

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg ledipasvir και 400 mg sofosbuvir.

Εκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 156,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 261 μικρογραμμάρια sunset yellow FCF aluminium lake.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πορτοκαλί, σχήματος διαμαντιού, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 19 mm x 10 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7985» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Harvoni ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) στους ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για τη δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Harvoni πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με CHC.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Harvoni είναι ένα δισκίο εφάπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας του Harvoni και η συνιστώμενη χρήση της συγχρησιμοποιούμενης ριμπαβιρίνης για ορισμένες υποομάδες

Πληθυσμός ασθενών*	Θεραπεία και διάρκεια
<i>Ασθενείς με CHC γονότυπου 1, 4, 5 ή 6</i>	
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	Harvoni για 12 εβδομάδες. - Harvoni για 8 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λοίμωξη γονότυπου 1 (βλ. παράγραφο 5.1, μελέτη ION-3). - Harvoni + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες ή Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 24 εβδομάδες πρέπει να εξεταστούν για ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αμφίβολες επακόλουθες επιλογές επαναληπτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση	Harvoni + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες ή Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 24 εβδομάδες. - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι θεωρούνται χαμηλού κινδύνου κλινικής εξέλιξης της νόσου και οι οποίοι έχουν επακόλουθες επιλογές επαναληπτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
Ασθενείς που βρίσκονται μετά από μεταμόσχευση ήπατος χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Harvoni + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 εβδομάδες (σε ασθενείς χωρίς κίρρωση) ή 24 εβδομάδες (σε ασθενείς με κίρρωση) μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι είναι μη επιλέξιμοι για ή έχουν δυσανεξία στη ριμπαβιρίνη.
Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ανεξάρτητα από την κατάσταση μεταμόσχευσης	Harvoni + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 24 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι είναι μη επιλέξιμοι για ή έχουν δυσανεξία στη ριμπαβιρίνη.
<i>Ασθενείς με CHC γονότυπου 3</i>	
Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία	Harvoni + ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

* Περιλαμβάνει ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

Σε ασθενείς χωρίς μη αντιρροπούμενη κίρρωση που απαιτούν την προσθήκη ριμπαβιρίνης στην θεραπευτική αγωγή τους (βλ. Πίνακα 1), η ημερήσια δόση της ριμπαβιρίνης προσδιορίζεται με βάση το βάρος ($< 75 \text{ kg} = 1.000 \text{ mg}$ και $\geq 75 \text{ kg} = 1.200 \text{ mg}$) και χορηγείται από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με την τροφή.

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η ριμπαβιρίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση έναρξης 600 mg χορηγούμενα σε διαιρεμένη ημερήσια δόση. Εάν η δόση έναρξης είναι καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι ένα μέγιστο 1.000-1.200 mg ημερησίως (1.000 mg για ασθενείς που ζυγίζουν $< 75 \text{ kg}$ και 1.200 mg για ασθενείς που ζυγίζουν $\geq 75 \text{ kg}$). Εάν η δόση έναρξης δεν είναι καλά ανεκτή, η δόση πρέπει να μειωθεί όπως ενδείκνυται κλινικά με βάση τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν 1.000-1.200 mg ημερησίως
Εάν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με τη ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, εάν αρμόζει, μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει ή να μειωθεί

σε σοβαρότητα. Ο Πίνακας 2 παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τις τροποποιήσεις της δόσης και τη διακοπή με βάση τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και την καρδιακή κατάσταση του ασθενούς.

Πίνακας 2: Κατευθυντήρια οδηγία για τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης για συγχρόνηση με το Harvoni

Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση της ριμπαβιρίνης σε 600 mg/ημέρα εάν:	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη εάν:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς με ιστορικό σταθερής καρδιακής νόσου	≥ 2 g/dl μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων θεραπείας	< 12 g/dl παρά τις 4 εβδομάδες με μειωμένη δόση

Αφού η ριμπαβιρίνη παρακρατηθεί λόγω είτε εργαστηριακής ανωμαλίας είτε κλινικής εκδήλωσης, μπορεί να γίνει μια προσπάθεια επανέναρξης της ριμπαβιρίνης στα 600 mg ημερησίως και παραιτέρω αύξηση της δόσης στα 800 mg ημερησίως. Ωστόσο, δεν συνιστάται η αύξηση της ριμπαβιρίνης στην αρχικά αντιστοιχισμένη δόση (1.000 mg έως 1.200 mg ημερησίως).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν επισυμβεί έμετος εντός 5 ωρών από τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ληφθεί ένα πρόσθετο δισκίο. Εάν επισυμβεί έμετος πάνω από 5 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν απαιτείται επιπρόσθετη λήψη (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν παραλειφθεί μια δόση και είναι εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να πάρουν το δισκίο το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Εάν είναι μετά από 18 ώρες, τότε οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να περιμένουν και να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να μην πάρουν διπλή δόση.

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια του ledipasvir/sofosbuvir δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Κατηγορία A, B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Harvoni σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν το δισκίο ολόκληρο με ή χωρίς τροφή. Λόγω της πικρής γεύσης, συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να μη μασιέται ή συνθλίβεται (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με ροσουβαστατίνη ή υπερικό (βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*, St. John's wort) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Harvoni δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν sofosbuvir.

Δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων

Σχετικά με συνιστώμενες αγωγές με διαφορετικούς γονότυπους HCV, βλ. παράγραφο 4.2. Σχετικά με την ιολογική και κλινική δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων, βλ. παράγραφο 5.1.

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του Harvoni σε ασθενείς με λοίμωξη με HCV γονότυπου 3 είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Η σχετική αποτελεσματικότητα μιας αγωγής 12 εβδομάδων που αποτελείται από ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη, σε σύγκριση με μια αγωγή 24 εβδομάδων με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη δεν έχει διερευνηθεί. Συνιστάται μια συντηρητική περίοδος 24 εβδομάδων θεραπείας σε όλους τους ασθενείς γονότυπου 3 που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία και εκείνους τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς γονότυπου 3 με κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του Harvoni σε ασθενείς με λοίμωξη με HCV γονότυπου 2 και 6 είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το Harvoni χορηγείται με αμιοδαρόνη ταυτόχρονα, με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα. Ο μηχανισμός δεν είναι τεκμηριωμένος.

Η ταυτόχρονη χρήση της αμιοδαρόνης περιορίστηκε κατά την κλινική ανάπτυξη της σοφοσμπουβίρης σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντι-ιικών άμεσης δράσης. Τα περιστατικά είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, συνεπώς η αμιοδαρόνη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Harvoni όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με Harvoni. Οι ασθενείς που έχουν προσδιορισθεί ότι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για βραδυαρρυθμία πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς επί 48 ώρες σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιοδαρόνης, σε κατάλληλη παρακολούθηση πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιοδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Harvoni.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Harvoni σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα πρέπει επίσης να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Θεραπεία ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε άμεσης δράσης αντιικά για HCV

Σε ασθενείς οι οποίοι αποτυγχάνουν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir, επιλογή αντοχής μεταλλάξεων στην NS5A οι οποίες μειώνουν σημαντικά την ευαισθησία στο ledipasvir, παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τέτοιες μεταλλάξεις στην NS5A δεν αναστρέφονται στη μακροχρόνια παρακολούθηση. Επί του

παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της επαναληπτικής θεραπείας ασθενών οι οποίοι έχουν αποτύχει με το ledipasvir/sofosbuvir με επακόλουθη αγωγή η οποία περιέχει έναν αναστολέα NS5A. Ομοίως, επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων πρωτεάσης NS3/4A σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία που περιείχε έναν αναστολέα πρωτεάσης NS3/4A. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί επομένως να εξαρτώνται από άλλες κατηγορίες φαρμάκων για την κάθαρση της HCV λοίμωξης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται πιο παρατεταμένη θεραπεία για ασθενείς με αμφίβολες επακόλουθες επιλογές επαναληπτικής θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια του Harvoni δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση. Όταν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 5 και γονότυπου 6 με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος δεν έχει διερευνηθεί. Η θεραπεία με το Harvoni πρέπει να καθοδηγείται από μια αξιολόγηση των ενδεχόμενων οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Χρήση με ισχυρούς επαγωγείς της P-gp

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη) μπορεί να μειώσουν σημαντικά τη συγκέντρωση του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα, γεγονός το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το Harvoni (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ορισμένες αντιρετροϊκές αγωγές για τον HIV

Το Harvoni έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir, ιδίως όταν χρησιμοποιείται μαζί με αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συγχρόνηση του Harvoni με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή το tenofovir disoproxil fumarate χορηγούμενο σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Harvoni ταυτόχρονα με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή με το tenofovir disoproxil fumarate και έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση.

Χρήση με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής

Η συγχρόνηση του Harvoni και αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής (στατινών) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της στατίνης, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνυπάρχουσα HCV/HBV (ιός της ηπατίτιδας Β) λοίμωξη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Harvoni σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV/HBV λοίμωξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Harvoni δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Έκδοχα

Το Harvoni περιέχει την αζωχρωστική ουσία sunset yellow FCF aluminium lake (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Περιέχει επίσης λακτόζη. Συνεπώς, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το Harvoni περιέχει ledipasvir και sofosbuvir, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν αναγνωριστεί με αυτές τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά μπορούν να συμβούν με το Harvoni.

Δυναμικό του Harvoni να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το ledipasvir είναι *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα φαρμάκων P-gr και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και μπορεί να αυξήσει την εντερική απορρόφηση συγχωρηγούμενων υποστρώματων αυτών των μεταφορέων. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ledipasvir μπορεί να είναι ασθενής επαγωγέας των μεταβολικών ενζύμων όπως CYP3A4, CYP2C και UGT1A1. Ενώσεις που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα όταν συγχωρηγούνται με ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* το ledipasvir αναστέλλει το εντερικό CYP3A4 και UGT1A1. Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και τα οποία μεταβολίζονται από αυτά τα ισοένζυμα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Δυναμικό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το Harvoni

Το ledipasvir και το sofosbuvir είναι υποστρώματα του μεταφορέα φαρμάκων P-gr και της BCRP ενώ ο GS-331007 δεν είναι. Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gr (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό, καρβαμαζεπίνη και φαινοτοΐνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του ledipasvir/sofosbuvir και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το Harvoni (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Η συγχωρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gr και/ή την BCRP μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα χωρίς να αυξήσει τη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα. Το Harvoni μπορεί να συγχωρηγείται με αναστολείς της P-gr και/ή της BCRP. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με το ledipasvir/sofosbuvir μεσολαβούμενες από τα ένζυμα του CYP450 ή της UGT1A1 δεν αναμένονται.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Harvoni και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Πίνακας 3 παρέχει έναν κατάλογο τεκμηριωμένων ή δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων (όπου το 90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] της αναλογίας των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων [*geometric least-squares mean*, GLSM] ήταν μέσα σε « $\leftrightarrow$ », εκτεινόταν πάνω από « $\uparrow$ » ή εκτεινόταν κάτω από « $\downarrow$ » τα προκαθορισμένα όρια ισοδυναμίας). Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είτε με το ledipasvir/sofosbuvir ή το ledipasvir και το sofosbuvir ως ξεχωριστοί παράγοντες είτε είναι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες μπορεί να συμβούν με το ledipasvir/sofosbuvir. Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

Πίνακας 3: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Harvoni και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή		Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ			
			Η διαλυτότητα του ledipasvir μειώνεται καθώς αυξάνεται το pH. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH αναμένεται να μειώσουν τη συγκέντρωση του ledipasvir. Συνιστάται μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης των αντιόξινων και του Harvoni.
Αντιόξινα			
π.χ. Υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Αύξηση στο γαστρικό pH)		
Ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων			
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^{γ/} sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^{γ, δ} Φαμοτιδίνη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Harvoni ^δ Σιμετιδίνη ^ε Νιζατιδίνη ^ε Ρανιτιδίνη ^ε	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69-0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76-1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88-1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00-1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97-1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02-1,11) (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Οι ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα με ή σε απόσταση από το Harvoni σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει δόσεις συγκρίσιμες με τη φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως.	
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^{γ/} sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^{γ, δ} Φαμοτιδίνη χορηγούμενη 12 ώρες πριν από το Harvoni ^δ	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69-1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80-1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76-1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82-1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07-1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01-1,12) (Αύξηση στο γαστρικό pH)		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων		
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^γ / sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^γ Ομεπραζόλη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Harvoni Λανσοπραζόλη ^ε Ραβεπραζόλη ^ε Παντοπραζόλη ^ε Εσομεπραζόλη ^ε	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61-1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66-1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88-1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80-1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01-1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96-1,12) (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Μπορούν να χορηγηθούν δόσεις αναστολέα της αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμες με ομεπραζόλη 20 mg ταυτόχρονα με το Harvoni. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν πρέπει να λαμβάνονται πριν από το Harvoni.
ΑΝΤΙΔΡΩΜΙΚΑ		
Αμιοδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Harvoni (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
Διγοξίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Διγοξίνη ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Αναστολή της P-gp)	Η συγχορήγηση του Harvoni με διγοξίνη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων της διγοξίνης όταν συγχορηγείται με το Harvoni.
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Ετεξιλική δαβιγατράνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Δαβιγατράνη ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Αναστολή της P-gp)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, αναζήτηση σημείων αιμορραγίας και αναιμίας, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με το Harvoni. Μια δοκιμασία πήξης βοηθά να αναγνωριστούν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω αυξημένης έκθεσης στη δαβιγατράνη.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη Οξκαρβαζεπίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Επαγωγή της P-gp)	Η συγχορήγηση του Harvoni με καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη ή οξκαρβαζεπίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ledipasvir και sofosbuvir, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Το Harvoni δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη ή οξκαρβαζεπίνη.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^δ	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: Ριφαμπικίνη ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} Παρατηρήθηκε: Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56-0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36-0,48) (Επαγωγή της P-gr)	Το Harvoni δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με τη ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα της P-gr (βλ. παράγραφο 4.4).
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: Ριφαμπικίνη ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} Παρατηρήθηκε: Sofosbuvir ↓ 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) (Επαγωγή της P-gr)	
Ριφαμπουτίνη Ριφαπεντίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Επαγωγή της P-gr)	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HCV		
Simeprevir (150 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (30 mg άπαξ ημερησίως)	Simeprevir ↑ C _{max} 2,61 (2,39-2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44-2,96) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77-2,07)	Οι συγκεντρώσεις του ledipasvir, του sofosbuvir και του simeprevir αυξάνονται όταν το simeprevir συγχορηγείται με Harvoni. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Simeprevir ¹	Simeprevir ↔ C_{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67-1,33) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25-4,44) GS-331007 ↓ C_{max} 0,69 (0,52-0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87-1,37)	
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ		
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ} / sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79-0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84-0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83-0,99) Emtricitabine ↔ C_{max} 1,08 (0,97-1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98-1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98-1,11) Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56-2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77-2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32-2,97) Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59-0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59-0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57-0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81-1,10) 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)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Emtricitabine/ ριλιπιβιρίνη/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 25 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,98-1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02-1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97-1,15) Ριλιπιβιρίνη ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94-1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03-1,21) Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25-1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31-1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74-2,10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95-1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02-1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08-1,25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93-1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01-1,21) 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)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της emtricitabine/ ριλιπιβιρίνης/ tenofovir disoproxil fumarate.
Abacavir/ λαμιβουδίνη (600 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87-0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85-0,94) Λαμιβουδίνη ↔ C_{max} 0,93 (0,87-1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90-0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05-1,20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01-1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10-1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17-1,36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85-1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09-1,35) 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)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του abacavir/ λαμιβουδίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
ΑΝΤΙΪΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ ΤΟΥ HIV		
Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^γ / sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00-1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25-1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58-1,93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78-2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89-2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08-2,67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88-1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02-1,15) 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)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του atazanavir (ενισχυμένου με ritonavir). Για το συνδυασμό του tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, βλ. παρακάτω.
Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)^γ/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)^{γ, δ} Χορηγούμενο ταυτόχρονα^{στ}	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99-1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18-1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45-1,84) Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79-0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89-1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27-1,64) Emtricitabine ↔ C_{max} 0,98 (0,94-1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97-1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96-1,12) Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37-1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29-1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38-1,57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54-1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74-2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91-2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88-1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02-1,21) 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)	Όταν χορηγείται με tenofovir disoproxil fumarate χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με atazanavir/ritonavir, το Harvoni αύξησε τη συγκέντρωση του tenofovir. Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Οι συγκεντρώσεις του atazanavir αυξάνονται επίσης, με κίνδυνο αύξησης των επιπέδων χολερυθρίνης/ίκτερου. Αυτός ο κίνδυνος είναι ακόμη υψηλότερος εάν η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιείται ως μέρος της θεραπείας για HCV.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Darunavir ↔ C _{max} 1,02 (0,88-1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84-1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86-1,10) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,45 (1,34-1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28-1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29-1,51)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του darunavir (ενισχυμένου με ritonavir). Για το συνδυασμό του tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, βλ. παρακάτω.
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)	Darunavir ↔ C _{max} 0,97 (0,94-1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78-0,96) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12-1,59) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18-1,30)	
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^γ / sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ} Χορηγούμενο ταυτόχρονα ^{στ}	Darunavir ↔ C _{max} 1,01 (0,96-1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99-1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98-1,20) Ritonavir ↔ C _{max} 1,17 (1,01-1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15-1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34-1,63) Emtricitabine ↔ C _{max} 1,02 (0,96-1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00-1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97-1,10) Tenofovir ↑ C _{max} 1,64 (1,54-1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42-1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49-1,70) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,11 (0,99-1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00-1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04-1,31) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,63 (0,52-0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65-0,82) 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)	Όταν χορηγείται με darunavir/ritonavir χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αύξησε τη συγκέντρωση του tenofovir. Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Lopinavir ενισχυμένο με ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Όταν χορηγείται με lopinavir/ritonavir χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του tenofovir. Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).
Tipranavir ενισχυμένο με ritonavir	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Επαγωγή της P-gp)	Η συγχορήγηση του Harvoni με tipranavir (ενισχυμένο με ritonavir) αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ledipasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.
ΑΝΤΙΪΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΡΑΣΗΣ		
Raltegravir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Raltegravir ↓ C_{max} 0,82 (0,66-1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70-1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90-1,46) Ledipasvir ↔ C_{max} 0,92 (0,85-1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84-1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81-0,98)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του raltegravir.
Raltegravir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Raltegravir ↓ C_{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81-1,12) Sofosbuvir ↔ 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)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^γ / sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^γ	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir <i>Παρατηρήθηκε:</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) Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18-1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49-1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47-5,22) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51-1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64-1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76-2,08) Sofosbuvir ↑ 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)	Όταν χορηγείται με elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του tenofovir. Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).
Dolutegravir	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ		
Υπερικό	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Επαγωγή της P-gp)	Η συγχορήγηση του Harvoni με υπερικό αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Ροσουβαστατίνη ^δ	↑ Ροσουβαστατίνη (Αναστολή των μεταφορέων φαρμάκων OATP και BCRP)	Η συγχορήγηση του Harvoni με ροσουβαστατίνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης (αύξηση της AUC κατά αρκετές φορές), το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης ραβδομυόλυσης. Η συγχορήγηση του Harvoni με ροσουβαστατίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Πραβαστατίνη ^ς	↑ Πραβαστατίνη	Η συγχορήγηση του Harvoni με πραβαστατίνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της πραβαστατίνης, το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Συνιστάται κλινική και βιοχημική παρακολούθηση σε αυτούς τους ασθενείς και μπορεί να απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).
Άλλες στατίνες	Αναμένεται: ↑ Στατίνες	Αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Όταν συγχορηγούνται με το Harvoni, θα πρέπει να εξετάζεται μια μειωμένη δόση των στατινών και θα πρέπει να αναλαμβάνεται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών (βλ. παράγραφο 4.4).
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Ledipasvir	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της μεθαδόνης.
Μεθαδόνη (Θεραπεία συντήρησης μεθαδόνης [30 έως 130 mg/ημέρα])/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	R-μεθαδόνη ↔ C _{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77-1,14) S-μεθαδόνη ↔ C _{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74-1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68-1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00-1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65-0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89-1,22)	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη ^ς	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Ledipasvir ↔ Κυκλοσπορίνη	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της κυκλοσπορίνης.
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση)/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^η	Κυκλοσπορίνη ↔ C _{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85-1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87-3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26-6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53-0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90-1,20)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Τακρόλιμους	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Ledipasvir	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του τακρόλιμους.
Τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^η	Τακρόλιμους ↓ C _{max} 0,73 (0,59-0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84-1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65-1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81-1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83-1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87-1,13)	
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Νοργεσιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεσιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νορελγεστρομίνη ↔ C _{max} 1,02 (0,89-1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90-1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91-1,31) Νοργεστρέλη ↔ C _{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82-1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81-1,23) Αιθινυλοιστραδιόλη ↑ C _{max} 1,40 (1,18-1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04-1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79-1,22)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
Νοργεσιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεσιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νορελγεστρομίνη ↔ C _{max} 1,07 (0,94-1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92-1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89-1,28) Νοργεστρέλη ↔ C _{max} 1,18 (0,99-1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98-1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00-1,51) Αιθινυλοιστραδιόλη ↔ C _{max} 1,15 (740,97-1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94-1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80-1,23)	

α. Αναλογία μέσων (90% CI) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των φαρμάκων που συγχωρηγούνται με ένα φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης μεμονωμένα ή σε συνδυασμό και με τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης. Καμία επίδραση = 1,00.

β. Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.

γ. Χορηγούμενο ως Harvoni.

δ. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 70-143%.

ε. Αυτά είναι φάρμακα εντός κατηγορίας όπου μπορούν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.

στ. Η χορήγηση με χρονική καθυστέρηση (με απόσταση 12 ωρών) του atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate και Harvoni παρείχε παρόμοια αποτελέσματα.

ζ. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε υπό την παρουσία ακόμα δύο αντιικών παραγόντων άμεσης δράσης.

η. Όριο βιοδυναμίας/ισοδυναμίας 80-125%.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όταν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, απαιτείται εξαιρετική προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί η κύηση σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών. Σημαντικές τερατογόνες και/ή εμβρυοκτόνες επιδράσεις έχουν καταδειχθεί σε όλα τα είδη ζώων που εκτέθηκαν στη ριμπαβιρίνη. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μια χρονική περίοδο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, σύμφωνα με τις συστάσεις στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για πρόσθετες πληροφορίες.

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του ledipasvir, του sofosbuvir ή του Harvoni στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη με το ledipasvir ή το sofosbuvir σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθούν πλήρως τα όρια έκθεσης που επετεύχθησαν για το sofosbuvir στον αρουαίο σε σχέση με την αντίστοιχη έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Harvoni κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ledipasvir ή το sofosbuvir και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του ledipasvir και των μεταβολιτών του sofosbuvir στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Harvoni δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τους ανθρώπους για την επίδραση του Harvoni στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα του ledipasvir ή του sofosbuvir στη γονιμότητα.

Εάν η ριμπαβιρίνη συγχορηγείται με το Harvoni, ισχύουν οι αντενδείξεις όσον αφορά τη χρήση της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού (βλ. επίσης την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Harvoni (χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη) δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς ότι η κόπωση ήταν πιο συχνή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση ασφάλειας του ledipasvir/sofosbuvir βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τρεις κλινικές μελέτες Φάσης 3 (ION-3, ION-1 και ION-2) οι οποίες συμπεριέλαβαν 215, 539 και 326 ασθενείς που έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 8, 12 και 24 εβδομάδες, αντίστοιχα και 216, 328

και 328 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 8, 12 και 24 εβδομάδες, αντίστοιχα. Αυτές οι μελέτες δεν συμπεριέλαβαν καμία ομάδα μαρτύρων που δεν έλαβε ledipasvir/sofosbuvir. Περαιτέρω δεδομένα συμπεριλαμβάνουν μια διπλά τυφλή σύγκριση της ασφάλειας του ledipasvir/sofosbuvir (12 εβδομάδες) και του εικονικού φαρμάκου σε 155 κίρρωτικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αναλογία των ασθενών που διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0%, < 1% και 1% για ασθενείς που έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 8, 12 και 24 εβδομάδες, αντίστοιχα και < 1%, 0% και 2% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 8, 12 και 24 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Στις κλινικές μελέτες, κόπωση και κεφαλαλγία ήταν πιο συχνές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Όταν το ledipasvir/sofosbuvir μελετήθηκε με τη ριμπαβιρίνη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου με τη θεραπεία συνδυασμού με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ήταν συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριμπαβιρίνης, χωρίς αύξηση της συχνότητας ή της σοβαρότητας των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν αναγνωριστεί με το Harvoni (Πίνακας 4). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναγνωρίστηκαν με το Harvoni

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Γενικές διαταραχές:	
Πολύ συχνές	κόπωση

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Το προφίλ ασφάλειας του ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και/ή εκείνους που βρίσκονται μετά από μεταμόσχευση ήπατος αξιολογήθηκε σε μια μελέτη ανοικτής επισημάνσης (SOLAR-1). Δεν ανιχνεύθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μεταξύ ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή εκείνων που βρίσκονταν μετά από μεταμόσχευση ήπατος και οι οποίοι λάμβαναν ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη. Αν και ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, παρουσιάστηκαν πιο συχνά σε αυτήν τη μελέτη σε σύγκριση με μελέτες που απέκλεισαν μη αντιρροπούμενους ασθενείς και/ή ασθενείς που βρίσκονταν μετά από μεταμόσχευση ήπατος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν εκείνες που αναμένονται ως κλινικά επακόλουθα της προχωρημένης ηπατικής νόσου και/ή της μεταμόσχευσης ή ήταν συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριμπαβιρίνης (βλ. παράγραφο 5.1 για λεπτομέρειες αυτής της μελέτης).

Μειώσεις της αιμοσφαιρίνης έως < 10 g/dl και $< 8,5$ g/dl κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάστηκαν στο 39% και 13% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη, αντίστοιχα. Η ριμπαβιρίνη διακόπηκε στο 19% των ασθενών.

10% των ληπτών μεταμόσχευσης ήπατος είχαν τροποποίηση των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Harvoni σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το Harvoni χορηγείται με αμιοδαρόνη ταυτόχρονα ή/και με άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υψηλότερες τεκμηριωμένες δόσεις του ledipasvir και sofosbuvir ήταν 120 mg δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες και μία εφάπαξ δόση 1.200 mg, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες με υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα συγκεκριμένα επίπεδα δόσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε συχνότητα και σοβαρότητα με εκείνες που αναφέρθηκαν στις ομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων είναι μη γνωστές.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Harvoni. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Harvoni συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απομάκρυνση του ledipasvir καθώς το ledipasvir συνδέεται σε υψηλό βαθμό στην πρωτεΐνη πλάσματος. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη του sofosbuvir, GS-331007, με ποσοστό εξαγωγής 53%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άμεσης δράσης αντιικά, κωδικός ATC: **δεν έχει ακόμα ορισθεί**

Μηχανισμός δράσης

Το ledipasvir είναι ένας αναστολέας του HCV που στοχεύει την πρωτεΐνη HCV NS5A, η οποία είναι απαραίτητη τόσο για την αντιγραφή του RNA όσο και για τη συγκρότηση βιρίων του HCV. Η βιοχημική επιβεβαίωση της αναστολής της NS5A από το ledipasvir δεν είναι επί του παρόντος

δυνατή, καθώς η NS5A δεν έχει ενζυματική λειτουργία. *In vitro* μελέτες επιλογής αντοχής και διασταυρούμενης αντοχής υποδεικνύουν ότι το ledipasvir στοχεύει την NS5A ως τρόπο δράσης του.

Το sofosbuvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της HCV NS5B RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή. Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο που υπόκειται σε ενδοκυτταρικό μεταβολισμό για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό αναλόγο ουριδίνης (GS-461203), το οποίο μπορεί να ενσωματωθεί στο HCV RNA από την NS5B πολυμεράση και λειτουργεί ως τερματιστής αλύσου. Το GS-461203 (ο ενεργός μεταβολίτης του sofosbuvir) δεν είναι ούτε αναστολέας των πολυμερασών του ανθρώπινου DNA και RNA ούτε αναστολέας της πολυμεράσης του μιτοχονδριακού RNA.

Αντιική δράση

Οι τιμές EC_{50} του ledipasvir και του sofosbuvir έναντι των πλήρους μήκους ή χιμαιρικών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν αλληλουχίες NS5A και NS5B από κλινικά απομονώματα περιγράφονται στον Πίνακα 5. Η παρουσία 40% ανθρώπινου ορού δεν είχε καμία επίδραση στην αντι-HCV δράση του sofosbuvir αλλά μείωσε την αντι-HCV δράση του ledipasvir κατά 12 φορές έναντι των ρεπλικονίων HCV γονότυπου 1a.

Πίνακας 5: Δράση του ledipasvir και του sofosbuvir έναντι χιμαιρικών ρεπλικονίων

Γονότυπος ρεπλικονίων	Δράση του ledipasvir (EC_{50} , nM)		Δράση του sofosbuvir (EC_{50} , nM)	
	Σταθερά ρεπλικόνια	Παροδικά ρεπλικόνια NS5A Διάμεση (εύρος) ^α	Σταθερά ρεπλικόνια	Παροδικά ρεπλικόνια NS5B Διάμεση (εύρος) ^α
Γονότυπος 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Γονότυπος 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Γονότυπος 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Γονότυπος 2b	16-530 ^β	-	15 ^β	-
Γονότυπος 3a	168	-	50	81 (24-181)
Γονότυπος 4a	0,39	-	40	-
Γονότυπος 4d	0,60	-	-	-
Γονότυπος 5a	0,15 ^β	-	15 ^β	-
Γονότυπος 6a	1,1 ^β	-	14 ^β	-
Γονότυπος 6e	264 ^β	-	-	-

α. Παροδικά ρεπλικόνια που φέρουν NS5A ή NS5B από απομονώματα ασθενούς.

β. Τα χιμαιρικά ρεπλικόνια που φέρουν γονίδια NS5A από το γονότυπο 2b, 5a, 6a και 6e χρησιμοποιήθηκαν για τις δοκιμές του ledipasvir ενώ τα χιμαιρικά ρεπλικόνια που φέρουν γονίδια NS5B από το γονότυπο 2b, 5a ή 6a χρησιμοποιήθηκαν για τις δοκιμές του sofosbuvir.

Αντοχή

Σε καλλιέργεια κυττάρων

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για το γονότυπο 1a και 1b. Μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση Y93H της NS5A τόσο στο γονότυπο 1a όσο και στον 1b. Επιπλέον, μια υποκατάσταση Q30E αναπτύχθηκε στα ρεπλικόνια γονότυπου 1a. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξιγένεση των NS5A RAVs κατέδειξε ότι οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μεταβολή > 100 και ≤ 1.000 φορές στην ευαισθησία στο ledipasvir είναι οι Q30H/R, L31I/M/V, P32L και Y93T στο γονότυπο 1a και οι P58D και Y93S στο γονότυπο 1b, ενώ οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μεταβολή > 1.000 φορές είναι οι M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S στο γονότυπο 1a και οι A92K και Y93H στο γονότυπο 1b.

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a και 6a. Μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση S282T της NS5B σε όλους τους γονότυπους ρεπλικονίων που εξετάστηκαν. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξιγένεση της υποκατάστασης S282T στα ρεπλικόνια 8 γονότυπων επέφερε κατά 2 έως 18 φορές μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir και μείωσε την ικανότητα ιικής αντιγραφής κατά 89% έως 99% σε σύγκριση με τον αντίστοιχο μη μεταλλαγμένο τύπο.

Σε κλινικές μελέτες – Γονότυπος 1

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών που έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir σε μελέτες Φάσης 3 (ION-3, ION-1 και ION-2), 37 ασθενείς (29 με γονότυπο 1a και 8 με γονότυπο 1b) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας ή πρώιμης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης και τα οποία είχαν HCV RNA > 1.000 IU/ml. Δεδομένα βαθιάς αλληλούχησης (οριακή τιμή προσδιορισμού 1%) NS5A και NS5B μετά την έναρξη ήταν διαθέσιμα για 37/37 και 36/37 ασθενείς, αντίστοιχα.

Παραλλαγές της NS5A συσχετιζόμενες με την αντοχή (RAVs) παρατηρήθηκαν σε απομονώματα μετά την έναρξη από 29/37 ασθενείς (22/29 γονότυπου 1a και 7/8 γονότυπου 1b) που δεν πέτυχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (*sustained virologic response*, SVR). Από τους 29 ασθενείς με γονότυπο 1a οι οποίοι πληρούσαν τις προϋποθέσεις για έλεγχο αντοχής, 22/29 (76%) ασθενείς είχαν μία ή περισσότερες NS5A RAVs στις θέσεις K24, M28, Q30, L31, S38 και Y93 κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, ενώ στους υπόλοιπους 7/29 ασθενείς δεν ανιχνεύθηκαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας. Οι πιο συχνές παραλλαγές ήταν οι Q30R, Y93H και L31M. Από τους 8 ασθενείς με γονότυπο 1b οι οποίοι πληρούσαν τις προϋποθέσεις για έλεγχο αντοχής, 7/8 (88%) είχαν μία ή περισσότερες NS5A RAVs στις θέσεις L31 και Y93 κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, ενώ 1/8 ασθενείς δεν είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας. Η πιο συχνή παραλλαγή ήταν η Y93H. Μεταξύ των 8 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, 7 ασθενείς έλαβαν 8 εβδομάδες θεραπείας (n = 3 με ledipasvir/sofosbuvir, n = 4 με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη) και 1 ασθενής έλαβε ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες. Στις φαινοτυπικές αναλύσεις, απομονώματα μετά την έναρξη από ασθενείς που είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας κατέδειξαν κατά 20 έως τουλάχιστον 243 φορές (η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε) μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξιογένεση της υποκατάστασης Y93H τόσο στο γονότυπο 1a όσο και στον 1b καθώς και η υποκατάσταση Q30R και L31M στο γονότυπο 1a επέφεραν υψηλά επίπεδα μειωμένης ευαισθησίας στο ledipasvir (μεταβολή στις τιμές EC₅₀ που κυμάνθηκε από 544 φορές έως 1.677 φορές).

Η συσχετιζόμενη με την αντοχή στο sofosbuvir υποκατάσταση S282T στην NS5B δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα απομόνωμα ιολογικής αποτυχίας από τις μελέτες Φάσης 3. Ωστόσο, η υποκατάσταση NS5B S282T σε συνδυασμό με τις υποκαταστάσεις L31M, Y93H και Q30L της NS5A ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με το ledipasvir/sofosbuvir από μια μελέτη Φάσης 2 (LONESTAR). Αυτός ο ασθενής ακολούθως υποβλήθηκε σε επαναληπτική θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες και πέτυχε SVR μετά την επαναληπτική θεραπεία.

Στη μελέτη SIRIUS (βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια», παρακάτω) 5 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. NS5A RAVs παρατηρήθηκαν κατά την υποτροπή σε 5/5 ασθενείς (για γονότυπο 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] και Q30R [n = 1], για γονότυπο 1b: Y93H [n = 3]).

Στη μελέτη SOLAR-1 (βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια», παρακάτω) 13 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη. NS5A RAVs παρατηρήθηκαν κατά το χρόνο της υποτροπής σε 11/13 ασθενείς (για γονότυπο 1a: Q30R μόνο [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1], για γονότυπο 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

Σε κλινικές μελέτες – Γονότυπος 2, 3, 4, 5 και 6

NS5A RAVs: Κανένας ασθενής με λοίμωξη γονότυπου 2 δεν παρουσίασε υποτροπή στην κλινική μελέτη και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με NS5A RAVs κατά τον χρόνο της αποτυχίας.

Σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, η ανάπτυξη NS5A RAVs (συμπεριλαμβανομένου του εμπλουτισμού των RAVs που ήταν παρούσες κατά την έναρξη) τυπικά δεν ανιχνεύθηκε κατά τον χρόνο της αποτυχίας (n = 17).

Στη λοίμωξη γονότυπου 4, 5 και 6, αξιολογήθηκαν μόνο μικροί αριθμοί ασθενών (συνολικά 5 ασθενείς με αποτυχία). Η υποκατάσταση Y93C της NS5A εμφανίστηκε στον HCV από 1 ασθενή (γονότυπος 4), ενώ NS5A RAVs που ήταν παρούσες κατά την έναρξη παρατηρήθηκαν κατά τον χρόνο της αποτυχίας σε όλους τους ασθενείς.

NS5B RAVs: Η υποκατάσταση S282T της NS5B εμφανίστηκε στον HCV από 1/17 αποτυχίες γονότυπου 3, και στον HCV από 1/3, 1/1 και 1/1 αποτυχίες γονότυπου 4, 5 και 6, αντίστοιχα.

Επίδραση των παραλλαγών του HCV συσχετιζόμενων με την αντοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας

Γονότυπος 1

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, 16% των ασθενών είχαν NS5A RAVs κατά την έναρξη που αναγνωρίστηκαν μέσω αλληλούχισης πληθυσμού ή βαθιάς αλληλούχισης ανεξαρτήτως υποτύπου. Οι NS5A RAVs κατά την έναρξη ήταν δυσανάλογα υψηλές σε ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν υποτροπή στις μελέτες Φάσης 3 (βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια»).

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir (χωρίς ριμπαβιρίνη) σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (σκέλος 1 της μελέτης ION-2) 4/4 ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν μεταβολή του ledipasvir ≤ 100 φορές πέτυχαν SVR. Για το ίδιο σκέλος θεραπείας, ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν μεταβολή > 100 φορές, υποτροπή παρουσιάστηκε σε 4/13 (31%), σε σύγκριση με 3/95 (3%) σε εκείνους χωρίς οποιεσδήποτε RAVs ή RAVs κατά την έναρξη που να επέφεραν μεταβολή ≤ 100 φορές.

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, (SIRIUS, $n = 77$), 8/8 ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν > 100 φορές μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir πέτυχαν SVR12.

Η ομάδα των NS5A RAVs που επέφεραν > 100 φορές μεταβολή και παρατηρήθηκε στους ασθενείς περιλάμβανε τις ακόλουθες υποκαταστάσεις στο γονότυπο 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ή στο γονότυπο 1b (Y93H). Η αναλογία τέτοιων NS5A RAVs κατά την έναρξη που παρατηρήθηκαν μέσω βαθιάς αλληλούχισης κυμάνθηκε από πολύ χαμηλή (οριακή τιμή για τον προσδιορισμό = 1%) έως υψηλή (κύριο μέρος του πληθυσμού πλάσματος).

Η συσχετιζόμενη με την αντοχή στο sofosbuvir υποκατάσταση S282T δεν ανιχνεύθηκε στην αλληλουχία NS5B κατά την έναρξη σε κανέναν ασθενή στις μελέτες Φάσης 3 μέσω αλληλούχισης πληθυσμού ή βαθιάς αλληλούχισης. SVR επετεύχθη και στους 24 ασθενείς ($n = 20$ με L159F+C316N, $n = 1$ με L159F και $n = 3$ με N142T) οι οποίοι είχαν παραλλαγές κατά την έναρξη συσχετιζόμενες με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς NS5B.

Μετά από θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος, με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (SOLAR-1), κανένας ($n = 8$) από τους ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν μεταβολή του ledipasvir > 100 φορές δεν υποτροπίασε. Μετά από θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη νόσο (ανεξάρτητα από την κατάσταση μεταμόσχευσης ήπατος), 3/7 ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν > 100 φορές μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir υποτροπίασαν, σε σύγκριση με 4/68 από εκείνους χωρίς οποιεσδήποτε RAVs ή RAVs κατά την έναρξη που να επέφεραν ≤ 100 φορές μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir.

Γονότυπος 2, 3, 4, 5 και 6

Λόγω του περιορισμένου μεγέθους των μελετών, οι συνέπειες των NS5A RAVs κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας για ασθενείς με CHC γονότυπου 2, 3, 4, 5 ή 6 δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις εκβάσεις από την παρουσία ή την απουσία NS5A RAVs κατά την έναρξη.

Διασταυρούμενη ανοχή

Το ledipasvir ήταν πλήρως δραστικό έναντι της συσχετιζόμενης με την ανοχή στο sofosbuvir υποκατάστασης S282T στην NS5B ενώ όλες οι συσχετιζόμενες με την ανοχή στο ledipasvir υποκαταστάσεις στην NS5A ήταν πλήρως ευαίσθητες στο sofosbuvir. Τόσο το sofosbuvir όσο και το ledipasvir ήταν πλήρως δραστικά έναντι υποκαταστάσεων που συσχετίζονται με ανοχή σε άλλα άμεσης δράσης αντιικά με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς NS5B και οι αναστολείς πρωτεάσης NS3. Υποκαταστάσεις NS5A που επιφέρουν ανοχή στο ledipasvir μπορεί να μειώσουν την αντιική δράση άλλων αναστολέων NS5A.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες Φάσης 3 ανοικτής επισημάνσης με δεδομένα διαθέσιμα για ένα σύνολο 1.950 ασθενών με CHC γονότυπου 1. Οι τρεις μελέτες Φάσης 3 περιλάμβαναν μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (ION-3), μία μελέτη σε κίρρωτικούς και μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (ION-1) και μία μελέτη σε κίρρωτικούς και μη κίρρωτικούς ασθενείς που απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή με βάση ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένων αγωγών που περιείχαν έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV (ION-2). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Και οι τρεις μελέτες Φάσης 3 αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβρίνη.

Η διάρκεια της θεραπείας ήταν σταθερή σε κάθε μελέτη. Οι τιμές HCV RNA στον ορό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με χρήση της δοκιμασίας COBAS TaqMan HCV (έκδοση 2.0), για χρήση με το «High Pure System». Ο προσδιορισμός είχε χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης (*lower limit of quantification*, LLOQ) 25 IU/ml. SVR ήταν το κύριο τελικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV, η οποία ορίστηκε ως HCV RNA χαμηλότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες χωρίς κίρρωση – ION-3 (μελέτη 0108) – Γονότυπος 1

Η μελέτη ION-3 αξιολόγησε 8 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβρίνη και 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με CHC γονότυπου 1. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 σε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας και διαστρωματώθηκαν με βάση το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b).

Πίνακας 6: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-3

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 216)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 216)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 647)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Ανδρικό φύλο	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Φυλή: Μαύροι/ Αφρο-αμερικανοί	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Λευκοί	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Γονότυπος 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^α
IL28CC γονότυπος	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^β</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)
Μη ερμηνεύσιμο	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

α. Ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 8 εβδομάδων δεν είχε επιβεβαιωμένο υπότυπο γονότυπου 1.

β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 7: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-3

	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 216)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>			
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/215	0/216	0/216
Υποτροπή ^α	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Άλλο ^β	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Γονότυπος</i>			
Γονότυπος 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Γονότυπος 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Η θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη ήταν μη κατώτερη ως προς τη θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη (διαφορά θεραπείας: 0,9%, 95%, διάστημα εμπιστοσύνης: -3,9% έως 5,7%) και τη θεραπεία 12 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir (διαφορά θεραπείας: -2,3%, 97,5%, διάστημα εμπιστοσύνης: -7,2% έως 3,6%). Μεταξύ ασθενών με HCV RNA κατά την έναρξη < 6 εκατομμύρια IU/ml, το SVR ήταν 97% (119/123) με θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir και 96% (126/131) με θεραπεία 12 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir.

Πίνακας 8: Ποσοστά υποτροπής κατά τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-3, πληθυσμός ιολογικής αποτυχίας*

	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 210)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 211)
<i>Φύλο</i>			
Ανδρικό	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Γυναικείο	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 γονότυπος</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Μη CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV RNA κατά την έναρξη^α</i>			
HCV RNA < 6 εκατομμύρια IU/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 εκατομμύρια IU/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Οι ασθενείς που χάθηκαν από την παρακολούθηση ή που απέσυραν τη συγκατάθεσή τους αποκλείστηκαν.

α. Οι τιμές HCV RNA καθορίστηκαν με χρήση του προσδιορισμού TaqMan της Roche. Η τιμή HCV RNA ενός ασθενούς μπορεί να διαφέρει από επίσκεψη σε επίσκεψη.

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες με ή χωρίς κίρρωση – ION-1 (μελέτη 0102) – Γονότυπος 1

Η ION-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης η οποία αξιολόγησε 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε 865 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με CHC γονότυπου 1 συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κίρρωση (τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1:1). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b).

Πίνακας 9: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-1

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 εβδομάδες (n = 217)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 865)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Ανδρικό φύλο	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Φυλή: Μαύρου/ Αφρο-αμερικανοί	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Λευκοί	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Γονότυπος 1a ^α	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC γονότυπος	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^β</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)
Μη ερμηνεύσιμο	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

α. Δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 12 εβδομάδων, ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδων, δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 24 εβδομάδων και δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων δεν είχαν επιβεβαιωμένο υπότυπο γονότυπου 1.

β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 10: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-1

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Εκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>				
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/213 ^α	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Υποτροπή ^β	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Άλλο ^γ	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>				
<i>Γονότυπος</i>				
Γονότυπος 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Γονότυπος 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Κίρρωση^δ</i>				
Όχι	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Ναι	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

α. Ένας ασθενής αποκλείστηκε από το σκέλος θεραπείας LDV/SOF 12 εβδομάδων και ένας ασθενής αποκλείστηκε από το σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων καθώς και οι δύο ασθενείς είχαν λοίμωξη με HCV γονότυπου 4.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

γ. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

δ. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.

Ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ή χωρίς κίρρωση – ION-2 (μελέτη 0109) – Γονότυπος 1

Η ION-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισημάνσης η οποία αξιολόγησε 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1:1) σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 με ή χωρίς κίρρωση οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή με βάση ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένων αγωγών που περιείχαν έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης, το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b) και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία για HCV (υποτροπή/ιολογική διαφυγή έναντι μη ανταπόκρισης).

Πίνακας 11: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-2

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 111)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 440)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Ανδρικό φύλο	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Φυλή: Μαύρου/ Αφρο-αμερικανοί	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Λευκοί	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Γονότυπος 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Προηγούμενη θεραπεία για HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^α
Αναστολέας πρωτεάσης του HCV + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^α
IL28CC γονότυπος	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^β</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)
Μη ερμηνεύσιμο	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

α. Ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 24 εβδομάδων και ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων είχαν προηγουμένως αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή βασισμένη σε μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη.

β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 12: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-2

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>				
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Υποτροπή ^α	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Άλλο ^β	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>				
<i>Γονότυπος</i>				
Γονότυπος 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Γονότυπος 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Κίρρωση</i>				
Όχι	95% (83/87)	100% (88/88) ^γ	99% (85/86) ^γ	99% (88/89)
Ναι ^δ	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Προηγούμενη θεραπεία για HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Αναστολέας πρωτεάσης του HCV + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

γ. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.

δ. Βαθμολογία Metavir = 4 ή βαθμολογία Ishak ≥ 5 μέσω βιοψίας ήπατος ή βαθμολογία FibroTest > 0,75 και (APRI) > 2.

Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει τα ποσοστά υποτροπής με τις αγωγές 12 εβδομάδων (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) για επιλεγμένες υποομάδες (βλ. επίσης την προηγούμενη παράγραφο «Επίδραση των παραλλαγών του HCV συσχετιζόμενων με την αντοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας»). Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, υποτροπές συνέβησαν μόνο υπό την παρουσία NS5A RAVs κατά την

έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη. Σε κίρρωτικούς ασθενείς, υποτροπές συνέβησαν και με τις δύο αγωγές και υπό την απουσία και παρουσία NS5A RAVs κατά την έναρξη.

Πίνακας 13: Ποσοστά υποτροπής για επιλεγμένες υποομάδες στη μελέτη ION-2

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 111)
Αριθμός ασθενών με ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	108	111	109	110
<i>Κίρρωση</i>				
Όχι	5% (4/86) ^α	0% (0/88) ^β	0% (0/86) ^β	0% (0/88)
Ναι	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Παρουσία σχετιζόμενων με την αντοχή υποκαταστάσεων NS5A κατά την έναρξη^γ</i>				
Όχι	3% (3/91) ^δ	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^{στ}
Ναι	24% (4/17) ^ε	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

α. Αυτοί οι 4 μη κίρρωτικοί ασθενείς με υποτροπή είχαν όλοι πολυμορφισμούς NS5A σχετιζόμενους με την αντοχή κατά την έναρξη.

β. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.

γ. Η ανάλυση (μέσω βαθιάς αλληλούχισης) συμπεριέλαβε πολυμορφισμούς NS5A σχετιζόμενους με την αντοχή οι οποίοι επέφεραν > 2,5 φορές μεταβολή στην EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T και Y93C/F/H/N/S για HCV λοίμωξη γονότυπου 1a και L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K και Y93C/H/N/S για γονότυπου 1b).

δ. 3/3 από αυτούς τους ασθενείς είχαν κίρρωση.

ε. 0/4 από αυτούς τους ασθενείς είχαν κίρρωση.

στ. Ένας ασθενής που πέτυχε ιικό φορτίο < LLOQ στο τέλος της θεραπείας είχε ελλείποντα δεδομένα NS5A κατά την έναρξη και αποκλείστηκε από την ανάλυση.

Ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κίρρωση – SIRIUS – Γονότυπος 1

Η SIRIUS συμπεριέλαβε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση οι οποίοι αρχικά απέτυχαν σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (PEG-IFN) + ριμπαβιρίνη και στη συνέχεια απέτυχαν σε αγωγή που αποτελούνταν από πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη + έναν αναστολέα πρωτεάσης NS3/4A. Η κίρρωση καθορίστηκε μέσω βιοψίας, Fibroscan (> 12,5 kPa) ή FibroTest > 0,75 και δείκτη λόγου AST:αιμοπετάλια (APRI) > 2.

Η μελέτη (διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο) αξιολόγησε 24 εβδομάδες θεραπείας ledipasvir/sofosbuvir (με εικονικό φάρμακο ριμπαβιρίνης) έναντι 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς στο τελευταίο σκέλος θεραπείας έλαβαν εικονικό φάρμακο (για ledipasvir/sofosbuvir και ριμπαβιρίνη) κατά την διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων, ακολουθούμενο από ενεργή τυφλοποιημένη θεραπεία κατά τη διάρκεια των ακόλουθων 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b) και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία (κατά πόσον είχε επιτευχθεί HCV RNA < LLOQ).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη (εύρος: 23 έως 77), 74% των ασθενών ήταν άνδρες, 97% ήταν λευκοί, 63% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a, 94% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT).

Από τους 155 ασθενείς που εντάχθηκαν, 1 ασθενής διέκοψε τη θεραπεία ενώ λάμβανε εικονικό φάρμακο. Από τους υπόλοιπους 154 ασθενείς, ένα σύνολο 149 ασθενών πέτυχαν SVR12 και στις δύο ομάδες θεραπείας, 96% (74/77) των ασθενών στην ομάδα ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη 12 εβδομάδων και 97% (75/77) των ασθενών στην ομάδα ledipasvir/sofosbuvir 24 εβδομάδων. Και οι 5 ασθενείς οι οποίοι δεν πέτυχαν SVR12 υποτροπιάσαν αφού είχαν ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας (βλ. παράγραφο «Αντοχή» – «Σε κλινικές μελέτες» παραπάνω).

Ενήλικες που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία οι οποίοι απέτυχαν σε sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως αποτύχει σε θεραπεία με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN υποστηρίζεται από δύο κλινικές μελέτες. Στη μελέτη 1118, 44 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1, συμπεριλαμβανομένων 12 κίρρωτικών ασθενών,

οι οποίοι είχαν προηγουμένως αποτύχει σε αγωγή με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη + PEG-IFN ή με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες· το SVR ήταν 100% (44/44). Στη μελέτη ION-4, εντάχθηκαν 13 ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV/HIV-1 λοίμωξη με γονότυπο 1, συμπεριλαμβανομένου 1 κίρρωτικού ασθενούς, οι οποίοι είχαν αποτύχει σε αγωγή με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη· το SVR ήταν 100% (13/13) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir.

Ενήλικες με συνυπάρχουσα HCV/HIV λοίμωξη – ION-4

Η ION-4 ήταν μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη σε ασθενείς πρωτοθεραπευόμενους για HCV και ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με CHC γονότυπου 1 ή 4 με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με PEG-IFN + ριμπαβιρίνη ± έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV ή sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε σταθερή αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV-1 η οποία περιλάμβανε emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, χορηγούμενα με efavirenz, rilpivirine ή raltegravir.

Η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη (εύρος: 26 έως 72), 82% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 61% ήταν λευκοί, 34% ήταν μαύροι, 75% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 2% είχαν λοίμωξη γονότυπου 4, 76% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), και 20% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση. Πενήντα πέντε τοις εκατό (55%) των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Πίνακας 14: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-4

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 335)
SVR	96% (321/335) ^α
<i>Εκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>	
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	< 1% (2/335)
Υποτροπή ^β	3% (10/333)
Άλλο ^γ	< 1% (2/335)
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>	
Ασθενείς με κίρρωση	94% (63/67)
Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κίρρωση	98% (46/47)

α. 8 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 4 εντάχθηκαν στη μελέτη με 8/8 να έχουν επιτύχει SVR12.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

γ. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Ενήλικες με συνυπάρχουσα HCV/HIV λοίμωξη – ERADICATE

Η ERADICATE ήταν μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης για την αξιολόγηση 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε 50 ασθενείς με CHC γονότυπου 1 με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον HIV. Όλοι οι ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στη θεραπεία για τον HCV χωρίς κίρρωση, 26% (13/50) των ασθενών ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV και 74% (37/50) των ασθενών λάμβαναν συγχρηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV. Κατά το χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης, 40 ασθενείς έφθασαν 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία και το SVR12 ήταν 98% (39/40).

Ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος και μετά από μεταμόσχευση ήπατος – SOLAR-1

Η SOLAR-1 είναι μια πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολογεί 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με CHC γονότυπου 1 ή 4 οι οποίοι έχουν προχωρημένη ηπατική νόσο και/ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος. Βρίσκονται υπό αξιολόγηση επτά πληθυσμοί ασθενών (ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση [CPT B και C] πριν από μεταμόσχευση / μετά από μεταμόσχευση, χωρίς κίρρωση / μετά από μεταμόσχευση CPT A / μετά από μεταμόσχευση CPT B / μετά από μεταμόσχευση CPT C / ινώδης χολοστατική ηπατίτιδα μετά από μεταμόσχευση [FCH]). Ασθενείς με βαθμολογία CPT > 12 αποκλείστηκαν.

Πίνακας 15: Ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) στη μελέτη SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 168)^α		LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 163)^α	
	SVR	Υποτροπή	SVR	Υποτροπή
Πριν από μεταμόσχευση				
CPT B	87% (26/30)	10,3% (3/29)	89% (24/27)	4,0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5,0% (1/20)	87% (20/23)	9,1% (2/22)
Μετά από μεταμόσχευση				
Βαθμολογία Metavir F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A ^β	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B ^β	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C ^β	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FCH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

α. Έξι ασθενείς (1 στην ομάδα θεραπείας 12 εβδομάδων, 5 στην ομάδα θεραπείας 24 εβδομάδων) με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία μέτρηση πριν από τη μεταμόσχευση, υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση πριν από το SVR12 και αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις SVR12 και υποτροπής. Μόνο ασθενείς οι οποίοι κατέδειξαν SVR12 ή υποτροπή συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις υποτροπής.

β. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = βαθμολογία CPT 5-6 (αντιρροπούμενη), CPT B = βαθμολογία CPT 7-9 (μη αντιρροπούμενη), CPT C = βαθμολογία CPT 10-12 (μη αντιρροπούμενη).

Από τους 169 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (CPT B ή C πριν ή μετά από μεταμόσχευση), εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν SVR12 και είχαν διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα εβδομάδας 12 μετά τη θεραπεία (π.χ. εξαιρουμένων των ασθενών που απεβίωσαν, υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ή είχαν ελλιπή δεδομένα σε αυτό το χρονικό σημείο) αξιολογήθηκαν για μεταβολές στις βαθμολογίες MELD (μοντέλο για ηπατική νόσο τελικού σταδίου) και CPT.

Μεταβολή στη βαθμολογία MELD: 53% (72/135) και 21% (28/135) είχαν βελτίωση ή καμία μεταβολή της βαθμολογίας MELD από την έναρξη έως την εβδομάδα 4 μετά τη θεραπεία, αντίστοιχα· από τους 35 ασθενείς των οποίων η βαθμολογία MELD ήταν ≥ 15 κατά την έναρξη, 63% (22/35) είχαν βαθμολογία MELD < 15 κατά την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία. Η βελτίωση στις βαθμολογίες MELD που παρατηρήθηκε προερχόταν σε μεγάλο βαθμό από βελτιώσεις στην ολική χολερυθρίνη.

Μεταβολή στην CPT: 59% (79/133) και 34% (45/133) είχαν βελτίωση ή καμία μεταβολή των βαθμολογιών CPT από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία, αντίστοιχα· από τους 39 ασθενείς οι οποίοι είχαν κίρρωση CPT C κατά την έναρξη, 56% (22/39) είχαν κίρρωση CPT B κατά την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία· από τους 99 ασθενείς οι οποίοι είχαν κίρρωση CPT B κατά την έναρξη, 29% (27/92) είχαν κίρρωση CPT A κατά την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία. Η βελτίωση στις βαθμολογίες CPT που παρατηρήθηκε προερχόταν σε μεγάλο βαθμό από βελτιώσεις στην ολική χολερυθρίνη και στη λευκωματίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο γονότυπο 2, 3, 4, 5 και 6 (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Το ledipasvir/sofosbuvir έχει αξιολογηθεί για τη θεραπεία λοίμωξης μη-γονότυπου 1 σε μικρές μελέτες Φάσης 2, όπως συνοψίζεται παρακάτω.

Στις κλινικές μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση, οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι ή με προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία μετά τη θεραπεία με PEG-IFN + ριμπαβιρίνη +/- έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV.

Για λοίμωξη γονότυπου 2, 4, 5 και 6, η θεραπεία αποτελούταν από ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη, χορηγούμενο για 12 εβδομάδες (Πίνακας 16). Για λοίμωξη γονότυπου 3, το ledipasvir/sofosbuvir χορηγήθηκε με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, επίσης για 12 εβδομάδες (Πίνακας 17).

Πίνακας 16: Ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) με το ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 2, 4, 5 και 6

Μελέτη	GT	n	TE ^α	SVR12		Υποτροπή ^β
				Συνολικά	Κίρρωση	
Μελέτη 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Μελέτη 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Μελέτη 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Μελέτη 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

α. TE: αριθμός ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

Πίνακας 17: Ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες		LDV/SOF 12 εβδομάδες	
	SVR	Υποτροπή ^α	SVR	Υποτροπή ^α
Πρωτοθεραπευόμενοι	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Ασθενείς με κίρρωση	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
Είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Ασθενείς με κίρρωση	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: δεν έχει μελετηθεί.

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ledipasvir/sofosbuvir σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του ledipasvir/sofosbuvir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του ledipasvir στο πλάσμα παρατηρήθηκε στις 4,0 ώρες μετά τη δόση. Το sofosbuvir απορροφήθηκε ταχέως και οι διάμεσες ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν ~ 1 ώρα μετά τη δόση. Η διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα παρατηρήθηκε στις 4 ώρες μετά τη δόση.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, η AUC₀₋₂₄ σταθεροποιημένης κατάστασης με χρήση του γεωμετρικού μέσου για το ledipasvir (n = 2.113), το sofosbuvir (n = 1.542) και τον GS-331007 (n = 2.113) ήταν 7.290, 1.320 και 12.000 ng•h/ml, αντίστοιχα. Η C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης για το ledipasvir, το sofosbuvir και τον GS-331007 ήταν 323, 618 και 707 ng/ml, αντίστοιχα. Η AUC₀₋₂₄ και η C_{max} του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν παρόμοιες σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με HCV λοίμωξη. Σε σχέση με υγιή άτομα (n = 191), η AUC₀₋₂₄ και η C_{max} του ledipasvir ήταν κατά 24% χαμηλότερη και 32% χαμηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με HCV λοίμωξη. Η AUC του ledipasvir είναι ανάλογη προς τη δόση στο εύρος δόσης από 3 έως 100 mg. Οι AUC του sofosbuvir και του GS-331007 είναι σχεδόν ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης 200 mg έως 400 mg.

Επιδράσεις της τροφής

Σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, η χορήγηση εφάπαξ δόσης ledipasvir/sofosbuvir με ένα γεύμα με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά ή γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησε την AUC_{0-inf} του sofosbuvir κατά περίπου 2 φορές, αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την C_{max} του sofosbuvir. Οι

εκθέσεις στο GS-331007 και στο ledipasvir δεν άλλαξαν υπό την παρουσία είτε του ενός είτε του άλλου τύπου γεύματος. Το Harvoni μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

Κατανομή

Το ledipasvir συνδέεται κατά > 99,8% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος. Μετά από εφάπαξ δόση 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [¹⁴C]-ραδιενέργειας κυμάνθηκε μεταξύ 0,51 και 0,66.

Το sofosbuvir συνδέεται κατά περίπου 61-65% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 µg/ml έως 20 µg/ml. Η σύνδεση του GS-331007 σε πρωτεΐνες ήταν ελάχιστη στο ανθρώπινο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,7.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, δεν παρατηρήθηκε ανιχνεύσιμος μεταβολισμός του ledipasvir από το ανθρώπινο CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. Παρατηρήθηκαν ενδείξεις βραδέος οξειδωτικού μεταβολισμού μέσω άγνωστου μηχανισμού. Μετά από εφάπαξ δόση 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, η συστηματική έκθεση οφειλόταν σχεδόν αποκλειστικά στο μητρικό φάρμακο (> 98%). Αμετάβλητο ledipasvir είναι επίσης το κύριο είδος που είναι παρόν στα κόπρανα.

Το sofosbuvir μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό νουκλεοσιδικό ανάλογο GS-461203. Ο ενεργός μεταβολίτης δεν παρατηρείται. Η οδός μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει τη διαδοχική υδρόλυση της καρβοξυλεστερικής ομάδας που καταλύεται από την ανθρώπινη καθεψίνη A ή καρβοξυλεστεράση 1 και τη διάσπαση του φωσφοραμιδικού από το νουκλεοτίδιο της πρωτεΐνης δέσμευσης τριάδας ιστιδίνης 1 ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση μέσω της οδού βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων της πυριμιδίνης. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη GS-331007 που δεν μπορεί να επαναφωσφορυλιωθεί αποτελεσματικά και δεν έχει αντι-HCV δραστηριότητα *in vitro*. Εντός του ledipasvir/sofosbuvir, ο GS-331007 αντιπροσωπεύει περίπου το 85% της ολικής συστηματικής έκθεσης.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας στα κόπρανα και στα ούρα ήταν 87%, με το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενεργού δόσης να ανακτάται από τα κόπρανα (86%). Αμετάβλητο ledipasvir που είχε απεκκριθεί στα κόπρανα αντιπροσώπευε μια μέση τιμή 70% της χορηγούμενης δόσης και ο οξειδωτικός μεταβολίτης M19 αντιπροσώπευε 2,2% της δόσης. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χολική απέκκριση αμετάβλητου ledipasvir αποτελεί μια κύρια οδό αποβολής, με τη νεφρική απέκκριση να αποτελεί μια δευτερεύουσα οδό (περίπου 1%). Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του ledipasvir σε υγιείς εθελοντές μετά τη χορήγηση του ledipasvir/sofosbuvir στην κατάσταση νηστείας ήταν 47 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, η μέση συνολική ανάκτηση της δόσης ήταν μεγαλύτερη από 92%, αποτελούμενη από περίπου 80%, 14% και 2,5% ανάκτηση στα ούρα, στα κόπρανα και στον εκπνεόμενο αέρα, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης του sofosbuvir που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν GS-331007 (78%) ενώ το 3,5% ανακτήθηκε ως sofosbuvir. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι η κύρια οδός αποβολής για τον GS-331007 με ένα μεγάλο μέρος να απεκκρίνεται ενεργά. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του sofosbuvir και του GS-331007 μετά τη χορήγηση του ledipasvir/sofosbuvir ήταν 0,5 και 27 ώρες, αντίστοιχα.

Ούτε το ledipasvir ούτε το sofosbuvir δεν είναι υποστρώματα για τους μεταφορείς ηπατικής πρόσληψης, μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) 1, πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 ή OATP1B3. Ο GS-331007 δεν είναι υποστρώμα για νεφρικούς μεταφορείς συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 1 ή OAT3 ή OCT2.

In vitro δυναμικό του ledipasvir/sofosbuvir να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στην κλινική πράξη, το ledipasvir δεν είναι αναστολέας των ηπατικών μεταφορέων συμπεριλαμβανομένου του OATP 1B1 ή 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, του μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1, της πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής αντοχής (MRP) 2 ή του MRP4. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 και ο GS-331007 δεν είναι αναστολέας των OAT1, OCT2 και MATE1.

Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του CYP ή της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φύλη και φύλο

Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φύλης για το ledipasvir, το sofosbuvir ή τον GS-331007. Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φύλου για το sofosbuvir ή τον GS-331007. Η AUC και η C_{max} του ledipasvir ήταν κατά 77% και 58% υψηλότερες, αντίστοιχα, στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ φύλου και της έκθεσης στο ledipasvir δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη έδειξε ότι εντός του ηλικιακού εύρους (18 έως 80 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ledipasvir, στο sofosbuvir ή στον GS-331007. Οι κλινικές μελέτες του ledipasvir/sofosbuvir συμπεριέλαβαν 235 ασθενείς (8,6% του συνολικού αριθμού ασθενών) ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 90 mg ledipasvir σε HCV αρνητικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30$ ml/min κατά Cockcroft-Gault, διάμεση [εύρος] CrCl 22 [17-29] ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν σε HCV αρνητικούς ασθενείς με ήπια ($eGFR \geq 50$ και < 80 ml/min/1,73 m²), μέτρια ($eGFR \geq 30$ και < 50 ml/min/1,73 m²), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir. Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²), η AUC_{0-inf} του sofosbuvir ήταν 61%, 107% και 171% υψηλότερη στην ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η AUC_{0-inf} του GS-331007 ήταν 55%, 88% και 451% υψηλότερη, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η AUC_{0-inf} του sofosbuvir ήταν 28% υψηλότερη όταν το sofosbuvir δοσολογήθηκε 1 ώρα πριν την αιμοδιύλιση σε σύγκριση με 60% υψηλότερη όταν το sofosbuvir δόθηκε 1 ώρα μετά την αιμοδιύλιση. Η AUC_{0-inf} του GS-331007 σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου στους οποίους χορηγήθηκε sofosbuvir 1 ώρα πριν ή 1 ώρα μετά την αιμοδιύλιση ήταν τουλάχιστον κατά 10 φορές και 20 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα. Ο GS-331007 απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εξαγωγής 53%. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir, μια 4ωρη αιμοδιύλιση αφαίρεσε το 18% της δόσης sofosbuvir που χορηγήθηκε. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sofosbuvir δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 90 mg ledipasvir σε HCV αρνητικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία C). Η έκθεση πλάσματος στο ledipasvir (AUC_{inf}) ήταν παρόμοια σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και ασθενείς-μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη υπέδειξε ότι η κίρρωση δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ledipasvir.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν μετά από τη χορήγηση δόσης 7 ημερών 400 mg sofosbuvir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC₀₋₂₄ του sofosbuvir ήταν 126% και 143% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η AUC₀₋₂₄ του GS-331007 ήταν 18% και 9% υψηλότερη, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη υπέδειξε ότι η κίρρωση δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στο GS-331007.

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir σύμφωνα με μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Η έκθεση στο ledipasvir μειώνεται με το αυξανόμενο σωματικό βάρος αλλά η επίδραση δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ledipasvir

Δεν αναγνωρίστηκαν όργανα-στόχοι τοξικότητας σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους με το ledipasvir σε εκθέσεις AUC περίπου 7 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Το ledipasvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Το ledipasvir δεν ήταν καρκινογόνο στην 6μηνη μελέτη σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2 σε εκθέσεις έως και 26 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση. Μια μελέτη της καρκινογόνου δράσης σε αρουραίους είναι συνεχιζόμενη.

Το ledipasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρωμα και τη γονιμότητα. Στους θηλυκούς αρουραίους, ο μέσος αριθμός ωχρών σωματίων και θέσεων εμφύτευσης ήταν ελαφρώς μειωμένος σε εκθέσεις της μητέρας 6 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση. Στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ενεργειών, η έκθεση AUC στο ledipasvir ήταν περίπου 7 και 3 φορές, στα αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα, η ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις στις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια με το ledipasvir.

Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, σε δόση τοξική για τη μητέρα, οι αναπτυσσόμενοι απόγονοι των αρουραίων παρουσίασαν μέσο μειωμένο σωματικό βάρος και μέση αύξηση σωματικού βάρους όταν εκτέθηκαν *in utero* (μέσω δοσολόγησης της μητέρας) και κατά τη διάρκεια του θηλασμού (μέσω του μητρικού γάλακτος) σε έκθεση της μητέρας 4 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην επιβίωση, στη σωματική και συμπεριφορική ανάπτυξη και στις αναπαραγωγικές επιδόσεις στους απογόνους σε εκθέσεις της μητέρας παρόμοιες με την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Όταν χορηγήθηκε σε θηλάζοντες αρουραίους, το ledipasvir ανιχνεύθηκε στο πλάσμα θηλαζόμενων αρουραίων πιθανώς λόγω απέκκρισης του ledipasvir μέσω του γάλακτος.

Sofosbuvir

Στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, υψηλές δόσεις του 1:1 διαστερομερούς μείγματος προκάλεσαν ανεπιθύμητες ηπατικές (σκύλοι) και καρδιακές (αρουραίοι) ενέργειες και γαστρεντερικές αντιδράσεις (σκύλοι). Η έκθεση στο sofosbuvir στις μελέτες

σε τρωκτικά δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί πιθανώς λόγω της υψηλής δραστηριότητας της εστεράσης. Ωστόσο, η έκθεση στον κύριο μεταβολίτη GS-331007 στις δόσεις οι οποίες προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κατά 16 φορές (αρουραίοι) και 71 φορές (σκύλοι) υψηλότερη από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στο ήπαρ ή στην καρδιά σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε εκθέσεις 5 φορές (αρουραίοι) και 16 φορές (σκύλοι) υψηλότερες από την κλινική έκθεση. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στο ήπαρ ή στην καρδιά στις 2-ετείς μελέτες καρκινογόνου δράσης σε εκθέσεις 17 φορές (ποντικοί) και 9 φορές (αρουραίοι) υψηλότερες από την κλινική έκθεση.

Το sofosbuvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε ποντικούς.

Μελέτες καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς και αρουραίους δεν υποδεικνύουν καμία ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση του sofosbuvir χορηγούμενου σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα στους ποντικούς και 750 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Η έκθεση στο GS-331007 σε αυτές τις μελέτες ήταν έως και 17 φορές (ποντικοί) και 9 φορές (αρουραίοι) υψηλότερη από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir.

Το sofosbuvir δεν είχε καμία επίδραση στη βιωσιμότητα των εμβρύων/κυημάτων ή στη γονιμότητα στους αρουραίους και δεν ήταν τερατογόνο στις μελέτες ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων στους αρουραίους. Στις μελέτες σε κουνέλια, η έκθεση στο sofosbuvir ήταν 6 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Στις μελέτες σε αρουραίους, η έκθεση στο sofosbuvir δεν κατέστη δυνατό να προσδιοριστεί αλλά τα όρια έκθεσης με βάση τον κύριο ανθρώπινο μεταβολίτη ήταν περίπου 5 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir.

Ουσίες προερχόμενες από το sofosbuvir μεταφέρθηκαν διαμέσου του πλακούντα σε έγκυους αρουραίους και στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη

Διοξείδιο του τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Ταλκ

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Harvoni παρέχονται σε φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 84 (3 φιάλες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε χρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/958/001
EU/1/14/958/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Νοεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2015

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>