredményeképpen a nukleozid metabolit GS-331007 képződik, amely hatékonyan már nem refoszforilálható, és *in vitro* körülmények között hiányzik az anti-HCV aktivitása. A ledipaszbuvir/szofoszbuvir esetében a GS-331007 teszi ki a szisztémás expozíció mintegy 85%-át.

Elimináció

A [¹⁴C]-ledipaszbuvir egyszeri, 90 mg-os oralis adagjának alkalmazását követően a [¹⁴C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése a székletben és a vizeletben 87%-os volt, a radioaktív dózis nagy részét (86%-át) a székletből lehetett visszanyerni. A székletbe változatlan formában kiválasztódott ledipaszbuvir a beadott dózis körülbelül 70%-át, az M19 oxidatív metabolit pedig a dózis 2,2%-át tette ki. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az elimináció fő útja a változatlan formában lévő ledipaszbuvir epén keresztül történő kiválasztódása, míg a vesén keresztüli kiválasztódás kisebb jelentőségű anyagcsereút (körülbelül 1%). Egészséges önkénteseknél a ledipaszbuvir/szofoszbuvir éhgyomri alkalmazását követően a ledipaszbuvir terminális felezési idejének mediánja 47 óra volt.

A [¹⁴C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os oralis adagjának alkalmazását követően az adag átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofoszbuvir vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofoszbuvir. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő eliminációs útvonala, és a vegyület nagy része aktív szekréció útján választódik ki. A ledipaszbuvir/szofoszbuvir alkalmazását követően a szofoszbuvir terminális felezési idejének mediánja 0,5 óra, míg a GS-331007-é 27 óra.

Sem a ledipaszbuvir, sem a szofoszbuvir nem szubsztrátja a májba való felvételért felelős organikus kation transzporter (OCT) 1-nek, organikus anion-transzporter polipeptid transzportereknek (OATP1B1 vagy OATP1B3). A GS-331007 nem szubsztrátja a vesetranszportereknek, beleértve az organikus anion transzporter (OAT) 1-t, OAT3-t és az OCT2-t.

A ledipaszbuvir/szofoszbuvir más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása *in vitro*

A klinikailag elért koncentrációk mellett a ledipaszbuvir nem inhibitora a hepaticus transzportereknek, beleértve az OATP 1B1 vagy 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 transzportereket, a multidrug és toxin extrúziós transzporter (MATE) 1-t, a multidrug rezisztencia protein (MRP) 2-t vagy az MRP 4-et. A szofoszbuvir és a GS-331007 nem inhibitorai a P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 gyógyszertranszportereknek és a GS-331007 nem inhibitora az OAT1-nek, OCT2-nek és a MATE1-nek.

A szofoszbuvir és GS-331007 nem inhibitorai vagy induktorai a CYP-nek vagy az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 enzimeknek.

Farmakokinetika különleges betegcsoportok esetében

Rassz és nem

A ledipaszbuvir, a szofoszbuvir vagy a GS-331007 esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbséget a rassz tekintetében. A szofoszbuvir és a GS-331007 tekintetében nem figyeltek meg klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a nemek között. Nőknél a ledipaszbuvir AUC-értéke 77%-kal, C_{max}-értéke pedig 58%-kal volt magasabb, mint a férfiaknál, ugyanakkor a nem és a ledipaszbuvir-expozíció közötti összefüggést nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Idősek

A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az elemzett (18-80 éves) életkortartományban az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a ledipaszvir-, szofoszbuvir- vagy a GS-331007-expozícióra. A ledipaszvir/szofoszbuvir kombinációval végzett klinikai vizsgálatokba 235 olyan beteget vontak be (az összes beteg 8,6%-a), akik 65 évesek vagy idősebbek voltak.

Veseelégtelenség

A 21. táblázat összefoglalja a különböző fokú veseelégtelenség (RI) azon hatásait, amelyeket a Harvoni komponenseinek expozícióira gyakorol, összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel, ahogy az a szövegben az alábbiakban leírva szerepel.

21. táblázat: A különböző fokú veseelégtelenség hatása a szofoszbuvir, a GS-331007 és a ledipaszvir expozíciókra (AUC), összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel

	HCV-negatív alanyok					HCV-fertőzött alanyok	
	Enyhe RI (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/1,73 m ²)	Közepesen súlyos RI (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m ²)	Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD		Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD
				Adagolás 1 órával a hemodialízis előtt	Adagolás 1 órával a hemodialízis után		
Szofoszbuvir	1,6-szeres \uparrow	2,1-szeres \uparrow	2,7-szeres \uparrow	1,3-szeres \uparrow	1,6-szeres \uparrow	\sim 2-szeres \uparrow	1,9-szeres \uparrow
GS-331007	1,6-szeres \uparrow	1,9-szeres \uparrow	5,5-szeres \uparrow	≥ 10 -szeres \uparrow	≥ 20 -szeres \uparrow	\sim 6-szoros \uparrow	23-szoros \uparrow
Ledipaszvir	-	-	\leftrightarrow	-	-	-	1,6-szeres \uparrow

\leftrightarrow nem jelez klinikailag jelentős változást a ledipaszvir expozíciójában.

A ledipaszvir farmakokinetikáját súlyos (a Cockcroft-Gault-képlet alapján eGFR < 30 ml/perc, CrCl medián [tartomány] 22 [17-29] ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknél vizsgálták a ledipaszvir egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazását követően.

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepes fokú (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) veseelégtelenségben, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknél vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően, normális vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²) betegekhez viszonyítva. A GS-331007 hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós együttható körülbelül 53%. A szofoszbuvir 400 mg-os egyszeri adagjának alkalmazását követően 4 órás hemodialízissel az alkalmazott adag körülbelül 18%-át távolították el.

Azoknál a HCV-fertőzött, súlyos veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegeknél, akiket 12 héten át ledispavirral/szofoszbuvirral kezeltek (n = 18), a ledispavir, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikája megfelelt annak, amit a súlyos veseelégtelenségben szenvedő, de HCV-negatív betegeknél megfigyeltek.

A ledipaszvir, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikáját vizsgálták HCV-fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő és 8, 12 és 24 héten át ledipaszvir/szofoszbuvir-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél (n = 94), és összehasonlították veseelégtelenségben nem szenvedő betegek bevonásával végzett II.-III. fázisú ledipaszvir/szofoszbuvir klinikai vizsgálatokban tapasztaltakkal.

Májelégtelenség

A ledipaszvir farmakokinetikáját súlyos májelégtelenségben (CPT C stádium) szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegeknél vizsgálták a ledipaszvir egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazását követően. Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél a plazma ledipaszvir-expozíciója (AUC_{inf}) hasonló volt

a normális májfunkciójú kontroll betegekéhez. A HCV-fertőzött felnőtt betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak (ideértve a dekompenzált cirrhosist is) nincsen klinikailag releváns hatása a ledipasvir-expozícióra.

A szofosbuvir farmakokinetikáját 400 mg szofosbuvir 7 napig tartó adagolását követően vizsgálták közepesen súlyos mértékű és súlyos májkárosodásban (CPT B és C stádium) szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegekénél. A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofosbuvir AUC₀₋₂₄-értéke 126%-kal volt magasabb a közepesen súlyos mértékű, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedőknél, míg a GS-331007 AUC₀₋₂₄-értéke 18, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak (ideértve a dekompenzált cirrhosist is) nincsen klinikailag releváns hatása a szofosbuvir- és GS-331007-expozícióra.

Testtömeg

Egy populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a testtömegnek nincs jelentős hatása a szofosbuvir-expozícióra. A ledipasvir-expozíció a testtömeg növekedésével csökkent, de a hatás nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Gyermekek és serdülők

A ledipasvir-, szofosbuvir- és GS-331007-expozíció a ledipasvir/szofosbuvir beadását követően a 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegekénél hasonló volt, mint a II/III. fázisú vizsgálatokban részt vevő felnőtteknél.

A vizsgált összes farmakokinetikai paraméter legkisebb négyzetek mértani átlagának [GLSM] arányára vonatkozó 90%-os konfidenciaintervalluma [CI] az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok (kisebb mint 2-szeres – 50%-tól 200%-ig) között volt, a ledipasvir 12 éves és idősebb gyermekekénél és serdülőknél mért C_{max}-értékének kivételével, amely 84%-kal magasabb volt (90%-os CI: 168%-203%), és nem tekintették klinikailag relevánsnak.

A ledipasvir, szofosbuvir és GS-331007 farmakokinetikáját < 3 éves gyermekekénél még nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ledipasvir

A ledipasvirral patkányoknál és kutyáknál végzett vizsgálatok során nem észleltek célszervi toxicitást az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíció körülbelül 7-szeresének megfelelő AUC-expozíció mellett.

A ledipasvir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatok csoportjában, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is.

A ledipasvir nem bizonyult karcinogénnek a 26 hétig tartó, rasH2 transzgén egérrel végzett vizsgálatban a humán expozíció 26-szorosáig terjedő expozíció mellett és a patkányokon végzett, 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatokban a humán expozíció 8-szorosáig terjedő expozíciók mellett.

A ledipasvir nem gyakorolt nemkívánatos hatásokat a párosodásra és a termékenységre. Nőstény patkányoknál a sárgatestek, valamint a beágyazódási helyek átlagos száma kissé csökkent az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíció 6-szorosának megfelelő anyai expozíció mellett. A megfigyelhető hatást nem okozó dózisszint mellett a ledipasvir AUC-expozíciója hímeknél körülbelül 7-szer, nőstényeknél pedig 3-szor magasabb volt az ajánlott klinikai dózis mellett létrejövő humán expozíciónál.

Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg teratogén hatást a ledipasvirral végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során.

Patkányoknál végzett pre- és posztnatalis vizsgálatok során az anyaállatra nézve toxikus dózisonál a fejlődő patkányutódok átlagos testtömegcsökkenést és testtömeg-gyarapodást mutattak, amikor *in utero* (az anyaállatnak beadott adagok útján) vagy a laktáció során (az anyatej útján) az ajánlott klinikai dózis mellett létrejövő humán expozíció 4-szeresének megfelelő anyai expozíciónak voltak kitéve. Az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíciónak megfelelő anyai expozíció mellett nem észleltek a túlélésre, a testi és viselkedésbeli fejlődésre, valamint a reprodukzív teljesítményre gyakorolt hatást az utódoknál.

Laktáló patkányoknál alkalmazva a ledipaszwir – valószínűleg a ledipaszwir tejjel történő kiválasztódása következtében – kimutatható volt a szopós patkányok plazmájában.

Környezeti kockázatbecslés (environmental risk assessment, ERA)

Környezeti kockázatbecslő vizsgálatok igazolták, hogy ledipaszwir perzisztálási képessége nagyon magas, bioakkumulációja nagymértékű (very persistent and very bioaccumulative, vPvB) a környezetben (lásd 6.6 pont).

Szofoszbuvir

Patkányoknál és kutyáknál ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során az 1:1 arányú diasztereomer keverék nagy dózisa a májat (kutyáknál), a szívet (patkányoknál), illetve az emésztőrendszert (kutyáknál) érintő mellékhatásokat okoztak. Rágcsálókkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíciót nem sikerült kimutatni valószínűleg a magas észteráz-aktivitás miatt, ugyanakkor a fő metabolit GS-331007 mellékhatásokat okozó dózisú expozíciója 16-szor (patkányoknál), illetve 71-szer (kutyáknál) magasabb volt, mint a 400 mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíció. Krónikus toxicitási vizsgálatok során a klinikai expozíciónál 5-ször (patkányoknál), illetve 16-szor (kutyáknál) magasabb expozíció mellett nem figyeltek meg máj- vagy szívproblémákat. A 2 éves karcinogenitási vizsgálatok során a klinikai expozíciónál 17-szer (egereknél), illetve 9-szer (patkányoknál) magasabb expozíció mellett nem figyeltek meg máj- vagy szívproblémákat.

A szofoszbuvir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatok csoportjában, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is.

Egerekkel és patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatok utaltak karcinogén potenciálra az egerek esetében napi 600 mg/ttkg-ig, patkányok esetében pedig napi 750 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban alkalmazott szofoszbuvir esetében. Ezen vizsgálatok során a GS-331007-expozíció elérte a 400 mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíció 17-szeresét (egereknél), illetve 9-szeresét (patkányoknál).

A szofoszbuvirnak patkányoknál nem volt hatása az embriofötális életképességre vagy a termékenységre, valamint patkányokkal és nyulakkal végzett fejlődési vizsgálatok során nem bizonyult teratogénnek. A patkányok utódainak viselkedésére, reprodukciójára vagy fejlődésére gyakorolt káros hatásokat nem jelentettek. Nyulakkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíció a várt klinikai expozíció 6-szorosa volt. Patkányokkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíciót nem lehetett megállapítani, de a fő humán metabolit alapján az expozíciós tűréshatárok körülbelül 5-ször magasabbak voltak a 400 mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíciónál.

A szofoszbuvir-származékok vemhes patkányokban átjutottak a placentán, illetve szoptató patkányoknál átjutottak a tejbe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

kopovidon
laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol), részlegesen hidrolizált
titán-dioxid
makrogol
talkum
Sunset yellow FCF (E110) (csak Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Harvoni tabletták polipropilén gyermekbiztos zárással rendelkező, 28 darab filmtablettát, szilikagél nedvességmegkötőt és poliészter tekerccset tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban kerül forgalomba.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre:

- 1 darab, 28 darab filmtablettát tartalmazó tartály dobozban
- és csak a 90 mg/400 mg tablettához 84 darab filmtablettát tartalmazó doboz (3 darab, 28 darab filmtablettát tartalmazó tartály).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. november 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. augusztus 01.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 33,75 mg/150 mg bevont granulátum tasakban
Harvoni 45 mg/200 mg bevont granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Harvoni 33,75 mg/150 mg bevont granulátum tasakban

33,75 mg ledipasvirt és 150 mg szofoszbuvirt tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyagok

220 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) tasakonként.

Harvoni 45 mg/200 mg bevont granulátum tasakban

45 mg ledipasvirt és 200 mg szofoszbuvirt tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyagok

295 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont granulátum tasakban.

Narancssárga granulátum tasakban.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Harvoni felnőttek, valamint 3 éves és idősebb gyermekek és serdülők számára javallott krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C vírus (HCV) genotípusára specifikus aktivitását illetően lásd a 4.4 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Harvoni-kezelést CHC-ben szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Harvoni ajánlott adagja 3 éves és idősebb gyermekek és serdülők részére testtömeg alapján kerül meghatározásra (részletek a 2. táblázatban), és étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül vehető be (lásd 5.2 pont).

1. táblázat: A Harvoni ajánlott kezelési időtartama és az egyidejűleg alkalmazott ribavirin ajánlott alkalmazása bizonyos alcsoportok esetében

Betegcsoport (az egyidejűleg HIV-vel is fertőzött betegeket is beleértve)	Kezelés és időtartam
<i>1-es, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú vírus okozta CHC-ben szenvedő felnőtt, valamint 3 éves vagy idősebb^a gyermek és serdülő betegek</i>	
Cirrhosisban nem szenvedő betegek	Harvoni 12 héten át. - A Harvoni alkalmazása 8 héten át fontolóra vehető 1-es genotípusú vírussal fertőzött, korábban nem kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont, ION-3 vizsgálat).
Kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek	Harvoni + ribavirin ^{b,c} 12 héten át vagy Harvoni 24 héten át (ribavirin nélkül). - A Harvoni alkalmazása (ribavirin nélkül) 12 héten át fontolóra vehető azoknál a betegeknél, akikről úgy ítélik meg, hogy a klinikai progresszió alacsony kockázatának vannak kitéve, és akiknél későbbi ismételt kezelésekre lehetőség van (lásd 4.4 pont).
Májtranszplantáción átesett, cirrhosisban nem szenvedő vagy kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek	Harvoni + ribavirin ^{b,c} 12 héten át (lásd 5.1 pont). - A Harvoni alkalmazása (ribavirin nélkül) 12 héten át (cirrhosisban nem szenvedő betegeknél) vagy 24 héten át (cirrhosisban szenvedő betegeknél) fontolóra vehető azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak ribavirint vagy szervezetük nem tolerálja a ribavirint.
Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek a májtranszplantáció státuszától függetlenül	Harvoni + ribavirin ^d 12 héten át (lásd 5.1 pont). - A Harvoni alkalmazása (ribavirin nélkül) 24 héten át fontolóra vehető azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak ribavirint vagy szervezetük nem tolerálja a ribavirint.
<i>3-as genotípusú vírus okozta CHC-ben szenvedő felnőtt, valamint 3 éves vagy idősebb gyermek és serdülő^a betegek</i>	
Kompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy olyan betegek, akiknél a korábbi kezelés sikertelen volt	Harvoni + ribavirin ^b 24 héten át (lásd 4.4 és 5.1 pont).

a A Harvoni testtömeg alapján számított adagolási ajánlásait 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegek részére lásd a 2. táblázatban.

b Felnőttek: testtömeg alapján számított ribavirin (< 75 kg = 1000 mg és ≥ 75 kg = 1200 mg), két részre osztott dózisban, étellel, szájon át alkalmazva.

c Gyermek és serdülő: a ribavirin ajánlott adagolását lásd alább, a 4. táblázatban.

d A dekompenzált cirrhosisban szenvedő felnőtt betegek esetében a ribavirin adagolási javaslatát lásd az alábbi, 3. táblázatban.

2. táblázat: Adagolás Harvoni szájon át szedendő granulátumot* alkalmazó 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegek részére

Testtömeg (kg)	A szájon át szedendő granulátum tasakban adagolása	Ledipasvir/szofoszbuvir napi adag
≥ 35	két 45 mg/200 mg granulátum tasak naponta egyszer	90 mg/400 mg/nap
17–< 35	egy 45 mg/200 mg granulátum tasak naponta egyszer	45 mg/200 mg/nap
< 17	egy 33,75 mg/150 mg granulátum tasak naponta egyszer	33,75 mg/150 mg/nap

* A Harvoni kapható 45 mg/200 mg és 90 mg/400 mg filmtabletta formában is (lásd 5.1 pont). Lásd a Harvoni filmtabletták alkalmazási előírását.

3. táblázat: A Harvoni-val együtt adott ribavirin ajánlott adagolási rendje dekompenzált cirrhosisban szenvedő felnőtt betegeknél

Beteg	A ribavirin adagja*
Child–Pugh–Turcotte (CPT) B stádiumú cirrhosis transzplantáció előtt	Napi 1000 mg 75 kg alatti testtömegű betegek esetében és 1200 mg 75 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetében
CPT C stádiumú cirrhosis transzplantáció előtt CPT B vagy C stádiumú cirrhosis transzplantáció után	A kezdő dózis 600 mg, amennyiben a beteg jól tolerálja a kezdő dózist, akkor az adag maximum napi 1000–1200 mg-ig emelhető (1000 mg 75 kg alatti testtömegű betegek esetében és 1200 mg 75 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetében). Amennyiben a beteg nem tolerálja jól a kezdő dózist, olyan mértékben kell csökkenteni a dózist, amennyire a hemoglobinszint alapján klinikailag indokolt.

* - Ha a tolerálhatóság miatt a ribavirin korrigált adagja (testtömeg és vesefunkció alapján) nem adható, akkor a relapszus kockázatának minimalizálása érdekében 24 hetes Harvoni + ribavirin kezelés mérlegelendő.

Amikor felnőtteknél a ribavirint Harvonihoz adják, akkor a ribavirin alkalmazási előírását is el kell olvasni.

A 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegeknél a ribavirin alábbi adagolása ajánlott, ebben az esetben a ribavirint napi két adagra kell felosztani, és étellel együtt kell bevenni:

4. táblázat: A Harvoni-val együtt adott ribavirin ajánlott adagolási rendje 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegeknél

Testtömeg (kg)	A ribavirin adagja*
< 47	15 mg/ttkg/nap
47–49	600 mg/nap
50–65	800 mg/nap
66–74	1000 mg/nap
≥ 75	1200 mg/nap

* A ribavirin napi adagja testtömeg alapján van számolva, és szájon át, két adagra felosztva, étellel kell bevenni.

A ribavirin adagjának módosítása napi 1000-1200 mg-ot szedő felnőtteknél

Ha a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, és a beteg olyan súlyos mellékhatást tapasztal, amely potenciálisan összefüggésbe hozható a ribavirinnel, akkor a ribavirin adagját módosítani kell, vagy ha úgy szükséges, akkor az adott gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni, amíg a mellékhatás el nem múlik, illetve a súlyossága nem csökken. Az 5. táblázat az adagmódosítással, illetve a gyógyszer alkalmazásának megszakításával kapcsolatos irányelveket tartalmazza, amelyek alapjait a beteg hemoglobinszintje és kardiológiai állapota képezik.

5. táblázat: A ribavirin adagjának módosítására vonatkozó irányelvek a Harvoni-val történő együttes alkalmazás esetén, felnőtteknél

Laboratóriumi értékek	A ribavirin adagját napi 600 mg-ra kell csökkenteni, ha:	A ribavirin alkalmazását abba kell hagyni, ha:
Szívbetegségben nem szenvedő betegek hemoglobinszintje	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
A kórelőzményben stabil szívbetegséget említő betegek hemoglobinszintje	a hemoglobinszint \geq 2 g/dl-es csökkenése a kezelés bármely 4 hetes időszaka során	< 12 g/dl, annak ellenére, hogy 4 hétig csökkentett adag alkalmazása történt

Ha a ribavirin-kezelést laboratóriumi eltérés vagy klinikai tünet miatt leállították, megkísérlelhető a ribavirin-kezelés újrakezdése napi 600 mg-os adaggal, amely napi 800 mg-ra növelhető. Ugyanakkor nem javasolt, hogy a ribavirin adagját az eredetileg elrendelt adagig növeljék (napi 1000-1200 mg).

< 3 éves gyermekek

A Harvoni biztonságosságát és hatásosságát < 3 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Kihagyott adag

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy amennyiben az adag bevitelétől számított 5 órán belül hánynak, akkor be kell venni még egy adagot. Ha az adag bevitelétől számított 5 órán túl hánynak, akkor további adag nem szükséges (lásd 5.1 pont).

Amennyiben kimarad egy dózis, és még nem telt el 18 óra a bevétel szokásos időpontja óta, akkor arra kell utasítani a beteget, hogy a lehető leghamarabb vegye be az utólagos adagot, és ezután a szokásos időben vegye be következő adagot. Ha már eltelt 18 óra, beteget arra kell utasítani, hogy várjon, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy ne vegyen be kétszeres adagot.

Idősek

Idősek esetében nem indokolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a Harvoni adagjának módosítása.

Súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegekre és dialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre. A Harvoni dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.4, 4.8., 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh–Turcotte [CPT] A, B vagy C stádium) szenvedő betegeknél nem szükséges a Harvoni adagjának módosítása (lásd 5.2 pont). A ledipaszvir/szofoszbuvir biztonságosságát és hatásosságát dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél igazolták (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Harvoni étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Az alábbiakban részletezett módon használhat ételt vagy vizet ahhoz, hogy segítse a Harvoni szájon át alkalmazandó granulátum lenyelését. Másik lehetőségként a Harvoni étel vagy víz nélkül is lenyelhető.

A Harvoni granulátum bevétele étellel a lenyelés elősegítése érdekében

Ahhoz, hogy étellel alkalmazva elősegítse a granulátum lenyelhetőségét, a beteget arra kell utasítani, hogy szórja a granulátumot egy vagy több kanál nem savas, szobahőmérsékletű vagy hidegebb lágy ételre. A beteget arra kell utasítani, hogy 30 percen belül vegye be a Harvoni-t az után, hogy óvatosan összekeverte étellel, és az egész tartalmat rágás nélkül nyelje le, hogy elkerülje a keserű ízt. Nem savas étel többek között a csokoládészirup, a burgonyapüré és a jégkrém.

A Harvoni granulátum bevétele vízzel a lenyelés elősegítése érdekében

A vízzel való alkalmazáshoz a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a granulátum közvetlenül a szájba helyezhető, és lenyelhető vízzel.

A Harvoni bevétele étel vagy víz nélkül

Étel vagy víz nélkül való alkalmazáshoz a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a granulátum közvetlenül a szájba helyezhető és lenyelhető. A beteget tájékoztatni kell arról, hogy a teljes tartalmat egészben nyelje le, rágás nélkül (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Rozuvasztatinnal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Erős P-gp-induktorokkal történő alkalmazás

A bélben erős P-glikoprotein (P-gp) induktorként viselkedő gyógyszerek (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közönséges orbáncfű). Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkenti a ledipaszir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, és a Harvoni hatásosságának megszűnéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Harvoni szofoszbuvirt tartalmazó más gyógyszerekkel nem alkalmazható együtt.

Genotípus-specifikus aktivitás

A különböző HCV-genotípusok esetén javasolt terápiákat illetően lásd a 4.2 pontot. A genotípus-specifikus virológiai és klinikai aktivitást illetően lásd az 5.1 pontot.

A 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött felnőttek esetében a Harvoni alkalmazását alátámasztó klinikai adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont). A 12 hetes ledipaszir/szofoszbuvir + ribavirin-tartalmú kezelésnek a 24 hetes szofoszbuvir+ribavirin-kezeléshez viszonyított relatív hatásosságát nem vizsgálták. 24 hetes konzervatív kezelés ajánlott minden korábban már kezelt, 3-as genotípusú vírussal fertőzött beteg, és minden korábban kezelésben nem részesült, cirrhosisban szenvedő, 3-as genotípusú vírussal fertőzött beteg esetében (lásd 4.2 pont). 3-as genotípusú típusú fertőzésben a Harvoni alkalmazása (mindig ribavirinnel kombinálva) csak olyan betegeknél mérlegelhető, akiknél a betegség klinikai progressziójának kockázatát magasnak tartják, és akiknél nincs más kezelési lehetőség.

A 2-es és 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött felnőttek esetében a Harvoni alkalmazását alátámasztó klinikai adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont).

Súlyos bradikardia és szívblokk

Életet veszélyeztető, súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó terápiát amiodaronnal együtt alkalmazták. A bradikardia általában órákon–napokon belül kialakult, de a hosszabb idő elteltével jelentkező esetek többségét legfeljebb 2 héttel a HCV-kezelés elkezdése után figyelték meg.

Az amiodaron a Harvoni-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb választható antiaritmiás kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, akkor az első 48 órában ajánlott a kardiális funkciók monitorozása fekvőbeteg-intézményben, ezt követően pedig a pulzusszám ellenőrzése napi rendszerességgel ambuláns körülmények között vagy önellenőrzéssel legalább a kezelés első 2 hetében.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is a fent részletezett szívmonitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük a Harvoni-kezelést.

Mindegyik, az amiodaronnal egyidejűleg vagy röviddel azelőtt kezelt beteg figyelmét fel kell hívni a bradikardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

Alkalmazás cukorbetegeknél

A cukorbetegek javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglykaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegek glükózsztíkjét szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban – és szükség esetén a cukorbetegségekre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Egyidejű HCV/HBV (hepatitis B vírus) fertőzés

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális hatóanyagokkal végzett kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Közvetlenül HCV vírusra ható antivirális szerekkel korábban már kezelt betegek kezelése

Azoknál a betegeknél, akiknél sikertelen a ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés, az esetek többségében a ledipasvirral szembeni érzékenységet jelentősen csökkentő, NS5A-rezisztenciát eredményező mutációk szelekcióját észlelték (lásd 5.1 pont). Korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy az ilyen típusú NS5A-mutációk a hosszú távú követés során nem szűnnek meg. Jelenleg nincs olyan adat, ami alátámasztaná a ledipasvir/szofoszbuvir-terápiával sikertelenül kezelt betegek NS5A-inhibitort tartalmazó terápiával való ismételt kezelésének hatásosságát. Hasonlóképpen, jelenleg nincs olyan adat, ami alátámasztaná az NS3/4A proteáz inhibitor hatásosságát olyan betegek esetében, akiknél korábban sikertelenül alkalmaztak NS3/4A proteáz gátlót tartalmazó kezelést. Ezen betegek számára más gyógyszercsoport lehet szükséges a HCV-fertőzés eliminálásához. Következésképpen azoknál a betegeknél, akiknél a későbbi ismételt kezelés bizonytalan, megfontolandó hosszabb kezelés alkalmazása.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²), illetve hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegekre vonatkozóan csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. A Harvoni dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Amennyiben a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor figyelembe kell venni a ribavirin alkalmazási előírásának 50 ml/perc alatti kreatinin-clearance-szel (CrCl) rendelkező betegekre vonatkozó részeit is (lásd 5.2 pont).

Dekompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy májtranszplantációra váró vagy májtranszplantáción átesett felnőttek

A ledipasvir/szofoszbuvir hatásosságát 5-ös és 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött, dekompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy májtranszplantációra váró vagy májtranszplantáción átesett betegeknél nem vizsgálták. A Harvoni-kezelést minden egyes betegnél a lehetséges előnyök és kockázatok egyéni értékelése alapján kell végezni.

Közepesen erős P-gp-induktorokkal történő alkalmazás

A bélben közepesen erős P-gp-induktorként viselkedő gyógyszerek (például oxkarbazepin) csökkenthetik a ledipasvir és a szofosbuvir plazmakoncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Harvoni-val egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bizonyos HIV elleni antiretrovirális terápiákkal történő alkalmazás

A Harvoni igazoltan növeli a tenofovir-expozíciót, különösen amennyiben tenofovir-dizoproxil-fumarátot és egy farmakokinetikai hatásmövelőt (ritonavir, kobicisztát) tartalmazó HIV elleni terápiával együtt alkalmazzák. A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő melletti alkalmazása esetén nem igazolták. Figyelembe kell venni a Harvoni és az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisu kombinációját tartalmazó tableta vagy egy felerősített hatású HIV proteáz gátlóval (például atazanavir vagy darunavir) együtt adott tenofovir-dizoproxil-fumarát együttes alkalmazásával járó lehetséges kockázatokat és előnyöket, különösen azoknál a betegeknél, akiknél fokozott a veseműködési zavar kockázata. Azoknál a betegeknél, akik elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és egy felerősített hatású HIV proteáz gátlóval egyidejűleg kapják a Harvoni-t, ellenőrizni kell a tenofovrral járó mellékhatások kialakulását. Figyelembe kell venni a tenofovir-dizoproxil-fumarát, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát alkalmazási előírásában szereplő ajánlásokat a veseműködés ellenőrzésére vonatkozóan.

HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal együtt történő alkalmazás

A Harvoni és a HMG-CoA reduktáz inhibitorok (sztatinok) együttes alkalmazása jelentősen növelheti a sztatin koncentrációját, ami fokozza a myopathia és a rhabdomyolysis kockázatát (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

A Harvoni alkalmazása nem javasolt 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mivel a gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát ebben a betegcsoportban nem igazolták.

Segédanyagok

A Harvoni sunset yellow FCF (E110) azofestéket tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat. Laktózt is tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a Harvoni ledipasvirit és szofosbuvirt tartalmaz, ezért bármely interakció, amelyet ezekkel a hatóanyagokkal kapcsolatban külön-külön észleltek, előfordulhat a Harvoni alkalmazása kapcsán.

A Harvoni más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása

A ledipasvir a P-gp gyógyszertranszporter és az emlőrák rezisztencia protein (*breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro* inhibitora, és növelheti azoknak az együtt alkalmazott anyagoknak a bélből való felszívódását, amelyek ezeknek a transzportereknek a szubsztrátjai.

Más gyógyszerek Harvoni-ra gyakorolt potenciális hatása

A ledipasvir és a szofosbuvir szubsztrátja a P-gp gyógyszertranszporternek és a BCRP-nek, míg a GS-331007 nem az.

Az erős P-gp-induktorként viselkedő gyógyszerek (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közöséges orbáncfű) jelentősen csökkenthetik a ledipasvir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a ledipasvir/szofoszbuvir csökkent terápiás hatásához vezet, ezért Harvoni-val együtt történő alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A bélben közepesen erős P-gp-induktorként viselkedő gyógyszerek (például oxkarbazepin) csökkenthetik a ledipasvir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Harvoni-val egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). A Harvoni egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják a P-gp-t és/vagy BCRP-t, úgy növelheti a ledipasvir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, hogy közben nem növeli a GS-331007-ét, ezért a Harvoni alkalmazható egyidejűleg P-gp és/vagy BCRP-gátlókkal. A CYP450 enzimek vagy az UGT1A1 enzimek által mediált klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás a ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval nem várható.

K-vitamin-antagonistákkal kezelt betegek

Mivel a Harvoni-kezelés alatt változhat a májfunkció, a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

A közvetlen hatású vírusellenes gyógyszerekkel (direct-acting antivirals, DAA) végzett terápia hatása a máj által metabolizált gyógyszerekre

A májban metabolizálódó gyógyszerek (pl. immunszuppresszív szerek, mint a kalcineurin-gátlók) farmakokinetikáját a DAA-kezelés során bekövetkező májfunkció-változás befolyásolhatja a HCV vírus clearance-ével összefüggésben.

A Harvoni és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

A 6. táblázat a bizonyított vagy klinikailag potenciálisan jelentős gyógyszerinterakciókat mutatja be (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának [GLSM] arányára vonatkozó 90%-os konfidenciaintervallum [CI] az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A leírt gyógyszerkölsönhatások a ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval vagy a ledipasvirral és szofoszbuvirral, mint önállóan alkalmazott szerekkel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy előrejelzett gyógyszerinterakciók, amelyek a ledipasvir/szofoszbuvir alkalmazása mellett előfordulhatnak. A táblázat nem tartalmaz minden információt.

6. táblázat: A Harvoni és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
SAVCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
		A ledipasvir oldhatósága a pH növekedésével csökken. A gyomor pH-értékét növelő gyógyszerek várhatóan csökkentik a ledipasvir koncentrációját.
<i>Antacidumok</i>		
Például: alumínium- vagy magnézium-hidroxid; kalcium-karbonát	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (a gyomor pH-értéke nő)	A savcsökkentők és a Harvoni alkalmazása 4 órás különbséggel javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<i>H₂-receptor-antagonisták</i>		
<p>Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ ledipasvir (90 mg-os egyszeri adag)^e/ szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag)^{e, d}</p> <p>Famotidin a Harvoni-val együtt bevéve^d</p> <p>Cimetidin^e Nizatidin^e Ranitidin^e</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)</p> <p>Szofoszbuvir ↑ C_{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)</p> <p>(a gyomor pH-értéke nő)</p>	<p>H₂-receptor-antagonisták adhatók a Harvoni-val együtt vagy attól időben elcsúsztatva, napi kétszer 40 mg famotidinnak megfelelő adagot nem meghaladó adagokban.</p>
<p>Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ ledipasvir (90 mg-os egyszeri adag)^e/ szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag)^{e, d}</p> <p>Famotidin 12 órával a Harvoni előtt bevéve^d</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Szofoszbuvir ↔ C_{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(a gyomor pH-értéke nő)</p>	
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
<p>Omeprazol (20 mg napi egyszeri)/ ledipasvir (90 mg-os egyszeri adag)^e/ szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag)^e</p> <p>Omeprazol Harvoni-val együtt bevéve</p> <p>Lanzoprazol^e Rabeprazol^e Pantoprazol^e Ezomeprazol^e</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Szofoszbuvir ↔ 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>(a gyomor pH-értéke nő)</p>	<p>A 20 mg omeprazolhoz hasonló protonpumpa-gátló dózisok adhatók a Harvoni-val egyszerre. A protonpumpa-gátlókat nem szabad a Harvoni előtt bevenni.</p>
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
<p>Amiodaron</p>	<p>Az amiodaron-, szofoszbuvir- és ledipasvir-koncentrációra gyakorolt hatás nem ismert.</p>	<p>Az amiodaron egyidejű alkalmazása szofoszbuvirt tartalmazó terápiával súlyos, tünetekkel járó bradikardiát eredményezhet. Csak akkor alkalmazza, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a Harvoni-val történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Digoxin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-gátlás)	A Harvoni és a digoxin egyidejű alkalmazása megnövelheti a digoxin koncentrációját. Elővigyázatosság indokolt és a digoxin terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Harvoni-val való egyidejű alkalmazás esetén.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatrán-etexilát	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Dabigatrán ↔ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-gátlás)	A dabigatrán-etexilát és Harvoni egyidejű alkalmazása esetén a vérzés és anaemia jeleinek keresése érdekében klinikai ellenőrzés ajánlott. Véralvadási vizsgálat segíthet a megemelkedett dabigatrán expozíció következtében fokozott vérzési kockázattal rendelkező betegek azonosításában.
K-vitamin-antagonisták	Az interakciót nem vizsgálták.	Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin-antagonista esetében. Erre a Harvoni-kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.
ANTI KONVULZÁNSOK		
Fenobarbitál Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Harvoni és a fenobarbitál, illetve a fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C _{min} (nincs adat) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{min} (nincs adat) (P-gp-indukció)	A Harvoni és a karbamazepin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Oxkarbazepin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Harvoni és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipasvir és a szofoszbuvir koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ANTIMIKOBAKTERIALIS SZEREK		
Rifampicin (600 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg egyszeri adag) ^d	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Megfigyelt:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (P-gp-indukció)	A Harvoni és a rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifampicin (600 mg napi egyszer)/ szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^d	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) (P-gp-indukció)	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Rifabutin	<p>Az interakciót nem vizsgálták.</p> <p><i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C_{min} (nincs adat)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C_{min} (nincs adat)</p> <p>(P-gp-indukció)</p>	A Harvoni és a rifabutin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifapentin	<p>Az interakciót nem vizsgálták.</p> <p><i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp-indukció)</p>	A Harvoni és a rifapentin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipasvir és a szofoszbuvir koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen egyidejű alkalmazás nem javasolt.
NYUGTATÓK/ALTATÓK		
<p>Midazolám (2,5 mg egyszeri adag)/ ledipasvir (90 mg egyszeri adag)</p> <p>Ledipasvir (90 mg napi egyszer)</p>	<p><i>Megfigyelt:</i> Midazolám ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (CYP3A gátlás)</p> <p>Midazolám ↔ C_{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (CYP3A indukció)</p> <p><i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007</p>	A Harvoni és a midazolám adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: REVERZ TRANZKRIPTÁZ GÁTLÓK		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^{c/} szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Efavirenz ↔ 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>Emtricitabin ↔ 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>Tenofovir ↑ 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>Ledipasvir ↓ 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>Szofoszbuvir ↔ 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>	A Harvoni, illetve az efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/ 25 mg/ 300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^{c/} szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Emtricitabin ↔ 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>Rilpivirin ↔ 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>Tenofovir ↔ 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>Ledipasvir ↔ 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>Szofoszbuvir ↔ 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>	A Harvoni, illetve az emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ 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>Ledipasvir ↔ 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>Szofoszbuvir ↔ 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>	A Harvoni, illetve az abakavir/ lamivudin adagjának módosítása nem szükséges.
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HIV PROTEÁZ GÁTLÓK		
Ritonavirral felerősített atazanavir (300 mg/ 100 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ 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>Ledipasvir ↑ 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>Szofoszbuvir ↔ 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>A Harvoni, illetve az atazanavir (ritonavirral felerősített) adagjának módosítása nem szükséges.</p> <p>A tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir kombinációt illetően lásd alább.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ritonavirral felerősített atazanavir (100 mg/300 mg napi egyszer) + emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer)^{c, d} / szofoszbuvír (400 mg napi egyszer)^{c, d}</p> <p>Együtt bevéve^f</p>	<p>Atazanavir ↔ 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>Ritonavir ↔ 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>Emtricitabin ↔ 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>Tenofovir ↑ 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>Ledipaszvír ↑ 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>Szofoszbuvír ↔ 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>Atazanavir/ritonavirral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt adva a Harvoni megnövelte a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p> <p>Az atazanavir koncentrációja szintén megemelkedik, a bilirubinszint emelkedésének, illetve az icterus kialakulásának kockázatát vonva maga után. Ez a kockázat még nagyobb, ha a ribavirint a HCV-kezelés részeként alkalmazzák.</p>
<p>Ritonavirral felerősített darunavir (800 mg/ 100 mg napi egyszer)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer)^d</p>	<p>Darunavir ↔ 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>Ledipaszvír ↑ 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>A Harvoni, illetve a darunavir (ritonavirral felerősített) adagjának módosítása nem szükséges.</p> <p>A tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir kombinációt illetően lásd alább.</p>
<p>Ritonavirral felerősített darunavir (800 mg/ 100 mg napi egyszer)/ szofoszbuvír (400 mg napi egyszer)</p>	<p>Darunavir ↔ 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>Szofoszbuvír ↑ 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>	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<p>Ritonavirral felerősített darunavir (100 mg/800 mg napi egyszer) + emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer)^c/ szofoszbuvír (400 mg napi egyszer)^{c, d}</p> <p>Együtt bevéve^f</p>	<p>Darunavir ↔ 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>Ritonavir ↔ 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>Emtricitabin ↔ 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>Tenofovir ↑ 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>Ledipaszvír ↔ 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>Szofoszbuvír ↓ 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>Tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazott darunavirral/ritonavirral együtt adva a Harvoni megnövelte a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Ritonavirral felerősített lopinavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát</p>	<p>Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipaszvír ↔ Szofoszbuvír ↔ GS-331007</p>	<p>Tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazott lopinavirral/ritonavirral együtt adva a Harvoni várhatóan megnöveli a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásmövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Ritonavirral felerősített tipranavir</p>	<p>Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Ledipaszvír ↓ Szofoszbuvír ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp-indukció)</p>	<p>A Harvoni és a tipranavir (ritonavirral felerősített) egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipaszvír koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ GÁTLÓK		
Raltegravir (400 mg napi kétszer)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipaszvír ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	A Harvoni, illetve a raltegravir adagjának módosítása nem szükséges.
Raltegravir (400 mg napi kétszer)/ szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Szofoszbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
Elvitegravir/ kobicisztát/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (150 mg/150 mg/200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer) ^e / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^e	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Megfigyelt:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicisztát ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipaszvír ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Szofoszbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) 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)	Elvitegravir/ kobicisztát/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt adva a Harvoni várhatóan növeli a tenofovir koncentrációját. A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásnövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták. Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Dolutegravir	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	Az adag módosítása nem szükséges.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Harvoni és a közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HMG Co-A REDUKTÁZ INHIBITOROK		
Rozuvasztatin ^g	↑ Rozuvasztatin (Az OATP és BCRP gyógyszer-transzporterek gátlása)	A Harvoni és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a rozuvasztatin koncentrációját (az AUC többszöröse emelkedik), ami myopathia fokozott kockázatával jár, a rhabdomyolysist is beleértve. A Harvoni és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Pravasztatin ^g	↑ Pravasztatin	A Harvoni és a pravasztatin egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a pravasztatin koncentrációját, ami myopathia fokozott kockázatával jár. Ezen betegek esetében klinikai és biokémiai ellenőrzés ajánlott, és az adag módosítására lehet szükség (lásd 4.4 pont).
Egyéb sztatinok	<i>Várt:</i> ↑ Sztatinok	Az egyéb HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal nem zárható ki az interakciók. Harvoni-val történő együttes alkalmazás esetén megfontolandó a sztatinok adagjának csökkentése, valamint a szükséges a sztatin okozta mellékhatások gondos ellenőrzése (lásd 4.4 pont).
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK		
Metadon	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Ledipasvir	A Harvoni, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Metadon (Metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])/ szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^d	<p>R-metadon ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p>S-metadon ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p>Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)</p>	
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin ^g	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	A Harvoni, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges az egyidejű adagolás megkezdésekor. Ezt követően indokolt lehet a szoros monitorozás és a ciklosporin dózisének esetleges módosítása.
Ciklosporin (600 mg egyszeri adag)/ szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^h	<p>Ciklosporin ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)</p> <p>Szofoszbuvir ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)</p>	
Takrolimusz	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Ledipasvir	A Harvoni, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges az egyidejű adagolás megkezdésekor. Ezt követően indokolt lehet a szoros monitorozás és a takrolimusz dózisének esetleges módosítása.
Takrolimusz (5 mg-os egyszeri adag)/ szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) ^h	<p>Takrolimusz ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)</p> <p>Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)</p>	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Norgesztimát / etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilösztadiol 0,025 mg)/ ledipaszvír (90 mg napi egyszer) ^d	Norelgesztromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgesztrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilösztadiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Nem szükséges az orális fogamzásgátlók adagjának módosítása.
Norgesztimát / etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilösztadiol 0,025 mg)/ szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^d	Norelgesztromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgesztrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilösztadiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a Az önmagukban vagy kombinációban alkalmazott vizsgálati gyógyszerek mellett egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90%-os CI). Nincs hatás = 1,00.

b Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték.

c Harvoni formájában alkalmazva.

d A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143%.

e Ezek azonos gyógyszer csoportba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló interakciókra lehet számítani.

f Az atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát és a Harvoni váltakozó (12 órás különbséggel) alkalmazása hasonló eredményeket adott.

g Ezt a vizsgálatot két másik, közvetlenül ható antivirális szer jelenlétében végezték.

h Biológiai egyenértékűség/egyenértékűség határa 80-125%.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Amennyiben a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, rendkívül ügyelni kell a terhesség megelőzésére a nőbetegeknél, illetve a férfibetegek nőpartnereinél. A ribavirinnek kitett összes állatfaj esetében jelentős teratogén és/vagy embriocid hatást igazoltak. Fogamzóképes korban lévő nőknek vagy férfi partnereiknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, illetve a kezelés végét követően, a ribavirin alkalmazási előírásában javasolt időtartamig. További információért lásd a ribavirin alkalmazási előírását.

Terhesség

A ledipaszvír, a szofoszbuvir vagy a Harvoni terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok, illetve korlátozott mennyiségű adat (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Ledipasvir vagy szofoszbuvir esetében patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg a magzati fejlődésre gyakorolt jelentős hatásokat. Ugyanakkor patkányoknál nem lehetett teljes mértékben megbecsülni a szofoszbuvir esetében az ajánlott klinikai adag melletti humán expozícióhoz viszonyított expozíciós tűrőhatárt (lásd 5.3 pont).

A Harvoni alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ledipasvir vagy a szofoszbuvir és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a ledipasvir és a szofoszbuvir metabolitjainak anyatejbe való kiválasztódását mutatták (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a Harvoni alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Harvoni termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazoltak a ledipasvirre és a szofoszbuvirre vonatkozó káros hatást a termékenység tekintetében.

Amennyiben a ribavirint Harvoni-val együtt alkalmazzák, a ribavirin terhesség és szoptatás alatti alkalmazására vonatkozó ellenjavallatok vonatkoznak a betegre (lásd még a ribavirin alkalmazási előírását).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Harvoni (önmagában vagy ribavirinnel kombinációban alkalmazva) nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a betegek figyelmét fel kell arra hívni, hogy a ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval kezelt betegeknél gyakrabban fordult elő fáradtság, mint a placebóval kezeltéknél.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A felnőttekre vonatkozó biztonságossági profil összefoglalása

A Harvoni biztonságossági értékelése főleg összesített, nem kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatokon alapult 1952 betegnél, akik 8, 12 vagy 24 hétig kaptak Harvoni-t (köztük 872 olyan beteg, akik Harvoni-t ribavirinnel kombinálva kaptak).

Azon betegek hányada, akik mellékhatás miatt véglegesen megszakították a kezelést, a 8, 12, illetve 24 héten át ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval kezelt betegek között sorrendben 0%, < 1%, illetve 1%, míg a 8, 12, illetve 24 héten át ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek között sorrendben < 1%, 0%, illetve 2% volt.

Klinikai vizsgálatokban a fáradtság és a fejfájás gyakoribb volt a ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél. A ledipasvir/szofoszbuvir és ribavirin együttes vizsgálatok a ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs terápiára jelentkezett leggyakoribb gyógyszer mellékhatások megfeleltek a ribavirin ismert biztonságossági profiljának, anélkül, hogy a várt gyógyszer mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága növekedett volna.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alkalmazott Harvoni-kezelés során az alábbi gyógyszer mellékhatásokat észlelték (7. táblázat). A mellékhatások az alábbiakban kerültek felsorolásra szervrendszerek és gyakoriság szerint. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), illetve nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

7. táblázat: A Harvoni-terápia során jelentkező mellékhatások

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Fejfájás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	Bőrkiütés
Nem ismert	Angiooedema
<i>Általános tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Fáradtság

Dekompenzált cirrrosisban szenvedő és/vagy májtranszplantációra váró vagy májtranszplantáción átesett felnőttek

A 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelés biztonságossági profilját két nyílt elrendezésű vizsgálatban (SOLAR-1 és SOLAR-2) értékelték dekompenzált májbetegségben és/vagy májtranszplantáción átesett felnőtteknél. Nem tapasztaltak új mellékhatást a ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelésben részesülő, dekompenzált cirrrosisban és/vagy májtranszplantáción átesett betegeknek. Bár ebben a vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordult elő mellékhatás, beleértve a súlyos mellékhatásokat is, mint a dekompenzált betegek és/vagy májtranszplantáción átesett betegek kizárásával végzett más vizsgálatokban, a megfigyelt mellékhatások az előrehaladott májbetegség és/vagy májtranszplantáció várható klinikai következményei voltak, vagy megfeleltek a ribavirin ismert biztonságossági profiljának (lásd a vizsgálat részleteit az 5.1 pontban).

A ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek 39%-ánál figyelték meg a hemoglobin szintjének 10 g/dl alá és 13%-ánál 8,5 g/dl alá történő csökkenését. A ribavirin-kezelést a betegek 15%-ánál abbahagyták.

A májátültetésen átesett betegek 7%-ánál módosították az immunosuppresszív szereket.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A ledipasvir/szofoszbuvirt 12 héten át adagolták 18, 1-es genotípusú CHC-vel fertőzött és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek egy nyílt vizsgálatban (0154-es számú vizsgálat). Ebben a korlátozott klinikai biztonságossági adatkészletben a mellékhatások aránya nem emelkedett meg egyértelműen a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek várhatóhoz képest.

A Harvoni biztonságosságát egy 12 hetes, nem kontrollós, 95, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő alannyal végzett vizsgálatban (4063-as számú vizsgálat) értékelték. Ebben az elrendezésben a szofoszbuvir GS-331007 metabolitjának expozíciója 20-szorosra emelkedett, meghaladva azokat a szinteket, ahol a preklinikai vizsgálatokban mellékhatásokat tapasztaltak. Ebben a korlátozott klinikai biztonságossági adatkészletben a mellékhatások és a halálesetek aránya nem emelkedett meg egyértelműen az ESRD-ben szenvedő betegeknek várhatóhoz képest.

Gyermekek és serdülők

A Harvoni biztonságosságát és hatásosságát 3 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél egy olyan, II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatból (a 1116-os számú vizsgálatból) származó adatokra alapozzák, amelybe 226 olyan beteget választottak be, akik 12 vagy 24 héten át ledipasvir/szofoszbuvir-kezelést vagy 24 héten át ribavirinnel együtt alkalmazott

ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelést kaptak. Az észlelt mellékhatások megfeleltek a ledipaszwir/szofoszbuvir felnőttek részvételével végzett klinikai vizsgálataiban tapasztaltaknak (lásd 7. táblázat).

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Szívritmuszavarok

Súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a Harvoni-t amiodaronnal és/vagy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel kapta a beteg (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg): Stevens–Johnson-szindróma.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A legnagyobb dokumentált adag a ledipaszwir esetében naponta kétszer 120 mg volt 10 napon keresztül, a szofoszbuvir esetében pedig 1200 mg-os egyszeri adag. Ezekben az egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg kellemetlen hatást ezeknél a dózisszinteknél, míg a mellékhatások hasonló gyakorisággal és súlyossággal fordultak elő, mint a placebóval kezelt csoportokban. A nagyobb adagok hatásai nem ismeretesek.

A Harvoni túladagolásának nincsen specifikus ellenszere. Ha túladagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket. A Harvoni túladagolásának kezelése általános, tüneti intézkedésekből áll, beleértve az élettani paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Hemodialízis valószínűleg nem eredményezi a ledipaszwir jelentős mértékű eltávolítását, mert az nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez. Hemodialízissel a szofoszbuvir elsődleges keringő metabolitja, a GS-331007 hatékonyan eltávolítható, az extrakciós arányszám 53%.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül vírusra ható szerek, ATC kód: J05AP51

Hatásmechanizmus

A ledipaszwir egy HCV inhibitor, ami az RNS-replikációban és a HCV virion összeépülésében egyaránt nélkülözhetetlen HCV NS5A protein ellen irányul. A ledipaszwir általi NS5A gátlás biokémiai igazolása jelenleg nem lehetséges, ugyanis az NS5A-nak nincsen enzimatis funkciója. Az *in vitro* rezisztenciaszelekciós és keresztrezisztencia vizsgálatok azt mutatják, hogy a ledipaszwir hatásmechanizmusának támadáspontja az NS5A.

A szofoszbuvir a vírus replikációjához elengedhetetlen HCV NS5B RNS-függő RNS-polimerázának pangenotípusos inhibitora. A szofoszbuvir egy nukleotid *prodrug*, amely intracelluláris metabolizmuson megy keresztül. Ennek során farmakológiailag aktív uridin-analóg-trifoszfát (GS-461203) képződik, amelyet az NS5B-polimeráza képes a HCV RNS-be beépíteni, és ezután

láncterminátorként viselkedik. A GS-461203 (a szofoszbuvir aktív metabolitja) nem gátolja a humán DNS- és RNS-polimerázokat sem, és a mitokondriális RNS-polimerázokat sem.

Antivirális hatás

A klinikai izolátumokból származó, NS5A és NS5B szekvenciákat kódoló teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok ellen a ledipaszvir és szofoszbuvir EC₅₀-értékei a 8. táblázatban szerepelnek. A 40%-os humán szérum jelenléte nem volt hatással a szofoszbuvir anti-HCV aktivitására, viszont 12-szeres csökkenést okozott a ledipaszvir anti-HCV aktivitásában az 1a genotípusú HCV replikonokkal szemben.

8. táblázat: A ledipaszvir és szofoszbuvir kiméra replikonok elleni hatása

Replikonok genotípusa	Ledipaszvir aktivitása (EC ₅₀ , nM)		Szofoszbuvir aktivitása (EC ₅₀ , nM)	
	Stabil replikonok	NS5A tranziens replikonok Medián (tartomány) ^a	Stabil replikonok	NS5B tranziens replikonok Medián (tartomány) ^a
1a genotípus	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
1b genotípus	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
2a genotípus	21-249	-	50	29 (14-81)
2b genotípus	16-530 ^b	-	15 ^b	-
3a genotípus	168	-	50	81 (24-181)
4a genotípus	0,39	-	40	-
4d genotípus	0,60	-	-	-
5a genotípus	0,15 ^b	-	15 ^b	-
6a genotípus	1,1 ^b	-	14 ^b	-
6e genotípus	264 ^b	-	-	-

a Betegizolátumokból származó, NS5A-t vagy NS5B-t hordozó tranziens replikonok.

b A 2b, 5a, 6a és 6e genotípusokból származó NS5A géneket hordozó kiméra replikonokat a ledipaszvir vizsgálatához használták, míg a 2b, 5a vagy 6a genotípusokból származó NS5B géneket hordozó kiméra replikonokat a szofoszbuvir vizsgálatához használták.

Rezisztencia

Sejtkultúrában

A ledipaszviral szemben csökkent érzékenységű HCV replikonokat szelektáltak sejtkultúrában az 1a és 1b genotípusokra. A ledipaszviral szembeni csökkent érzékenység mind az 1a, mind az 1b genotípus esetében az NS5B primer Y93H szubsztitúciójával függött össze. Ezenkívül az 1a genotípusú replikonokban Q30E szubsztitúció alakult ki. Az NS5A rezisztenciával társuló variánsok (*resistance-associated variants*, RAV-ok) szubsztitúció irányított mutagenézise azt mutatta, hogy a ledipaszviral érzékenységben > 100 és ≤ 1000-szeres változást okozó szubsztitúciók az 1a genotípus esetében a Q30H/R, L31I/M/V, P32L és Y93T, az 1b genotípus esetében pedig a P58D és Y93S; a > 1000-szeres változást okozó szubsztitúciók az 1a genotípus esetében az M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S, az 1b genotípus esetében pedig az A92K és Y93H.

A szofoszbuviral szemben csökkent érzékenységű HCV replikonokat szelektáltak sejtkultúrában, többféle genotípusra, köztük az 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a és 6a genotípusokra. A szofoszbuviral szembeni csökkent érzékenység mindegyik vizsgált replikon genotípus esetében az NS5B primer S282T szubsztitúciójával függött össze. Az S282T szubsztitúció irányított mutagenézise a 8 genotípusból származó replikonok esetében a szofoszbuviral szembeni érzékenység 2-18-szoros csökkenését eredményezte, és 89-99%-kal csökkentette a vírusreplikációs kapacitást a megfelelő vad típushoz viszonyítva.

Klinikai vizsgálatokban – felnőttek – 1-es genotípus

A III. fázisú vizsgálatok során ledipaszviral/szofoszbuviral-kezelésben részesült betegek adatait tartalmazó összevont elemzésben (ION-3, ION-1 és ION-2) 37 beteg (29 1a genotípusú és 8 1b genotípusú) volt alkalmas rezisztenciaelemzésre virológiai válasz hiánya vagy a vizsgálati készítmény alkalmazásának idő előtti felfüggesztése, valamint 1000 NE/ml-t meghaladó

HCV RNS-érték miatt. A kiindulás utáni NS5A-ra és NS5B-re vonatkozó mélyszekvenálási adatok (a módszer küszöbértéke 1% volt) az NS5A esetében 37-ből 37, az NS5B esetében pedig 37-ből 36 betegnél voltak elérhetőek.

NS5A rezisztenciával társuló variánsokat figyeltek meg 37-ből 29 (29-ből 22 1a genotípusú és 8-ből 7 1b genotípusú), olyan betegtől származó kiindulás utáni izolátumokban, akik nem értek el tartós virológiai választ (*sustained virologic response*, SVR). A rezisztenciavizsgálatra alkalmas, 1a genotípusú vírussal fertőzött 29 beteg közül 22 (76%) betegnél állt fenn egy vagy több NS5A RAV a K24, M28, Q30, L31, S38 és Y93 pozíciókban a válasz hiányának megállapításakor, míg a 29-ből a többi 7 betegnél nem észleltek NS5A RAV-okat a válasz hiányának megállapításakor. A leggyakoribb variánsok a Q30R, Y93H és L31M voltak. A rezisztenciavizsgálatra alkalmas, 1b genotípusú vírussal fertőzött 8 beteg közül 7 (88%) betegnél állt fenn egy vagy több NS5A RAV az L31 és Y93 pozícióban a válasz hiányának megállapításakor, míg a 8-ből 1 betegnél nem voltak NS5A RAV-ok a válasz hiányának megállapításakor. A leggyakoribb variáns a Y93H volt. A válasz hiányának megállapításakor NS5A RAV-ot nem hordozó 8 beteg közül 7 beteg kapott 8 hetes (n = 3 ledipaszwir/szofoszbuvir; n = 4 ledipaszwir/szofoszbuvir + ribavirin) kezelést, 1 beteg pedig 12 héten át kapott ledipaszwir/szofoszbuvirt. Fenotípus-elemzésekben a válasz hiányának megállapításakor NS5A RAV-okat hordozó betegektől származó, a vizsgálat megkezdése utáni izolátumok a 20-szorostól legalább 243-szorosig (a legmagasabb vizsgált adag) csökkent érzékenységet mutattak a ledipaszwirral szemben. A Y93H szubsztitúció irányított mutagenézise az 1a és az 1b genotípusban egyaránt, a Q30R és L31M szubsztitúció pedig az 1a genotípusban eredményezte a ledipaszwirral szembeni érzékenység nagyfokú csökkenését (544-szeres és 1677-szeres közötti változás az EC₅₀-ben).

Transzplantáció után lévő kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél vagy transzplantáció előtt álló vagy transzplantált dekompenzált májbetegségben szenvedőknél (SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálat) relapszus esetén egy vagy több NS5A RAV-ot detektáltak az alábbiak közül: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D és Y93H/C 12/14 1a genotípusban és L31M, Y93H/N 6/6 1b genotípusban.

E237G NS5B szubsztitúció volt jelen 3 betegnél (1 esetben 1b genotípus és 2 alanyánál 1a genotípus) III. fázisú vizsgálatokban (ION-3, ION-1 és ION-2) és 3 1a genotípusú résztvevőnél a SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálatban a relapszus idején. Az E237G szubsztitúció esetén a szofoszbuvir-érzékenység 1,3-szeres csökkenést mutatott 1a genotípus esetén replikon-vizsgálatban. E szubsztitúció klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

A III. fázisú vizsgálatokban a virológiai választ nem mutató betegektől származó izolátumok egyikében sem mutatták ki az NS5B-ben a szofoszbuvir-rezisztenciával társuló S282T szubsztitúciót. Ugyanakkor egy II. fázisú vizsgálatban (LONESTAR) egy betegnél a ledipaszwir/szofoszbuvirral végzett 8 hetes kezelés után a válasz hiányának megállapításakor kimutattak az L31M, Y93H és Q30L típusú NS5A szubsztitúciókkal kombinált NS5B S282T szubsztitúciót. Ezt a beteget azután újabb kezelésben részesítették a ledipaszwir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációval 24 héten át, és a kezelést követően sikerült SVR-t elérni.

A SIRIUS vizsgálatban (lásd a „Klinikai hatásosság és biztonságosság” részt az alábbiakban) 5, 1-es genotípusú vírussal fertőzött betegnél alakult ki relapszus a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelés után. Az 5-ből 5 beteg esetében észleltek NS5A RAV-okat a relapszus során (az 1a genotípus esetében: Q30R/H + L31M/V [n = 1] és Q30R [n = 1]; az 1b genotípus esetében: Y93H [n = 3]).

Klinikai vizsgálatokban – felnőttek – 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus

NS5A RAV-ok: 2-es genotípusú vírussal fertőzött betegeknél nem tapasztaltak relapszust a klinikai vizsgálatban, ezért a válasz hiányának megállapítása időpontjában az NS5A RAV-ok tekintetében nem áll rendelkezésre adat.

A 3-as genotípusú vírussal fertőzött és a virológiai válasz hiányát mutató betegeknél NS5A RAV-ok kialakulását (ideértve a kiinduláskor jelen lévő RAV-ok dúsulását is) jellemzően nem észlelték a válasz hiányának megállapítása időpontjában (n = 17).

A 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú vírussal történt fertőzés tekintetében csak kis számú beteget értékelték (összesen 5, választ nem mutató beteg). Y93C típusú NS5A szubsztitúció 1 beteg HCV-jében történt (4-es genotípus), míg a kiinduláskor észlelt NS5A RAV-okat a válasz hiányának megállapítása időpontjában minden betegnél észlelték. A SOLAR-2 vizsgálatban egy 4d genotípusú résztvevőnél alakult ki E237G NS5B szubsztitúció a relapszus idején. E szubsztitúció klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

NS5B RAV-ok: S282T típusú NS5B szubsztitúció a 3-as genotípusú vírussal fertőzött, választ nem mutató 17 beteg közül 1-nél, a 4-es genotípusú vírussal fertőzött, választ nem mutató 3 beteg közül 1-nél, az 5-ös genotípusú vírussal fertőzött, választ nem mutató 1 beteg közül 1-nél, és a 6-os genotípusú vírussal fertőzött, választ nem mutató 1 beteg közül 1-nél jelentkezett.

A kiindulási rezisztenciával társuló HCV variánsok hatása a kezelés kimenetelére

Felnőttek – 1-es genotípus

Elemzéseket végeztek az eleve fennálló kiindulási NS5A RAV-ok és a kezelés kimenetele közötti kapcsolat feltárására. A III. fázisú vizsgálatok összesített elemzésében a betegek 16%-ánál álltak fenn a vizsgálat megkezdésekor NS5A RAV-ok, amelyeket az altípustól függetlenül populációs vagy mélyszekvenálással azonosítottak. A III. fázisú vizsgálatokban relapszust tapasztaló betegek esetében a kiindulási NS5A RAV-ok felülreprezentáltak voltak (lásd „Klinikai hatásosság és biztonságosság”).

A (ribavirin nélküli) ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval végzett, 12 hetes kezelés után, a kezelésben korábban már részesült (ION-2 vizsgálat 1. kar) 4 olyan beteg közül, akiknél a ledipasvir-érzékenységben ≤ 100 -szoros változást okozó kiindulási NS5A RAV-ok voltak jelen, mind a 4 beteg SVR-t ért el. Ugyanezen a kezelési karon a > 100 -szoros változást okozó kiindulási NS5A RAV-okkal rendelkező betegeknél 13 beteg közül 4-nél (31%), míg a semmilyen kiindulási RAV-val nem rendelkező vagy ≤ 100 -szoros változást okozó RAV-okkal rendelkező 95 beteg közül 3-nál (3%) alakult ki relapszus.

A 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés után, a kezelésben korábban már részesült, kompenzált cirrrosisban szenvedő betegek közül (SIRIUS, n = 77) mind a 8 olyan beteg, akinél a ledipasvir-érzékenységben > 100 -szoros változást okozó kiindulási NS5A RAV-ok voltak jelen, SVR12-t ért el.

A kompenzált májbetegségben szenvedő, májtranszplantáción átesett betegekkel végzett, 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés után (SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálat) azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor NS5A RAV-ok voltak jelen (n = 23) egyiknél sem alakult ki relapszus. A dekompenzált májbetegségben szenvedő betegekkel (májtranszplantáció státuszától függetlenül) végzett, 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés után 16 olyan beteg közül, akiknél a ledipasvir-érzékenységben > 100 -szoros rezisztenciát okozó kiindulási NS5A RAV-ok voltak jelen, 4 betegnél alakult ki relapszus (25%), ugyanakkor a semmilyen kiindulási NS5A RAV-val nem rendelkező vagy a ledipasvir-érzékenységben ≤ 100 -szoros változást okozó RAV-okkal rendelkező 120 beteg közül 7-nél alakult ki relapszus (6%).

A > 100 -szoros változást okozó, és a betegeknél megfigyelt NS5A RAV-ok csoportja a következő szubsztitúciók voltak az 1a genotípusban (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C), illetve az 1b genotípusban (Y93H). A mélyszekvenálással észlelt kiindulási NS5A RAV-ok aránya a nagyon alacsonytól (a teszt határértéke = 1%) a magasig változott (a plazmapopuláció nagy része).

A III. fázisú vizsgálatok során egyetlen betegnél sem mutatták ki a kiindulási NS5B-szekvenciában a szofoszbuvir-rezisztenciával társuló S282T szubsztitúciót populációs vagy mélyszekvenálással. Az NS5B nukleozid inhibitorokkal szembeni rezisztenciával társuló kiindulási variánsokkal rendelkező mind a 24 betegnél (n = 20 betegnél L159F+C316N; n = 1 betegnél L159F; és n = 3 betegnél N142T) sikerült SVR-t elérni.

Felnőttek – 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus

A vizsgálatok korlátozott esetszáma miatt a kiindulási NS5A RAV-ok kezelés kimenetelére kifejtett hatását 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú CHC-vel fertőzött betegek esetében nem értékelték teljes körűen. A kiindulási NS5A RAV-ok jelenléte, illetve hiánya szerint nem észleltek jelentős különbségeket az eredményekben.

Gyermekek és serdülők

A kezelés előtti NS5A és/vagy NS5B RAV-ok jelenléte nem befolyásolta a kezelési kimenetelt, mivel az összes olyan beteg, akinél kezelés előtti RAV-ok voltak jelen, elérte az SVR12-t és SVR24-et. Egy nyolcéves betegnél, aki 1a genotípusú HCV-vel fertőződött meg, és aki nem érte el az SVR12-t, nem volt NS5A vagy NS5B nukleozid inhibitor RAV jelen a kiinduláskor; a relapszus idején kialakuló NS5A RAV Y93H volt jelen.

Keresztrezisztencia

A ledipasvir teljes mértékben aktív volt az NS5B-ben kialakult, szofoszbuvir-rezisztenciával társuló S282T szubsztitúcióval szemben, míg az NS5A-ban bekövetkezett, ledipasvir-rezisztenciával társuló összes szubsztitúció teljes mértékben érzékeny volt szofoszbuvirra. A szofoszbuvir és a ledipasvir egyaránt teljes mértékben aktív volt a más hatásmechanizmussal rendelkező, közvetlen hatású vírusellenes szerekkel, úgymint az NS5B nem nukleozid típusú inhibitoraival és NS3 proteáz inhibitorokkal szembeni rezisztenciát eredményező szubsztitúciókkal szemben is. A ledipasvirrel szembeni rezisztenciát okozó NS5A szubsztitúciók csökkenthetik más NS5A inhibitorok antivirális aktivitását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A ledipasvir [LDV]/szofoszbuvir [SOF] hatásosságát három nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat során értékelték, amelyekből összesen 1950, 1-es genotípusú hepatitis C vírus által okozott CHC-ben szenvedő betegről állnak rendelkezésre adatok. A három III. fázisú vizsgálat közé egy nem cirrhoticus, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálat (ION-3); egy cirrhoticus és nem cirrhoticus, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálat (ION-1); valamint egy olyan cirrhoticus és cirrhosisban nem szenvedő betegekkel végzett vizsgálat (ION-2) tartozott, akiknél sikertelen volt a korábbi, interferon alapú terápia, a HCV proteáz inhibitorot tartalmazó terápiákat is beleértve. Ezekben a vizsgálatokban a betegeknek kompenzált májbetegségük volt. Mind a három III. fázisú vizsgálat során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir hatásosságát értékelték.

A kezelés időtartama mindegyik vizsgálat esetében állandó volt. A klinikai vizsgálatok során a szérumban HCV RNS-szintjét a High Pure Systemhez való COBAS TaqMan HCV módszerrel (2.0-ás változat) mérték. A vizsgálat alsó méréshatára (*lower limit of quantification*, LLOQ) 25 NE/ml volt. A HCV gyógyulási arány meghatározásához alkalmazott elsődleges végpont az SVR volt, amely a meghatározás szerint az LLOQ alatti HCV RNS-szintet jelentett a kezelés befejezése után 12 héttel vizsgálva.

Korábban kezelésben nem részesült felnőttek, cirrhosis nélkül – ION-3 (0108-as vizsgálat) – 1-es genotípus

Az ION-3 során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvirral végzett 8 hetes kezelést, valamint a ledipasvir/szofoszbuvirral végzett 12 hetes kezelést értékelték korábban kezelésben nem részesült, 1-es genotípusú vírus által okozott CHC-fertőzésben szenvedő, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetében. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a három kezelési csoport egyikébe, és a HCV genotípusa (1a, illetve 1b) alapján rétegezték.

9. táblázat: Az ION-3 vizsgálat kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 8 hét (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 216)	LDV/SOF 12 hét (n = 216)	ÖSSZESEN (n = 647)
Kor (év): medián (tartomány)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Nem: Férfi	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Fehér bőrű	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
1a genotípus	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
IL28CC genotípus	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>FibroTest próbával meghatározott Metavir-pontszám^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)
Nem értelmezhető	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a A 8 hetes LDV/SOF kezelési karon egy betegnél nem igazoltak 1-es genotípus altípust.

b A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint ültetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

10. táblázat: Válaszarányok az ION-3 vizsgálatban

	LDV/SOF 8 hét (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 216)	LDV/SOF 12 hét (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>			
Virologiai válasz hiánya a kezelés során	0/215	0/216	0/216
Relapszus ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Egyéb ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotípus</i>			
1a genotípus	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
1b genotípus	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

A ribavirin nélkül alkalmazott 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés nem volt kevésbé előnyös, mint a ribavirinnel együtt alkalmazott 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés (kezelési különbség: 0,9%; 95%-os konfidencia-intervallum -3,9%–5,7%), illetve a 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés (kezelési különbség: -2,3%; 97,5%-os konfidenciaintervallum: -7,2–3,6%). A 6 millió NE/ml alatti kiindulási HCV RNS értékkel rendelkező betegek között az SVR 97% (119/123) volt 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés és 96% (126/131) 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés esetén.

11. táblázat: Relapszus-arányok az ION-3 vizsgálatban a virológiai válasz hiányát mutató betegcsoportban, a kiindulási jellemzők szerint lebontva*

	LDV/SOF 8 hét (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 210)	LDV/SOF 12 hét (n = 211)
<i>Nem</i>			
Férfi	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Nő	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 genotípus</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Nem CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Kiindulási HCV RNS^a</i>			
HCV RNS < 6 millió NE/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNS ≥ 6 millió NE/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Kizárták azokat a betegeket, akik a követés során lemorzsolódtak vagy visszavonták a bekegyezését.

a A HCV RNS értékeket a Roche TaqMan próbával határozták meg; az egyes betegek HCV RNS értéke vizitről vizitre változhat.

Korábban kezelésben nem részesült felnőttek cirrhosisal vagy anélkül – ION-1 (0102-es vizsgálat) – 1-es genotípus

Az ION-1 egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelést értékelték 865, korábban kezelésben nem részesült, 1-es genotípusú hepatitis C vírus által okozott CHC-ben szenvedő betegek, köztük cirrhosisos betegek esetében (1:1:1:1 arányban randomizált). A randomizáció során rétegzést végeztek a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya, valamint a HCV genotípusa (1a, illetve 1b) alapján.

12. táblázat: Az ION-1 vizsgálat demográfiai és kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 12 hét (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 hét (n = 217)	LDV/SOF 24 hét (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 hét (n = 217)	ÖSSZESE N (n = 865)
Kor (év): medián (tartomány)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Nem: Férfi	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Fehér bőrű	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
1a genotípus ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC genotípus	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>FibroTest próbával meghatározott Metavir-pontszám^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)
Nem értelmezhető	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a A 12 hetes LDV/SOF kezelési karon két, a 12 hetes LDV/SOF + RBV kezelési karon egy, a 24 hetes LDV/SOF kezelési karon két, és a 24 hetes LDV/SOF+RBV kezelési karon két beteg esetében nem igazoltak 1-es genotípus altípust.

b A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint ültetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

13. táblázat: Válaszarányok az ION-1 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 217)	LDV/SOF 24 hét (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>				
Virologiai válasz hiánya a kezelés során	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Relapszus ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Egyéb ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>SVR-arányok a kiválasztott alcsoportokban</i>				
<i>Genotípus</i>				
1a genotípus	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
1b genotípus	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Cirrhosis^d</i>				
Nem	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Igen	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a Egy beteget kizártak a 12 hetes LDV/SOF kezelési karról, és egy másik beteget a 24 hetes LDV/SOF+RBV karról, mivel mindkét beteg 4-es genotípusú vírus által okozott CHC-fertőzésben szenvedett.

b A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

c Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

d A hiányzó cirrhosis-státuszú betegeket ebből az alcsoportelemzésből kizárták.

Korábban már kezelt felnőttek cirrhosisal vagy anélkül – ION-2 (0109-es vizsgálat) – 1-es genotípus

Az ION-2 egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott 12 vagy 24 hetes ledipaszir/szofoszbuvir-kezelést értékelték (1:1:1:1 arányban randomizált), cirrhoticus vagy nem cirrhoticus, 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek esetében, akiknél sikertelen volt a korábbi, interferon alapú terápia, a HCV proteáz inhibitor tartalmú terápiákat is beleértve. A randomizáció során rétegzést végeztek a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya, a HCV genotípusa (1a, illetve 1b), valamint a korábbi HCV-terápiára adott válasz (relapszus/áttörés, illetve nincs válasz) alapján.

14. táblázat: Az ION-2 vizsgálat demográfiai és kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 hét (n = 111)	ÖSSZESEN (n = 440)
Kor (év): medián (tartomány)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Nem: Férfi	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Fehér bőrű	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
1a genotípus	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Korábbi HCV-kezelés</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV proteáz inhibitor + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
IL28CC genotípus	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>FibroTest próbával meghatározott Metavir-pontszám^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)
Nem értelmezhető	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a A 24 hetes LDV/SOF kezelési karon egy betegnél, és a 24 hetes LDV/SOF+RBV kezelési karon egy betegnél sikertelen volt a korábbi nem pegilált interferon alapú terápia.

b A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint ültetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

15. táblázat: Válaszarányok az ION-2 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>				
Virologiai válasz hiánya a kezelés során	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Relapszus ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Egyéb ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>SVR-arányok a kiválasztott alcsoportokban</i>				
<i>Genotípus</i>				
1a genotípus	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
1b genotípus	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Cirrhosis</i>				
Nem	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Igen ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Korábbi HCV-kezelés</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV proteáz inhibitor + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

c A hiányzó cirrhosis-státuszú betegeket kizárták ebből az alcsoportelemzésből.

d Metavir-pontszám=4 vagy Ishak-pontszám ≥ 5 a májbiopszia alapján, vagy a FibroTest pontszáma > 0,75 és (APRI) > 2.

A 16. táblázat mutatja be 12 hetes (ribavirinnel vagy anélkül végzett) kezelés relapszus-arányait a kiválasztott alcsoportokban (lásd az előző „A kiindulási rezisztenciával társuló HCV variánsok hatása a kezelés kimenetelére” című pontot is). A cirrhosisban nem szenvedő betegeknél csak kiindulási NS5A RAV-ok jelenléte és ribavirin nélküli ledipasvir/sofosbuvir-kezelés esetében fordult elő

relapszus. Cirrhoticus betegeknél mindkét terápia mellett, és kiindulási NS5A RAV-ok hiányában és jelenlétében is előfordult relapszus.

16. táblázat: Relapszus-arányok a kiválasztott alcsoportokban az ION-2 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 111)
Reszponderek száma a kezelés végén	108	111	109	110
<i>Cirrhosis</i>				
Nem	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Igen	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Kiindulási NS5A rezisztenciával társuló szubsztitúciók jelenléte^e</i>				
Nem	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Igen	24% (4/17) ^c	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a Ez a 4, nem cirrhoticus, relapszust mutató beteg mind kiindulási NS5A rezisztenciához társuló polimorfizmusokkal rendelkezett.

b A hiányzó cirrhosis-státuszú betegeket kizárták ebből az alcsoportelemzésből.

c Az elemzésbe (melyet mélyszekvenálással végeztek) bevontak NS5A rezisztenciához társuló polimorfizmusokat, amelyek > 2,5-szeres változást idéztek elő az EC₅₀ értékben (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T és Y93C/F/H/N/S az 1a genotípusú, és L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, valamint Y93C/H/N/S az 1b genotípusú HCV-fertőzés esetében).

d Ebből a 3 betegből 3-nak volt cirrhosisa.

e Ebből a 4 betegből egynek sem volt cirrhosisa.

f Egy betegnél, akinél a kezelés végére az LLOQ alatti vírusterhelést sikerült elérni, hiányzott a kiindulási NS5A-ra vonatkozó adat, ezért a beteget kizárták az elemzésből.

Korábban már kezelt, cirrhosisban szenvedő felnőttek – SIRIUS – 1-es genotípus

A SIRIUS vizsgálatban olyan, kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek vettek részt, akiknél a pegilált interferon (PEG-IFN) + ribavirin-kezelés először sikertelen volt, majd sikertelenül alkalmaztak egy (PEG-IFN) + ribavirin + NS3/4A proteáz inhibitor tartalmazó terápiát is. A cirrhosist biopszia, Fibrosan (> 12,5 kPa) vagy FibroTest > 0,75 és a > 2 GOT (ASAT) : vérlemezke-arány-index (APRI) alapján azonosították.

A (kettős vak, placebokontrollos) vizsgálat a 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir (ribavirin placebós) kezelés hatását értékelte a 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezeléssel szemben. A betegek az utóbbi kezelési karon az első 12 hétben placebót kaptak (a ledipasvir/szofoszbuvir és a ribavirin esetében), amelyet egy aktív vak terápia követett a második 12 hétben. A betegeket a HCV genotípusa (1a, illetve 1b), illetve a kezelés eredménye (elérték-e a HCV RNS-szint < LLOQ állapotot) alapján rétegezték.

A két kezelési csoport demográfiai és kiindulási jellemzői kiegyenlítették voltak. Az életkor mediánja 56 év (23–77 között); a betegek 74%-a férfi; 97%-a fehér volt; 63%-uknak volt 1a genotípusú HCV-fertőzése; 94%-uknak voltak nem CC IL28B alléljai (CT vagy TT).

A bevont 155 beteg közül egy hagyta abba a kezelést, mialatt placebót kapott. A megmaradt 154 beteg közül összesen 149 ért el az SVR12-t mindkét kezelési csoportban; 96% (74/77) a 12 hetes, ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-csoport betegei közül és 97% (75/77) a 24 hetes, ledipasvir/szofoszbuvir-csoport betegei közül. Mind az 5 beteg esetében, akik nem értek el SVR12-t, relapszus történt a kezelés végi reakció után (lásd a fenti „Rezisztencia” – „Klinikai vizsgálatokban” részt).

Korábban már kezelt felnőttek, akiknél a szofoszbuvir + ribavirin ± PEG-IFN sikertelen volt

A ledipasvir/szofoszbuvir hatásosságát két klinikai vizsgálat támasztotta alá olyan betegeknél, akiknél a szofoszbuvir + ribavirin ± PEG-IFN-kezelés sikertelen volt. Az 1118 számú vizsgálatban 44 olyan, 1-es genotípusú fertőzésben szenvedő, köztük 12, cirrhosisban szenvedő beteg, akiknél a szofoszbuvir + ribavirin ± PEG-IFN vagy szofoszbuvir + ribavirin-kezelés korábban sikertelen volt, 12 héten át részesültek ribavirinnel együtt alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésében. E betegeknél az SVR 100% (44/44) volt. Az ION-4 vizsgálatba HCV/HIV-1 vírussal egyidejűleg

fertőzött, 1-es genotípussal rendelkező 13, köztük 1, cirrrosisban szenvedő olyan beteget vontak be, akiknél a szofoszbuvir + ribavirin-kezelés sikertelen volt. E betegeknél az SVR 100% (13/13) volt a 12 héten át történő ledipaszbvir/szofoszbuvir-kezelés után.

Egyidejű HCV/HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek – ION-4

Az ION-4 vizsgálat egy nyílt elrendezésű, 1-es vagy 4-es genotípusú vírus által okozott CHC-ben szenvedő, és egyidejűleg HIV-1-gyel fertőzött, HCV-kezelésben nem részesült, és korábban már kezelt beteg, 12 hetes, ribavirin nélküli ledipaszbvir/szofoszbuvir-kezelés biztonságosságának és hatásosságának kiértékelésére végzett vizsgálat volt. A korábban már kezelt betegeknél korábban sikertelen volt a PEG-IFN + ribavirin ± valamely HCV proteázgátló inhibitorral vagy a szofoszbuvir + ribavirin ± PEG-IFN segítségével végzett kezelés. A betegek stabil, HIV-1 elleni antiretrovirális kezelésben részesültek, amely efavirenzzel, rilpivirinnel vagy raltegravirral együtt alkalmazott emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumaráttól állt.

Az életkor mediánja 52 év (26–72 között); a betegek 82%-a férfi; 61%-a fehér; 34%-a fekete volt; 75%-uknak volt 1a genotípusú HCV-fertőzése; 2%-uknak volt 4-es genotípusú fertőzése; 76%-uknak voltak nem CC IL28B alléljai (CT vagy TT); és 20%-uk szenvedett kompenzált cirrrosisban. A betegek 55%-a kapott már korábban kezelést.

17. táblázat: Válaszarányok az ION-4 vizsgálatban.

	LDV/SOF 12 hét (n = 335)
SVR	96% (321/335) ^a
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>	
Virologiai válasz hiánya a kezelés során	< 1% (2/335)
Relapszus ^b	3% (10/333)
Egyéb ^c	< 1% (2/335)
<i>SVR-arányok a kiválasztott alcsoportokban</i>	
Cirrrosisban szenvedő betegek	94% (63/67)
Cirrrosisban szenvedő korábban kezelt betegek	98% (46/47)

a 8, vizsgálatba bevont, 4-es genotípusú HCV-fertőzéssel rendelkező beteg közül mind a 8 SVR12-t ért el.

b A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

c Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

Egyidejű HCV/HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek – ERADICATE

Az ERADICATE egy nyílt elrendezésű, 1-es genotípusú vírus által okozott CHC-ben szenvedő és egyidejűleg HIV-vírussal fertőzött 50 beteg 12 hetes ledipaszbvir/szofoszbuvir-kezelésének kiértékelésére végzett vizsgálat volt. A betegek közül senki sem részesült korábban HCV elleni terápiában és nem volt cirrrosisuk, a betegek 26%-a (13/50) nem részesült korábban HIV elleni antiretrovirális kezelésben, és a betegek 74%-a (37/50) kapott egyidejűleg HIV elleni antiretrovirális kezelést. Az időközi elemzés időpontjában 40 beteg érte el a kezelés utáni 12. hetet, és az SVR12 98% (39/40) volt.

Májtranszplantációra váró és májtranszplantáción átesett betegek – SOLAR-1 és SOLAR-2

A SOLAR-1 és SOLAR-2 két, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, melynek során a 12 és 24 hetes ledipaszbvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelést értékelték olyan 1-es vagy 4-es genotípusú vírus által okozott HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akik májtranszplantáción estek át és/vagy akiknek dekompenzált májbetegségük van. A két vizsgálat elrendezése azonos volt. A betegeket a májtranszplantációs státusz és a májkárosodás súlyossága alapján hét csoport egyikébe sorolták be (lásd 18. táblázat). A > 12 CPT-pontszámú betegeket kizárták. Az egyes csoportokban a betegeket 1:1 arányban véletlenszerűen sorolták be a 12 vagy 24 hetes ledipaszbvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinált kezelésre.

A kezelési csoportok demográfiai és kiindulási jellemzői hasonlóak voltak. A 670 kezelt beteg medián életkora 59 év volt (tartomány: 21–81 év); a résztvevők 77%-a férfi volt, 91% fehér bőrű volt; az átlagos testtömegindex 28 kg/m² volt (tartomány: 18–49 kg/m²); 94% 1-es genotípusú, 6% 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedett; a betegek 78%-ánál a korábbi HCV-kezelés sikertelen volt. A dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek közül (transzplantációs státusztól függetlenül) 64% és 36% volt a CPT B és C stádium aránya a szűréskor, sorrendben, 24% esetén volt a kiindulási MELD (Model for End Stage Liver Disease) pontszám nagyobb mint 15.

18. táblázat: Kombinált válaszarányok (SVR12) a SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálatban

	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 307) ^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 307) ^{a,b}
	SVR	SVR
<i>Transzplantáció előtt</i>		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>Transzplantáció után</i>		
Metavir-pontszám F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^c	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^c	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^c	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

a A transzplantáción a kezelés utáni 12. hét előtt áteső tizenkét beteget, akiknél a transzplantáció előtti utolsó mérés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt, kizártak.

b Két beteg, akiknek nem volt dekompenzált cirrhosisuk, és nem részesültek májtranszplantációban, kizárásra kerültek, mert egyik kezelési csoport bevonási kritériumainak sem feleltek meg.

c CPT = Child–Pugh–Turcotte. FCH = Fibrotizáló cholestaticus hepatitis. CPT A = CPT pontszám 5-6 (kompenzált), CPT B = CPT pontszám 7-9 (dekompenzált), CPT C = CPT pontszám 10-12 (dekompenzált).

Negyven, 4-es genotípusú CHC fertőzésben szenvedő beteg került bevonásra a SOLAR-1 és SOLAR-2 vizsgálatba, és az SVR 12 aránya 12 vagy 24 hét kezelés után rendre 92% (11/12) és 100% (10/10) volt transzplantáció után nem dekompenzált cirrhosis esetén, és 60% (6/10) és 75% (6/8) volt dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél (májtranszplantáció előtt és után). Az SVR12-t el nem érő 7 betegnél 3 esetben relapszus jött létre, minden betegnél dekompenzált cirrhosis volt jelen, és 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelést kaptak.

A MELD- és CPT-pontszám kiindulási állapothoz viszonyított 12 hetes kezelés után mért változásait minden olyan, dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegnél értékelték (transzplantáció előtt és után), akik SVR12-t értek el, és akiknél adatok álltak rendelkezésre az SVR12 májfunkcióra gyakorolt hatásának értékelésére (n = 123).

A MELD-pontszám változásai: A 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezeléssel SVR12-t elérő betegeknél rendre 57%-ban (70/123), illetve 19%-ban (23/123) javult vagy nem változott a 12 hetes kezelés után mért MELD-pontszám a kiindulási értékhez képest. A vizsgálat megkezdésekor legalább 15-ös MELD-pontszámmal rendelkező 32 beteg közül 59% esetén (19/32) a MELD-pontszám 15 alá csökkent 12 hét kezelés után. A MELD-pontszámokban megfigyelt javulás elsősorban az összbilirubinszint javulásának volt köszönhető.

A CPT-pontszám és -stádium változásai: A 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinált kezeléssel SVR12-t elérő betegeknél rendre 60% (74/123) és 34% (42/123) esetén javult vagy nem változott a 12 hetes kezelés után mért CPT-pontszám a kiindulási értékhez képest. A kiinduláskor CPT C stádiumú cirrhosisban szenvedő 32 beteg közül 53% esetén (17/32) alakult ki CPT B cirrhosis a 12 hetes kezelés után; a kiinduláskor CPT C cirrhosisban szenvedő 88 beteg közül 25% esetén (22/88) alakult ki CPT A cirrhosis a 12 hetes kezelés után. A CPT-pontszámokban megfigyelt javulás elsősorban az összbilirubin- és albuminszintek javulásának köszönhető.

Klinikai hatásosság és biztonságosság a 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus esetén (lásd még 4.4 pont)

A ledipasvir/szofoszbuvir nem 1-es genotípusú fertőzések kezelésére történő alkalmazását kis esetszámú, II. fázisú vizsgálatokban értékelték, melyek összefoglalása az alábbiakban látható.

A klinikai vizsgálatokba olyan cirrhoticus vagy cirrhosisban nem szenvedő betegeket vontak be, akiket korábban nem kezeltek, vagy akiknél korábban sikertelen volt a PEG-IFN + ribavirin +/- valamilyen HCV proteáz inhibitor terápia.

A 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú fertőzés esetében a terápia ribavirin nélkül adott ledipasvirból/szofoszbuvirból állt, amelyet 12 héten át alkalmaztak (19. táblázat). A 3-as genotípusú fertőzés esetében a ledipasvir/szofoszbuvirt ribavirinnel vagy anélkül, szintén 12 héten át alkalmazták (20. táblázat).

19. táblázat: Válaszarányok (SVR12) 12 héten át alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir mellett, 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél

Vizsgálat	GT	n	TE ^a	SVR12		Relapszus ^b
				Összesen	Cirrhosis	
1468. számú (LEPTON) vizsgálat	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
1119. számú vizsgálat	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
1119. számú vizsgálat	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
0122. számú (ELECTRON-2) vizsgálat	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TE: a korábban már kezelt betegek száma.

b A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

20. táblázat: Válaszarányok (SVR12) a 3-as genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 hét		LDV/SOF 12 hét	
	SVR	Relapszus ^a	SVR	Relapszus ^a
<i>Korábban nem kezelt</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Cirrhosisban nem szenvedő betegek	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Cirrhosisban szenvedő betegek	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Korábban már kezelt</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Cirrhosisban nem szenvedő betegek	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Cirrhosisban szenvedő betegek	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: nem vizsgálták.

a A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A 0154-es számú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban a ledispavirral/szofoszbuvirral végzett 12 hetes kezelés biztonságosságát és hatásosságát értékelték 18 olyan, 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél, akinél súlyos vesekárosodás állt fenn, de aki nem szorult dialízisre. A kiindulásakor két betegnél állt fenn cirrhosis, és az átlagos eGFR 24,9 ml/perc (9,0–39,6) volt. A 18 betegből 18-an értek el SVR12-t.

A 4063-as számú vizsgálat egy nyílt, háromkarú klinikai vizsgálat volt, amely 8, 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvirral végzett kezelést értékelt összesen 95, 1-es genotípusú (72%), 2-es genotípusú (22%), 4-es genotípusú (2%), 5-ös genotípusú (1%) vagy 6-os genotípusú (2%) CHC-

fertőzött és hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegnél: 45, még nem kezelt, 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, nem cirrhotikus beteg kapott ledipaszwir/szofoszbuvirt 8 héten át; 31, terápiában már részesült 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött beteg, valamint még nem kezelt és terápiában már részesült 2-es, 5-ös, és 6-os genotípusú fertőzéses, nem cirrhotikus beteg kapott ledipaszwir/szofoszbuvirt 12 héten át, illetve 19, 1-es, 2-es és 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött kompenzált cirrhotikus beteg kapott ledipaszwir/szofoszbuvirt 24 héten át. Az összesen 95 beteg közül a vizsgálat kezdetekor a betegek 20%-ának volt cirrhotisa, 22%-uk részesült már kezelésben, 21%-uk részesült vesetranszplantációban, 92%-uk részesült aktuálisan hemodialízis-kezelésben, 8%-uk pedig peritoneális dialízisben; a dialízis átlagos időtartama 11,5 év volt (0,2-43,0 év közötti tartomány). Az SVR-arány a 8, 12 és 24 hetes ledipaszwir/szofoszbuvir kezelési csoportokra rendre 93% (42/45), 100% (31/31) és 79% (15/19) volt. Azon hét beteg közül, akik nem érték el az SVR12-t, egyik sem mutatta a virológiai válasz hiányát vagy relapszust.

Gyermekek és serdülők

A ledipaszwir/szofoszbuvir hatásosságát HCV-fertőzött, 3 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 226 beteget választottak be: 221 beteg 1-es genotípusú, 2 beteg 3-as genotípusú és 3 beteg 4-es genotípusú CHC-ben szenvedett (1116-os számú vizsgálat) (a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat illetően lásd a 4.2 pontot).

12 és < 18 év közötti életkorú betegek:

A ledipaszwirt/szofoszbuvirt 100, 12 és < 18 év közötti életkorú olyan betegnél értékelték, akik 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedtek. Összesen 80 beteg (n = 80) még nem részesült korábban kezelésben, míg 20 beteg (n = 20) előzőleg már kapott kezelést. Minden beteg 12 héten át kapott ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelést.

A kezelésben még nem részesült és a korábban már kezelt betegek demográfia és kiindulási jellemzők szempontjából kiegyensúlyozottak voltak. A medián életkor 15 év volt (tartomány: 12–17); a betegek 63%-a volt nő; 91% volt fehér bőrű, 7% fekete bőrű és 2% ázsiai; 13% volt hispán/latino; az átlagos testtömeg 61,3 kg volt (tartomány: 33,0–126,0 kg); 55%-nál a HCV RNS kiindulási szintje elérte vagy meghaladta a 800 000 NE/ml értéket; 81%-nál állt fenn 1a genotípusú HCV-fertőzés; és 1, korábban nem kezelt betegnél volt jelen ismert cirrhotis. A betegek többsége (84%) vertikális úton fertőződött meg.

Az SVR12-arány összességében 98% volt (98% [78/80] a korábban nem kezelt betegeknél, illetve 100% [20/20] a korábban már kezelt betegeknél). A 100 betegből összesen 2-en (2%) nem érték el SVR12-t (a követésből történő kiesés miatt) – korábban egyikőjük sem kapott kezelést. A virológiai válasz egyetlen betegnél sem maradt el.

6 és < 12 év közötti életkorú betegek:

A ledipaszwirt/szofoszbuvirt 92, 6 és < 12 év közötti életkorú olyan betegnél értékelték, akik 1-es, 3-as vagy 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedtek. Összesen 72 beteg (78%) még nem részesült korábban kezelésben, míg 20 beteg (22%) előzőleg már kapott kezelést. Nyolcvankilenc beteget (87 beteg 1-es genotípusú HCV-fertőzéssel és 2 beteg 4-es genotípusú HCV-fertőzéssel) kezeltek ledipaszwir/szofoszbuvirral 12 hétig, 1, korábban már kezelt, 1-es genotípusú HCV-fertőzésben és cirrhotisban szenvedő beteget kezeltek ledipaszwir/szofoszbuvirral 24 hétig, és két, korábban már kezelt, 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteget kezeltek ribavirinnel együtt alkalmazott ledipaszwir/szofoszbuvirral 24 hétig. A medián életkor 9 év volt (tartomány: 6–11); a betegek 59%-a volt férfi; 79% volt fehér bőrű, 8% fekete bőrű és 5% ázsiai; 10% volt hispán/latino; az átlagos testtömeg 32,8 kg volt (tartomány: 17,5–76,4 kg); 59%-nál a HCV RNS kiindulási szintje elérte vagy meghaladta a 800 000 NE/ml értéket; 84%-nál állt fenn 1a genotípusú HCV-fertőzés; 2 betegnél (1 korábban nem kezelt, 1 korábban kezelt) volt jelen ismert cirrhotis. A betegek többsége (97%) vertikális úton fertőződött meg.

Az összesített SVR-arány 99% volt; (99% [88/89] a 12 hétig ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelésben részesülő, 100% [1/1] a 24 hétig ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelésben részesülő és 100% [2/2] a 24 hétig ribavirinnel együtt alkalmazott ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelésben részesülő betegeknél). Az

egy, korábban nem kezelt beteg, aki 1-es genotípusú HCV-fertőzésben és cirrhosisban szenvedett, és 12 hétig Harvoni-kezelést kapott, nem érte el az SVR12-t, és relapszált.

3 és < 6 év közötti életkorú betegek:

A ledipasvir/szofoszbuvir 34, 3 és < 6 év közötti életkorú olyan betegnél értékelték, akik 1-es (n = 33) vagy 4-es (n = 1) genotípusú HCV-fertőzésben szenvedtek. Egyik beteg sem részesült korábban kezelésben, és minden beteg 12 héten át kapott ledipasvir/szofoszbuvir-kezelést. A medián életkor 5 év volt (tartomány: 3–5); a betegek 71%-a volt nő; 79% volt fehér bőrű, 3% fekete bőrű és 6% ázsiai; 18% volt hispán/latino; az átlagos testtömeg 19,2 kg volt (tartomány: 10,7–33,6 kg); 56%-nál a HCV RNS kiindulási szintje elérte vagy meghaladta a 800 000 NE/ml értéket; 82%-nál állt fenn 1a genotípusú HCV-fertőzés; egyik betegnél sem volt jelen ismert cirrhosis. Az összes beteg (100%) vertikális úton fertőződött meg.

Az SVR-arány összességében 97% volt; (97% [32/33] az 1-es genotípusú HCV-ben szenvedő betegeknél, illetve 100% [1/1] a 4-es genotípusú HCV-ben szenvedő betegeknél). Egy beteg, aki öt nap után idő előtt abbahagyta a vizsgálati kezelést a készítmény rendellenes íze miatt, nem érte el az SVR-t.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ledipasvir/szofoszbuvir HCV-fertőzött betegeknél történt orális alkalmazását követően a ledipasvir medián plazma-csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 4,0 órával mérték. A szofoszbuvir gyorsan felszívódott, medián plazma-csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után ~ 1 órával mérték. A GS-331007 medián plazma-csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 4 órával mérték.

HCV-fertőzött betegeknél végzett populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{0-24} -értékek mértani átlaga a ledipasvir (n = 2113) esetében 7290, a szofoszbuvir (n = 1542) esetében 1320, míg a GS-331007 (n = 2113) esetében 12 000 ng×óra/ml volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} a ledipasvir esetében 323, a szofoszbuvir esetében 618, míg a GS-331007 esetében 707 ng/ml volt. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC_{0-24} - és C_{max} -értékei egészséges felnőtt vizsgálati alanyok, valamint a HCV-fertőzött betegek esetében hasonlóak voltak. HCV-fertőzött betegeknél a ledipasvir AUC_{0-24} -értéke 24%-kal, C_{max} -értéke pedig 32%-kal volt alacsonyabb, mint egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál (n = 191). A ledipasvir AUC -értéke a 3-100 mg-os dózistartományban a dózissal arányos. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC -értékei a 200-400 mg-os dózistartományban a dózissal közel arányosak.

Ételek hatása

Az éhgyomri állapothoz képest a ledipasvir/szofoszbuvir egyszeri adagjának közepes zsírtartalmú, vagy magas zsírtartalmú étellel való bevétele körülbelül kétszeresére emelte a szofoszbuvir AUC_{0-inf} -értékeit, de nem befolyásolta jelentősen a szofoszbuvir C_{max} -értékeit. A GS-331007- és ledipasvir-expozíció egyik ételtípus mellett sem változott. A Harvoni étkezésektől függetlenül alkalmazható.

Eloszlás

A ledipasvir több mint 99,8%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-ledipasvir egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,51 és 0,66 között mozgott.

A szofoszbuvir körülbelül 61-65%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 1-20 $\mu g/ml$ -es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,7-nek adódott.

Biotranszformáció

In vitro a ledipasvir humán CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 általi metabolizmusa nem volt kimutatható. Ismeretlen mechanizmussal zajló lassú oxidatív metabolizmus jeleit figyelték meg. A [¹⁴C]-ledipasvir egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazásakor a szisztémás expozíciót szinte kizárólag (> 98%) a kiindulási gyógyszervegyület tette ki. A székletben a változatlan formában lévő ledipasvir a fő entitás.

A szofosbuvir nagymértékben metabolizálódik a májban, amelynek eredményeként a farmakológiailag aktív nukleozid analóg trifoszfát GS-461203 képződik. Az aktív metabolitot nem figyelték meg. A metabolikus aktivációs útvonal a molekula karboxil-észter csoportját érintő, a humán katepszin A vagy karboxilészteráz 1 által katalizált szakaszos hidrolízisből, valamint a hisztidin triád nukleotid-kötő protein 1 által katalizált foszforamidát hasításból, majd a pirimidin nukleotid-bioszintézisének útvonalán történő foszforilációból áll. A defoszforiláció eredményeképpen a nukleozid metabolit GS-331007 képződik, amely hatékonyan már nem refoszforilálható, és *in vitro* körülmények között hiányzik az anti-HCV aktivitása. A ledipasvir/szofosbuvir esetében a GS-331007 teszi ki a szisztémás expozíció mintegy 85%-át.

Elimináció

A [¹⁴C]-ledipasvir egyszeri, 90 mg-os orális adagjának alkalmazását követően a [¹⁴C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése a székletben és a vizeletben 87%-os volt, a radioaktív dózis nagy részét (86%-át) a székletből lehetett visszanyerni. A székletbe változatlan formában kiválasztódott ledipasvir a beadott dózis körülbelül 70%-át, az M19 oxidatív metabolit pedig a dózis 2,2%-át tette ki. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az elimináció fő útja a változatlan formában lévő ledipasvir epén keresztül történő kiválasztódása, míg a vesén keresztüli kiválasztódás kisebb jelentőségű anyagcsereút (körülbelül 1%). Egészséges önkénteseknél a ledipasvir/szofosbuvir éhgyomri alkalmazását követően a ledipasvir terminális felezési idejének mediánja 47 óra volt.

A [¹⁴C]-szofosbuvir egyszeri, 400 mg-os orális adagjának alkalmazását követően az adag átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofosbuvir vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofosbuvir. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő eliminációs útvonala, és a vegyület nagy része aktív szekréció útján választódik ki. A ledipasvir/szofosbuvir alkalmazását követően a szofosbuvir terminális felezési idejének mediánja 0,5 óra, míg a GS-331007-é 27 óra.

Sem a ledipasvir, sem a szofosbuvir nem szubsztrátja a májba való felvételért felelős organikus kation transzporter (OCT) 1-nek, organikus anion-transzporter polipeptid transzportereknek (OATP1B1 vagy OATP1B3). A GS-331007 nem szubsztrátja a vesetranszportereknek, beleértve az organikus anion transzporter (OAT) 1-t, OAT3-t és az OCT2-t.

A ledipasvir/szofosbuvir más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása *in vitro*

A klinikailag elért koncentrációk mellett a ledipasvir nem inhibitora a hepaticus transzportereknek, beleértve az OATP 1B1 vagy 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 transzportereket, a multidrug és toxin extrúziós transzporter (MATE) 1-t, a multidrug rezisztencia protein (MRP) 2-t vagy az MRP 4-et. A szofosbuvir és a GS-331007 nem inhibitorai a P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 gyógyszertranszportereknek és a GS-331007 nem inhibitora az OAT1-nek, OCT2-nek és a MATE1-nek.

A szofosbuvir és GS-331007 nem inhibitorai vagy induktorai a CYP-nek vagy az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 enzimeknek.

Farmakokinetika különleges betegcsoportok esetében

Rassz és nem

A ledipaszvir, a szofoszbuvir vagy a GS-331007 esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbséget a rassz tekintetében. A szofoszbuvir és a GS-331007 tekintetében nem figyeltek meg klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a nemek között. Nőknél a ledipaszvir AUC-értéke 77%-kal, C_{max} -értéke pedig 58%-kal volt magasabb, mint a férfiaknál, ugyanakkor a nem és a ledipaszvir-expozíció közötti összefüggést nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Idősek

A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az elemzett (18-80 éves) életkortartományban az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a ledipaszvir-, szofoszbuvir- vagy a GS-331007-expozícióra. A ledipaszvir/szofoszbuvir kombinációval végzett klinikai vizsgálatokba 235 olyan beteget vontak be (az összes beteg 8,6%-a), akik 65 évesek vagy idősebbek voltak.

Vesekárosodás

A 21. táblázat összefoglalja a különböző fokú vesekárosodás (RI) azon hatásait, amelyeket a Harvoni komponenseinek expozícióira gyakorol, összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel, ahogy az a szövegben az alábbiakban leírva szerepel.

21. táblázat: A különböző fokú vesekárosodás hatása a szofoszbuvir, a GS-331007 és a ledipaszvir expozíciókra (AUC), összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel

	HCV-negatív alanyok					HCV-fertőzött alanyok	
	Enyhe RI (eGFR \geq 50 és < 80 ml/perc/ 1,73 m ²)	Közepesen súlyos RI (eGFR \geq 30 és < 50 ml/perc/ 1,73 m ²)	Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc/ 1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD		Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc/ 1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD
				Adagolás 1 órával a hemodialízis előtt	Adagolás 1 órával a hemodialízis után		
Szofoszbuvir	1,6-szeres \uparrow	2,1-szeres \uparrow	2,7-szeres \uparrow	1,3-szeres \uparrow	1,6-szeres \uparrow	~2-szeres \uparrow	1,9-szeres \uparrow
GS-331007	1,6-szeres \uparrow	1,9-szeres \uparrow	5,5-szeres \uparrow	\geq 10-szeres \uparrow	\geq 20-szoros \uparrow	~6-szoros \uparrow	23-szoros \uparrow
Ledipaszvir	-	-	\leftrightarrow	-	-	-	1,6-szeres \uparrow

\leftrightarrow nem jelez klinikailag jelentős változást a ledipaszvir expozíciójában.

A ledipaszvir farmakokinetikáját súlyos (a Cockcroft-Gault-képlet alapján eGFR < 30 ml/perc, CrCl medián [tartomány] 22 [17-29] ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknél vizsgálták a ledipaszvir egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazását követően.

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe (eGFR \geq 50 és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepes fokú (eGFR \geq 30 és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknél vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően, normális vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²) betegekhez viszonyítva. A GS-331007 hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós együtttható körülbelül 53%. A szofoszbuvir 400 mg-os egyszeri adagjának alkalmazását követően 4 órás hemodialízissel az alkalmazott adag körülbelül 18%-át távolították el.

Azoknál a HCV-fertőzött, súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél, akiket 12 héten át ledispavirral/szofoszbuvirral kezeltek (n = 18), a ledispavir, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikája megfelelt annak, amit a súlyos vesekárosodásban szenvedő, de HCV-negatív betegeknél megfigyeltek.

A ledipaszwir, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikáját vizsgálták HCV-fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő és 8, 12 és 24 héten át ledipaszwir/szofoszbuvir-kezelésben részesülő felnőtt betegeknel ($n = 94$), és összehasonlították vesekárosodásban nem szenvedő betegek bevonásával végzett II.-III. fázisú ledipaszwir/szofoszbuvir klinikai vizsgálatokban tapasztaltakkal.

Májkárosodás

A ledipaszwir farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban (CPT C stádium) szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegeknel vizsgálták a ledipaszwir egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazását követően. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel a plazma ledipaszwir-expozíciója (AUC_{inf}) hasonló volt a normális májfunkciójú kontroll betegekéhez. A HCV-fertőzött felnőtt betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak (ideértve a dekompenzált cirrhosist is) nincsen klinikailag releváns hatása a ledipaszwir-expozícióra.

A szofoszbuvir farmakokinetikáját 400 mg szofoszbuvir 7 napig tartó adagolását követően vizsgálták közepesen súlyos mértékű és súlyos májkárosodásban (CPT B és C stádium) szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegeknel. A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofoszbuvir AUC_{0-24} -értéke 126%-kal volt magasabb a közepesen súlyos mértékű, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedőknél, míg a GS-331007 AUC_{0-24} -értéke 18, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak (ideértve a dekompenzált cirrhosist is) nincsen klinikailag releváns hatása a szofoszbuvir- és GS-331007-expozícióra.

Testtömeg

Egy populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a testtömegnek nincs jelentős hatása a szofoszbuvir-expozícióra. A ledipaszwir-expozíció a testtömeg növekedésével csökkent, de a hatás nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Gyermekek és serdülők

A ledipaszwir-, szofoszbuvir- és GS-331007-expozíció a ledipaszwir/szofoszbuvir beadását követően a 3 éves és idősebb gyermek és serdülő betegeknel hasonló volt, mint a II/III. fázisú vizsgálatokban részt vevő felnőtteknél.

A vizsgált összes farmakokinetikai paraméter legkisebb négyzetek mértani átlagának [GLSM] arányára vonatkozó 90%-os konfidenciaintervalluma [CI] az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok (kisebb mint 2-szeres – 50%-tól 200%-ig) között volt, a ledipaszwir 12 éves és idősebb gyermekeknel és serdülőknél mért C_{max} -értékének kivételével, amely 84%-kal magasabb volt (90%-os CI: 168%-203%), és nem tekintették klinikailag relevánsnak.

A ledipaszwir, szofoszbuvir és GS-331007 farmakokinetikáját < 3 éves gyermekeknel még nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ledipaszwir

A ledipaszwirral patkányoknál és kutyáknál végzett vizsgálatok során nem észleltek célszervi toxicitást az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíció körülbelül 7-szeresének megfelelő AUC-expozíció mellett.

A ledipaszwir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatok csoportjában, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is.

A ledipaszwir nem bizonyult karcinogénnek a 26 hétig tartó, rasH2 transzgen egérrel végzett vizsgálatban a humán expozíció 26-szorosaig terjedő expozíció mellett és a patkányokon végzett, 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatokban a humán expozíció 8-szorosaig terjedő expozíciók mellett.

A ledipaszvír nem gyakorolt nemkívánatos hatásokat a párosodásra és a termékenységre. Nőstény patkányoknál a sárgatestek, valamint a beágyazódási helyek átlagos száma kissé csökkent az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíció 6-szorosának megfelelő anyai expozíció mellett. A megfigyelhető hatást nem okozó dózisszint mellett a ledipaszvír AUC-expozíciója hímeknél körülbelül 7-szer, nőstényeknél pedig 3-szor magasabb volt az ajánlott klinikai dózis mellett létrejövő humán expozíciónál.

Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg teratogén hatást a ledipaszvírral végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során.

Patkányoknál végzett pre- és poszt-natális vizsgálatok során az anyaállatra nézve toxikus dózissnál a fejlődő patkányutódok átlagos testtömegcsökkenést és testtömeg-gyarapodást mutattak, amikor *in utero* (az anyaállatnak beadott adagok útján) vagy a laktáció során (az anyatej útján) az ajánlott klinikai dózis mellett létrejövő humán expozíció 4-szeresének megfelelő anyai expozíciónak voltak kitéve. Az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíciónak megfelelő anyai expozíció mellett nem észleltek a túlélésre, a testi és viselkedésszerű fejlődésre, valamint a reprodukív teljesítményre gyakorolt hatást az utódoknál.

Laktáló patkányoknál alkalmazva a ledipaszvír – valószínűleg a ledipaszvír tejjel történő kiválasztódása következtében – kimutatható volt a szopós patkányok plazmájában.

Környezeti kockázatbecslés (environmental risk assessment, ERA)

Környezeti kockázatbecslő vizsgálatok igazolták, hogy ledipaszvír perzisztálási képessége nagyon magas, bioakkumulációja nagymértékű (very persistent and very bioaccumulative, vPvB) a környezetben (lásd 6.6 pont).

Szofoszbuvír

Patkányoknál és kutyáknál ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során az 1:1 arányú diasztereomer keverék nagy dózissal a májat (kutyáknál), a szívet (patkányoknál), illetve az emésztőrendszert (kutyáknál) érintő mellékhatásokat okoztak. Rágcsálókkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvír-expozíciót nem sikerült kimutatni valószínűleg a magas észteráz-aktivitás miatt, ugyanakkor a fő metabolit GS-331007 mellékhatásokat okozó dózissal expozíciója 16-szor (patkányoknál), illetve 71-szer (kutyáknál) magasabb volt, mint a 400 mg szofoszbuvír melletti klinikai expozíció. Krónikus toxicitási vizsgálatok során a klinikai expozíciónál 5-ször (patkányoknál), illetve 16-szor (kutyáknál) magasabb expozíció mellett nem figyeltek meg máj- vagy szívproblémákat. A 2 éves karcinogénitási vizsgálatok során a klinikai expozíciónál 17-szer (egereknél), illetve 9-szer (patkányoknál) magasabb expozíció mellett nem figyeltek meg máj- vagy szívproblémákat.

A szofoszbuvír nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatok csoportjában, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is.

Egerekkel és patkányokkal végzett karcinogénitási vizsgálatok utaltak karcinogén potenciálra az egerek esetében napi 600 mg/ttkg-ig, patkányok esetében pedig napi 750 mg/ttkg-ig terjedő dózissokban alkalmazott szofoszbuvír esetében. Ezen vizsgálatok során a GS-331007-expozíció elérte a 400 mg szofoszbuvír melletti klinikai expozíció 17-szeresét (egereknél), illetve 9-szeresét (patkányoknál).

A szofoszbuvírnak patkányoknál nem volt hatása az embriófötális életképességre vagy a termékenységre, valamint patkányokkal és nyulakkal végzett fejlődési vizsgálatok során nem bizonyult teratogénnek. A patkányok utódainak viselkedésére, reprodukciójára vagy fejlődésére gyakorolt káros hatásokat nem jelentettek. Nyulakkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvír-expozíció a várt klinikai expozíció 6-szorosára volt. Patkányokkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvír-expozíciót nem lehetett megállapítani, de a fő humán metabolit alapján az

expozíciós tűréshatárok körülbelül 5-ször magasabbak voltak a 400 mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíciónál.

A szofoszbuvir-származékok vemhes patkányokban átjutottak a placentán, illetve szoptató patkányoknál átjutottak a tejbe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Granulátummag

kopovidon
laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
bázisos butilált metakrilát kopolimer
talkum
vízmentes kolloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Harvoni 33,75 mg/150 mg és 45 mg/200 mg bevont granulátum poliészter/alumínium/polietilén film tasakokat tartalmazó dobozban. Minden doboz 28 tasakot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. november 17.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. augusztus 01.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ
ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A
GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta
ledipaszvir/szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg ledipaszvir és 400 mg szofoszbuvir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és sunset yellow FCF-et (E110) tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta.
84 (3 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/958/001 28 filmtabletta
EU/1/14/958/002 84 (3 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 45 mg/200 mg filmtabletta
ledipaszvir/szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg ledipaszvir és 200 mg szofoszbuvir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A Harvoni laktózt tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/958/003 28 filmtabletta.

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Harvoni 45 mg/200 mg filmtabletta [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 33,75 mg/150 mg bevont granulátum tasakban
ledipaszvir/szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden tasak bevont granulátum 33,75 mg ledipaszvirt és 150 mg szofoszbuvirt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A Harvoni laktózt tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tasak dobozban.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/958/004 28 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Harvoni 33,75 mg/150 mg bevont granulátum tasakban [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 33,75 mg/150 mg bevont granulátum tasakban
ledipaszir/szofoszbuvir
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

GILEAD

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 45 mg/200 mg bevont granulátum tasakban
ledipaszvír/szofoszbuvír

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden tasak bevont granulátum 45 mg ledipaszvirt és 200 mg szofoszbuvirt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A Harvoni laktózt tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tasak dobozban.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/958/005 28 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Harvoni 45 mg/200 mg bevont granulátum tasakban [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 45 mg/200 mg bevont granulátum tasakban
ledipaszvir/szofoszbuvir
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

GILEAD

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta

Harvoni 45 mg/200 mg filmtabletta

ledipasvir/szofoszbuvir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Harvoni és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Harvoni szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Harvoni-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Harvoni-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Ha a Harvoni-t az Ön gyermekének írták fel, vegye figyelembe, hogy az ebben a betegtájékoztatóban található minden információ gyermekére vonatkozik (ebben az esetben az „Ön” helyett „az Ön gyermeke” olvasandó).

1. Milyen típusú gyógyszer a Harvoni és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Harvoni a ledipasvir és a szofoszbuvir hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer. A Harvoni-t **felnőttek**, valamint **3 éves és idősebb gyermekek és serdülők** krónikus (hosszan tartó) hepatitisz C vírusfertőzésének kezelésére adják.

A hepatitisz C egy vírus, ami a májat fertőzi meg. A gyógyszer hatóanyagai együtt fejtik ki hatásukat két különböző, a vírus növekedéséhez és szaporodásához szükséges fehérje gátlása révén, ezáltal lehetővé téve a fertőzés végleges megszüntetését a szervezetben.

A Harvoni-t olykor egy másik gyógyszerrel, a ribavarinnal együtt szedik.

Nagyon fontos, hogy elolvassa minden olyan gyógyszer betegtájékoztatóját, amelyet együtt fog szedni a Harvoni-val. A gyógyszereivel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

2. Tudnivalók a Harvoni szedése előtt

Ne szedje a Harvoni-t

- **Ha allergiás** a ledipasvirra, szofoszbuvirra vagy a gyógyszer (ezen betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.

- **Ha jelenleg a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **rifampicin és rifabutin** (antibiotikumok, melyeket fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
 - **közönséges orbáncfű** (gyógynövényből készült gyógyszer, amelyet depresszió kezelésére alkalmaznak);
 - **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek);
 - **rozuvasztatin** (magas koleszterinszint kezelésére szolgáló gyógyszer).

→ Amennyiben bármelyik betegség vonatkozik Önre, **ne szedje a Harvoni-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa tudni fogja, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll Önnél. Ezeket mind mérlegelni fogja a Harvoni-kezelés megkezdése előtt.

- Hepatitisz C-n kívül **más májproblémák**, például
 - **amennyiben májátültetésre vár;**
 - jelenleg vagy korábban **fennálló Hepatitis B** vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát;
- **Veseproblémák vagy ha Ön vesedialízisben (művesekezelésben) részesül,** mivel a Harvoni hatásait súlyos veseproblémában szenvedő betegeknél még nem vizsgálták teljes körűen;
- **Folyamatban lévő kezelés HIV-fertőzés miatt,** mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát.

A Harvoni szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron-tartalmú gyógyszert szedett szabálytalan szívverésének kezelésére, mivel az szívverése életveszélyes lelassulásához vezethet. Kezelőorvosa fontolóra vehet más kezeléseket, ha szedte ezt a gyógyszert. Ha a Harvoni-kezelésre szükség van, akkor a szív működés további megfigyelésére lehet szükség.
- Ön cukorbeteg. A Harvoni szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegsége szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Harvoni.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira jelenleg bármilyen gyógyszert szed, vagy szedett az elmúlt hónapokban, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, vagy szívritmuszavarok;
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása;
- mellkasi fájdalom;
- szédülékenység;
- szívdobogásérzés;
- ájulásközeli állapot vagy ájulás.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a Harvoni-val történő kezelést megelőzően, a kezelés során és azt követően. Erre azért van szükség, hogy:

- kezelőorvosa el tudja dönteni, hogy kell-e, illetve mennyi ideig kell szednie a Harvoni-t;
- kezelőorvosa meggyőződhessen arról, hogy a kezelés bevált-e, és Ön mentes-e a hepatitisz C vírustól.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek. A Harvoni 3 évesnél fiatalabb gyermekeknel történő alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Harvoni

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin-antagonistáknak nevezett gyógyszerek – amelyeket a véralvadás és vérrögzépződés csökkentésére alkalmaznak – szedése esetén kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.

Az Ön májműködése a hepatitisz C kezelése mellett megváltozhat, és ez hatással lehet más gyógyszerekre (például az immunrendszere elnyomására használt gyógyszerekre stb.). Szükség lehet rá, hogy kezelőorvosa ezeknek az Ön által szedett egyéb gyógyszereknek az alkalmazását szorosan figyelemmel kíséresse, miután megkezdte a Harvoni-kezelést, és előfordulhat, hogy módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagját.

Ha nem biztos benne, hogy szed-e bármilyen más gyógyszert, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Néhány gyógyszert nem szabad a Harvoni-val együtt szedni.

- **Ne szedjen semmilyen más, a Harvoni hatóanyagának egyikét, a szofosbuvirt tartalmazó gyógyszert.**
- **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - **amiodaron** (a szabálytalan szívverés kezelésére szolgál);
 - **tenofovir-dizoproxil-fumarát** vagy bármely egyéb, tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú gyógyszer, amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;
 - **digoxin**, amelyet szívbetegek kezelésére alkalmaznak;
 - **dabigatrán**, amelyet véralvadásgátlóként alkalmaznak;
 - **sztatinek**, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére alkalmaznak;
 - **rifapentin** (antibiotikum, amelyet fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
 - **oxkarbazepin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszer);
 - **tipranavir** (amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak).

A Harvoni és ezen gyógyszerek bármelyikének együttes szedése megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek megfelelően kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbodhatnak az esetleges mellékhatásaik. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert ad, vagy módosítja az Ön által szedett gyógyszer adagját.

- **Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha Ön gyomorfekély, gyomorégés vagy savas visszafolyás (reflux) kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed. Ezek közé tartoznak:**
 - a savkötők (például alumínium-/magnézium-hidroxid vagy kalcium-karbonát). Ezeket legalább 4 órával a Harvoni bevétele előtt vagy legalább 4 órával a Harvoni után vegye be;
 - a protonpumpa-gátlók (például omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol). Ezeket a Harvoni-val egyszerre vegye be. Ne vegyen be protonpumpa-gátlót a Harvoni előtt. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert ad, vagy módosítja az Ön által szedett gyógyszer adagját;

- a H₂-receptor-gátlók (például famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin).
Előfordulhat, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert ad, vagy módosítja az Ön által szedett gyógyszer adagját.

Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a ledipaszvir mennyiségét a vérben. Amennyiben ezek közül bármelyik gyógyszert szedi, kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni Önnek a gyomorfekélyre, gyomorégésre vagy savas refluxra, vagy javasolni fogja, hogyan és mikor vegye be az adott gyógyszert.

Terhesség és fogamzásgátlás

A Harvoni terhesség alatt kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A terhességet a Harvoni ribavirinnel történő együttes alkalmazása miatt mindenképp el kell kerülni. Nagyon fontos, hogy figyelmesen elolvassa a ribavirin betegtájékoztatójának „Terhesség” című pontját. A ribavirin nagyon káros lehet a meg nem született gyermekekre. Ezért a nemi élet során különleges óvintézkedésekről kell gondoskodni, amennyiben a teherbe esés bármilyen lehetősége fennáll.

- Önnek vagy partnerének hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a ribavirinnel együtt alkalmazott Harvoni-kezelés során és utána még egy ideig. Nagyon fontos, hogy figyelmesen elolvassa a ribavirin betegtájékoztatójának „Terhesség” című pontját. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek megfelelő fogamzásgátló módszerről.
- Ha Ön vagy partnere teherbe esik a Harvoni-val és ribavirinnel történő kezelés ideje alatt, vagy az azt követő hónapokban, akkor haladéktalanul tájékoztatnia kell kezelőorvosát.

Szoptatás

Tilos szoptatnia a Harvoni-val történő kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy a Harvoni két hatóanyaga, a ledipaszvir vagy a szofoszbuvir átjut-e az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Amennyiben fáradtnak érzi magát a Harvoni bevitelét követően, ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyek koncentrációt igényelnek, például ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, illetve ne kezeljen gépeket.

A Harvoni 90 mg/400 mg és 45 mg/200 mg filmtabletta laktózt tartalmaz

- Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta sunset yellow FCF-et (E110) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat

- Tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, ha allergiás a sunset yellow FCF-re, más néven „E110”-re.

A Harvoni nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Harvoni-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

A **Harvoni-t kezelőorvosa tájékoztatásának megfelelően kell szednie**. A Harvoni ajánlott adagja **felnőtteknek egy darab 90 mg/400 mg filmtabletta naponta egyszer**. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy hány hétig kell szednie a Harvoni-t.

A Harvoni ajánlott adagja 3 éves és idősebb gyermekek és serdülők részére testtömeg alapján kerül meghatározásra. A Harvoni-t kezelőorvosa tájékoztatásának megfelelően szedje.

A tablettá(ka)t egészben nyelje le, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. A tablettát nem szabad összerágni, összetörni vagy kettévágni, mert az íze nagyon keserű. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Önnek gondja van a tablettá lenyelésével.

Amennyiben savkötőt szed, akkor azt legalább 4 órával a Harvoni bevétele előtt vagy legalább 4 órával a Harvoni után vegye be.

Amennyiben protonpumpa-gátlót szed, akkor a protonpumpa-gátlót a Harvoni-val egyszerre vegye be. Ne a Harvoni előtt vegye be.

Ha a Harvoni bevitelét követően hány, ez befolyásolhatja a Harvoni mennyiségét a vérben. Emiatt a Harvoni kevésbé jól fog hatni.

- Ha a Harvoni bevitelét **követő 5 órán belül** hány, vegyen be egy újabb adagot.
- Ha a Harvoni bevitelét **követő 5 óra elteltével** hány, akkor nem kell újabb adagot bevennie a következő esedékes adag beviteléig.

Ha az előírtnál több Harvoni-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiséget vett be, akkor haladéktalanul forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi betegellátást nyújtó intézményhez. Legyen Önnel a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Harvoni-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem a gyógyszerekből.

Ha kihagyott egy adagot, akkor számolja ki, hogy mennyi idő telt el a Harvoni utolsó bevétele óta:

- **Ha** a Harvoni bevitelének szokásos időpontjához képest ezt **18 órán belül észreveszi**, akkor a lehető leghamarabb vegye be a kimaradt adagot. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- **Ha** a Harvoni bevitelének szokásos időpontjához képest ezt **18 óra elteltével vagy később veszi észre**, akkor várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot egyszerre).

Ne hagyja abba a Harvoni szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa nem utasítja erre. Nagyon fontos, hogy végigcsinálja a terápia teljes időtartamát, ezzel minden esélyt megadva a gyógyszernek, hogy kezelje az Ön hepatitisz C vírusfertőzését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat. Ha Ön Harvoni-t szed, akkor az alábbi mellékhatások közül egy vagy több is jelentkezhet Önnél:

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás;
- fáradtságérzés.

Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrkiütés.

Egyéb hatások, amelyek a Harvoni-val végzett kezelés alatt jelentkezhetnek

A következő mellékhatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzadása (angioödéma).

Más mellékhatások, amelyek a szofosbuvirral végzett kezelés során tapasztalhatók:

A következő mellékhatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- kiterjedt, súlyos kiütés hámló bőrrel, amelyet láz, influenzaszerű tünetek, a szájbán, a szemén és/vagy a nemi szerveken hólyagok kísérhetnek (Stevens–Johnson-szindróma).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Harvoni-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Harvoni?

- **A készítmény hatóanyagai** a ledipaszvir és a szofoszbuvir. 90 mg ledipaszvirt és 400 mg szofoszbuvirt vagy 45 mg ledipaszvirt és 200 mg szofoszbuvirt tartalmaz filmtablettánként.
- **Egyéb összetevők:**
Tablettamag:
Kopovidon, laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.

Filmbevonat:
Poli(vinil-alkohol), titán-dioxid, makrogol, talkum és csak a 90 mg/400 mg tablettá esetén sunset yellow FCF (E110).

Milyen a Harvoni külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta narancssárga, rombusz alakú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „7985” felirattal ellátva. A tablettá körülbelül 19 mm hosszú és 10 mm széles.

A Harvoni 45 mg/200 mg filmtablettá fehér, kapszula alakú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „HRV” felirattal ellátva. A tablettá körülbelül 14 mm hosszú és 7 mm széles.

Minden tartály szilikagél nedvességmegkötőt tartalmaz, amelyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell tartani. A szilikagél nedvességmegkötő egy külön tasakban vagy dobozkában van, és nem szabad lenyelni.

Az alábbi kiszerezések állnak rendelkezésre:

- 1 darab, 28 darab filmtablettát tartalmazó tartály dobozban a 90 mg/400 mg és a 45 mg/ 200 mg filmtablettá esetén.
- 3 darab, 28 (84) darab filmtablettát tartalmazó tartály dobozban csak a 90 mg/400 mg filmtablettá esetén. Nem feltétlenül mindegyik kiszérés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Harvoni 33,75 mg/150 mg bevont granulátum tasakban

Harvoni 45 mg/200 mg bevont granulátum tasakban

ledipasvir/szofoszbuvir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Harvoni és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Harvoni szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Harvoni-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Harvoni-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Ha a Harvoni-t az Ön gyermekének írták fel, vegye figyelembe, hogy az ebben a betegtájékoztatóban található minden információ gyermekére vonatkozik (ebben az esetben az „Ön” helyett „az Ön gyermeke” olvasandó).

1. Milyen típusú gyógyszer a Harvoni és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Harvoni granulátum a ledipasvir és a szofoszbuvir hatóanyagokat granulátum formában tartalmazó gyógyszer. A Harvoni-t **felnőttek**, valamint **3 éves és idősebb gyermekek és serdülők** krónikus (hosszan tartó) hepatitisz C vírusfertőzésének kezelésére adják.

A hepatitisz C egy vírus, ami a májat fertőzi meg. A gyógyszer hatóanyagai együtt fejtik ki hatásukat két különböző, a vírus növekedéséhez és szaporodásához szükséges fehérje gátlása révén, ezáltal lehetővé téve a fertőzés végleges megszüntetését a szervezetben.

A Harvoni-t olykor egy másik gyógyszerrel, a ribavarinnal együtt szedik.

Nagyon fontos, hogy elolvassa minden olyan gyógyszer betegtájékoztatóját, amelyet együtt fog szedni a Harvoni-val. A gyógyszereivel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

2. Tudnivalók a Harvoni szedése előtt

Ne szedje a Harvoni-t

- **Ha allergiás** a ledipaszvirra, szofoszbuvirra vagy a gyógyszer (ezen betegájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Ha jelenleg a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **rifampicin és rifabutin** (antibiotikumok, melyeket fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
 - **közönséges orbáncfű** (gyógynövényből készült gyógyszer, amelyet depresszió kezelésére alkalmaznak);
 - **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek);
 - **rozuvasztatin** (magas koleszterinszint kezelésére szolgáló gyógyszer).

→ Amennyiben bármelyik betegség vonatkozik Önre, **ne szedje a Harvoni-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa tudni fogja, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll Önnél. Ezeket mind mérlegelni fogja a Harvoni-kezelés megkezdése előtt.

- Hepatitisz C-n kívül **más májproblémák**, például
 - **amennyiben májátültetésre vár;**
 - jelenleg vagy korábban **fennálló Hepatitis B** vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát;
- **veseproblémák vagy ha Ön vesedialízisben (művesekezelésben) részesül**, mivel a Harvoni hatásait súlyos veseproblémában szenvedő betegeknél még nem vizsgálták teljes körűen;
- **folyamatban lévő kezelés HIV-fertőzés miatt**, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát.

A Harvoni szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron-tartalmú gyógyszert szedett szabálytalan szívverésének kezelésére, mivel az szívverése életveszélyes lelassulásához vezethet. Kezelőorvosa fontolóra vehet más kezeléseket, ha szedte ezt a gyógyszert. Ha a Harvoni-kezelésre szükség van, akkor a szív működés további megfigyelésére lehet szükség.
- Ön cukorbeteg. A Harvoni szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegségekre szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Harvoni.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira jelenleg bármilyen gyógyszert szed, vagy szedett az elmúlt hónapokban, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, vagy szívritmuszavarok;
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása;
- mellkasi fájdalom;
- szédülékenység;
- szívdobogásérzés;
- ájulásközeli állapot vagy ájulás.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a Harvoni-val történő kezelést megelőzően, a kezelés során és azt követően. Erre azért van szükség, hogy:

- kezelőorvosa el tudja dönteni, hogy kell-e, illetve mennyi ideig kell szednie a Harvoni-t;
- kezelőorvosa meggyőződhessen arról, hogy a kezelés bevált-e, és Ön mentes-e a hepatitisz C vírustól.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek. A Harvoni 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Harvoni

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin-antagonistáknak nevezett gyógyszerek – amelyeket a véralvadás és vérrögképződés csökkentésére alkalmaznak – szedése esetén kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.

Az Ön májműködése a hepatitisz C kezelése mellett megváltozhat, és ez hatással lehet más gyógyszerekre (például az immunrendszere elnyomására használt gyógyszerekre stb.). Szükség lehet rá, hogy kezelőorvosa ezeknek az Ön által szedett egyéb gyógyszereknek az alkalmazását szorosan figyelemmel kíséresse, miután megkezdte a Harvoni-kezelést, és előfordulhat, hogy módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagját.

Ha nem biztos benne, hogy szed-e bármilyen más gyógyszert, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Néhány gyógyszert nem szabad a Harvoni-val együtt szedni.

- **Ne szedjen semmilyen más, a Harvoni hatóanyagainak egyikét, a szofosbuvirt tartalmazó gyógyszert.**
- **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - **amiodaron** (a szabálytalan szívverés kezelésére szolgál);
 - **tenofovir-dizoproxil-fumarát** vagy bármely egyéb, tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú gyógyszer, amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;
 - **digoxin**, amelyet szívbetegségek kezelésére alkalmaznak;
 - **dabigatrán**, amelyet véralvadásgátlóként alkalmaznak;
 - **sztatínok**, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére alkalmaznak;
 - **rifapentin** (antibiotikum, amelyet fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
 - **oxkarbazepin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszer);
 - **tipranavir** (amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak).

A Harvoni és ezen gyógyszerek bármelyikének együttes szedése megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek megfelelően kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbodhatnak az esetleges mellékhatásaik. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert ad, vagy módosítja az Ön által szedett gyógyszer adagját.

- **Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha Ön gyomorfekély, gyomorégés vagy savas visszafolyás (reflux) kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed. Ezek közé tartoznak:**
 - a savkötők (például alumínium-/magnézium-hidroxid vagy kalcium-karbonát). Ezeket legalább 4 órával a Harvoni bevétele előtt vagy legalább 4 órával a Harvoni után vegye be;
 - a protonpumpa-gátlók (például omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol). Ezeket a Harvoni-val egyszerre vegye be. Ne vegyen be protonpumpa-gátlót a Harvoni előtt. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert ad, vagy módosítja az Ön által szedett gyógyszer adagját;
 - a H₂-receptor-gátlók (például famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin). Előfordulhat, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert ad, vagy módosítja az Ön által szedett gyógyszer adagját.

Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a ledipaszir mennyiségét a vérben. Amennyiben ezek közül bármelyik gyógyszert szedi, kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni Önnek a gyomorfekélyre, gyomorégésre vagy savas refluxra, vagy javasolni fogja, hogyan és mikor vegye be az adott gyógyszert.

Terhesség és fogamzásgátlás

A Harvoni terhesség alatt kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A terhességet a Harvoni ribavirinnel történő együttes alkalmazása miatt mindenképp el kell kerülni. Nagyon fontos, hogy figyelmesen elolvassa a ribavirin betegájékoztatójának „Terhesség” című pontját. A ribavirin nagyon káros lehet a meg nem született gyermekre. Ezért a nemi élet során különleges óvintézkedésekről kell gondoskodni, amennyiben a teherbe esés bármilyen lehetősége fennáll.

- Önnek vagy partnerének hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a ribavirinnel együtt alkalmazott Harvoni-kezelés során és utána még egy ideig. Nagyon fontos, hogy figyelmesen elolvassa a ribavirin betegájékoztatójának „Terhesség” című pontját. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek megfelelő fogamzásgátló módszerről.
- Ha Ön vagy partnere teherbe esik a Harvoni-val és ribavirinnel történő kezelés ideje alatt, vagy az azt követő hónapokban, akkor haladéktalanul tájékoztatnia kell kezelőorvosát.

Szoptatás

Tilos szoptatnia a Harvoni-val történő kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy a Harvoni két hatóanyaga, a ledipaszir vagy a szofoszbuvir átjut-e az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Amennyiben fáradtnak érzi magát a Harvoni bevitelét követően, ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyek koncentrációt igényelnek, például ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, illetve ne kezeljen gépeket.

A Harvoni granulátum laktózt tartalmaz

- Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

A Harvoni granulátum nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Harvoni-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

A Harvoni-t kezelőorvosa tájékoztatásának megfelelően kell szednie. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy mennyi ideig kell szednie a Harvoni-t, és hány tasakkal kell bevennie.

A Harvoni ajánlott adagja **a tasak egész tartalma, naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül** bevéve.

A Harvoni granulátum bevétele étellel a lenyelés elősegítése érdekében:

1. Tartsa a tasakot úgy, hogy a vágási jelzés felül legyen
2. Finoman rázza meg a tasakot, hogy a tartalma leülepedjen
3. A vágási jelzés mentén tépje végig a tasakot, vagy használjon ollót a vágási jelzés mentén
4. Óvatosan öntse a tasak teljes tartalmát egy vagy több kanál nem savas, szobahőmérsékletű vagy annál hidegebb lágy ételre, például csokoládészirupra, burgonyapürére vagy jégkrémre
5. Ellenőrizze, hogy nem maradt-e granulátum a tasakban
6. Az étellel való óvatos összekeverés után 30 percen belül vegye be az összes granulátumot
7. Az étel és a granulátum keverékét rágás nélkül nyelje le, hogy elkerülje a keserű ízt. Ügyeljen arra, hogy az egész ételt megegye.

A Harvoni bevétele étel vagy víz nélkül, vagy a lenyelés elősegítése érdekében vízzel:

1. Tartsa a tasakot úgy, hogy a vágási jelzés felül legyen
2. Finoman rázza meg a tasakot, hogy a tartalma leülepedjen
3. A vágási jelzés mentén tépje végig a tasakot, vagy használjon ollót a vágási jelzés mentén
4. A granulátum közvetlenül a szájba vehető és rágás nélkül lenyelhető a keserű íz elkerülése érdekében, vagy lenyelhető nem savas folyadékkal, például vízzel. Ne használjon gyümölcsleveket (például alma-, áfonya-, szőlő-, narancs- vagy ananászlevet), mivel ezek savasak, és nem alkalmazhatók
5. Ellenőrizze, hogy nem maradt-e granulátum a tasakban
6. Nyelje le az egész granulátumot.

Amennyiben savkötőt szed, akkor azt legalább 4 órával a Harvoni bevétele előtt vagy legalább 4 órával a Harvoni után vegye be.

Amennyiben protonpumpa-gátlót szed, akkor a protonpumpa-gátlót a Harvoni-val egyszerre vegye be. Ne a Harvoni előtt vegye be.

Ha a Harvoni bevitelét követően hány, ez befolyásolhatja a Harvoni mennyiségét a vérben. Emiatt a Harvoni kevésbé jól fog hatni.

- Ha a Harvoni bevitelét **követő 5 órán belül** hány, vegyen be egy újabb adagot.
- Ha a Harvoni bevitelét **követő 5 óra elteltével** hány, akkor nem kell újabb adagot bevennie a következő esedékes adag beviteléig.

Ha az előírtnál több Harvoni-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiséget vett be, akkor haladéktalanul forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi betegellátást nyújtó intézményhez. Legyen Önél a gyógyszer tasakja és doboza, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevennie a Harvoni-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem a gyógyszerből.

Ha kihagyott egy adagot, akkor számolja ki, hogy mennyi idő telt el a Harvoni utolsó bevételé óta:

- **Ha** a Harvoni bevételének szokásos időpontjához képest ezt **18 órán belül észreveszi**, akkor a lehető leghamarabb vegye be a kimaradt adagot. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- **Ha** a Harvoni bevételének szokásos időpontjához képest ezt **18 óra elteltével vagy később veszi észre**, akkor várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot egyszerre).

Ne hagyja abba a Harvoni szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa nem utasítja erre. Nagyon fontos, hogy végigcsinálja a terápia teljes időtartamát, ezzel minden esélyt megadva a gyógyszernek, hogy kezelje az Ön hepatitisz C vírusfertőzését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat. Ha Ön Harvoni-t szed, akkor az alábbi mellékhatások közül egy vagy több is jelentkezhet Önnél:

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás;
- fáradtságérzés.

Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrkiütés.

Egyéb hatások, amelyek a Harvoni-val végzett kezelés alatt jelentkezhetnek

A következő mellékhatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzadása (angioödéma).

Más mellékhatások, amelyek a szofosbuvirral végzett kezelés során tapasztalhatók:

A következő mellékhatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- kiterjedt, súlyos kiütés hámló bőrrel, amelyet láz, influenzaszerű tünetek, a szájban, a szemén és/vagy a nemi szerveken hólyagok kísérhetnek (Stevens–Johnson-szindróma).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Harvoni-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Harvoni?

A készítmény hatóanyagai a ledipasvir és a szofoszbuvir.

- **A Harvoni 33,75 mg/150 mg granulátum tasakban** 33,75 mg ledipasvir és 150 mg szofoszbuvirt tartalmaz tasakonként.
- **A Harvoni 45 mg/200 mg granulátum tasakban** 45 mg ledipasvir és 200 mg szofoszbuvirt tartalmaz tasakonként.
- **Egyéb összetevők:** kopovidon, laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, hipromellóz, talkum, titán-dioxid, makrogol 3350, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid, amino-metakrilát kopolimer.

Milyen a Harvoni külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A granulátum narancssárga, és tasakban található.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre:

- 28 tasakot tartalmazó doboz

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.