

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HARVONI® 90 mg/400 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Her film kaplı tablet 90 mg ledipasvir ve 400 mg sofosbuvir içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (monohidrat olarak)	156,8 mg
Gün batımı sarısı FCF alüminyum lake	261 mikrogram

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "GSI", diğer yüzünde ise "7985" damgası bulunan 19 mm x 10 mm boyutunda, turuncu renkte, elmas şeklinde film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

HARVONI, yetişkinlerde ve 12 yaşından 18 yaşına kadar adölesanlarda kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunun tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

HCV genotip spesifik aktivite için bkz. bölüm 4.4 ve 5.1

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

HARVONI tedavisi, KHC hastalarının tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlanmalı ve izlenmelidir.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

*Yetişkinler ve 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlar*

HARVONI önerilen dozu günde bir kez yemekle veya aç karnına alınan bir tablettir (bkz. bölüm 5.2).

**Tablo 1: HARVONI ile belirli alt gruplarda tedavi süresi ve ribavirin ile birlikte kullanım önerileri**

Hasta Populasyonu (HIV ile ko-enfekte olan hastaları da içerir)	Tedavi ve süre
<i>Genotip 1,4,5 veya genotip 6 KHC olan yetişkin ve 12 yaş ve üstü adölesan hastalar</i>	
Sirozsuz hastalar	12 hafta boyunca HARVONI. - Tedavi almamış genotip 1 enfeksiyonlu hastalarda 8 haftalık tedavi düşünülebilir. (bkz. bölüm 5.1, ION-3 çalışması).
Kompanse sirozlu hastalar	12 hafta boyunca HARVONI + ribavirin <sup>A</sup> veya 24 hafta boyunca HARVONI (ribavirin'siz). - 12 hafta boyunca HARVONI (ribavirin'siz) tedavisi düşük klinik progresyon riski olan ve müteakip yeniden tedavi opsiyonu olan hastalar için düşünülebilir (bkz. bölüm 4.4).
Sirozu olmayan veya kompanse sirozlu, karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar	12 hafta boyunca HARVONI + ribavirin <sup>A</sup> (bkz. bölüm 5.1). - 12 hafta (sirozu olmayan hastalar) veya 24 hafta (sirozlu hastalar) boyunca HARVONI (ribavirin'siz) tedavisi ribavirin'e uygun olmayan veya intoleransı olan hastalar için düşünülebilir.
Transplantasyon durumuna bakılmaksızın dekompanse sirozlu hastalar	12 hafta boyunca HARVONI + ribavirin <sup>B</sup> (bkz. bölüm 5.1). - 24 hafta boyunca HARVONI (ribavirin'siz) tedavisi Ribavirin'e uygun olmayan veya intoleransı olan için düşünülebilir.
<i>Genotip 3 KHC olan yetişkin ve 12 yaş ve üstü adölesan hastalar</i>	
Kompanse sirozlu ve/veya daha önceki tedavileri başarısız hastalar	24 hafta boyunca HARVONI + ribavirin <sup>A</sup> (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

<sup>A</sup> Yetişkinler: ağırlık bazlı ribavirin (< 75 kg = 1,000 mg ve ≥ 75 kg = 1,200 mg), yemekle birlikte iki bölünmüş doz halinde oral olarak uygulanmaktadır. Adölesanlar: ribavirin doz önerileri için aşağıda Tablo 3'e bakınız.

<sup>B</sup> Dekompanse sirozlu hastalarda önerilen ribavirin dozu için aşağıda tablo 2'ye bakınız.

**Tablo 2: Dekompanse sirozlu hastalarda HARVONI ile uygulandığında ribavirin doz kılavuzu**

Hasta	Ribavirin dozu*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) Sınıf B transplantasyon öncesi siroz	Ağırlığı <75 kg hastalar için 1,000 mg ve ≥ 75 kg hastalar için 1,200 mg
CPT Sınıf C transplantasyon öncesi siroz CPT Sınıf B veya C transplantasyon sonrası siroz	Dekompanse sirozlu hastalarda ribavirin bölünmüş günlük doz halinde 600 mg'lık başlangıç dozu 600 mg'dır, iyi tolere edilirse, doz maksimum 1,000/1,200 mg'a kadar titre edilebilir (ağırlığı <75 kg hastalar için 1,000 mg ve ≥ 75 kg hastalar için 1,200 mg).  Başlangıç dozu iyi tolere edilmezse, hemoglobin seviyeleri temel alınarak klinik olarak belirtildiği üzere doz azaltılmalıdır.

\* - Eğer tolerabilite nedeniyle ribavirin'in daha normalize dozuna (ağırlık ve renal fonksiyon ile) ulaşılamazsa, nüks riskini minimize etmek için 24 hafta HARVONI + ribavirin düşünölmelidir.

HARVONI'ye ribavirin eklendiğinde, ayrıca ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

12 yaşından 18 yaşına kadar adölesan hastalarda ribavirinin yemeklerle ve günlük dozun ikiye bölünmüş olarak alındığı aşığıdaki ribavirin dozu önerilmektedir.

**Tablo 3: 12 yaşından 18 yaşına kadar adölesanlarda HARVONI ile uygulandığında ribavirin doz kılavuzu**

Vücut ağırlığı kg	Ribavirin dozu*
47'den az	15 mg/kg/gün
47-49	600 mg/ gün
50-65	800 mg/ gün
66-74	1000 mg/ gün
75'e eşit veya fazla	1200 mg/ gün

\* Ribavirin yemeklerle ikiye bölünmüş olarak ağızdan alınmaktadır.

#### Günlük 1,000-1,200 mg alan yetişkinlerde ribavirin dozu uyarlaması

HARVONI ribavirin ile birlikte uygulanır ve hasta ribavirin ile ilgili olabilecek ciddi advers reaksiyon yaşarsa, uygun durumda advers reaksiyon hafifleyene veya reaksiyonun şiddeti azalana kadar ribavirin dozu değiştirilmeli veya kesilmelidir. Tablo 4'de, hastanın hemoglobin konsantrasyonuna ve kardiyak durumuna bağlı olarak doz modifikasyonları ve kesilmesi için kılavuzlar sunulmaktadır.

**Tablo 4: Yetişkinlerde HARVONI ile birlikte uygulama için ribavirin doz modifikasyonu kılavuzu**

Laboratuvar değerleri	Aşağıdaki durumda ribavirin dozunu 600 mg/gün olarak azaltın:	Aşağıdaki durumda ribavirin kullanımını kesin:
Kardiyak hastalığı olmayan hastalarda hemoglobin	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Stabil kardiyak hastalık geçmişi olan hastalarda hemoglobin	4 haftalık tedavi süresinde hemoglobinde $\geq 2$ g/dL düşüş	4 hafta boyunca düşük doz verilmesine rağmen < 12 g/dL

Bir laboratuvar anormalliği veya klinik manifestasyon nedeniyle ribavirin verilmediyse, günlük 600 mg ile ribavirini yeniden başlatmak ve daha sonra dozu günlük 800 mg'a çıkarmak denenebilir. Ancak ribavirinin başlangıçta belirlenen doza (günlük 1000 mg ile 1200 mg) arttırılması önerilmez.

#### **Uygulama şekli:**

Film kaplı tablet oral kullanım içindir. Hastalar yiyeceklerle beraber veya tek başına tableti bütün halde yutmaları konusunda yönlendirilmelidir. Acı tadı nedeniyle film kaplı tabletin çiğnenmemesi veya parçalanmaması önerilmektedir (bkz. bölüm 5.2).

#### *Unutulan doz*

Dozun alınmasından sonraki 5 saat içinde hasta kustuğunda, hastaya ilave bir tablet alması gerektiği talimatı verilmelidir. Dozun alınmasından sonraki 5 saatten daha uzun bir süre sonra kusma olursa, başka doza gerek yoktur (bkz. bölüm 5.1).

Bir doz unutulduğunda ve normal ilaç alma zamanının üzerinden en fazla 18 saat geçmişse, hastalara tableti mümkün olan en kısa sürede almaları ve daha sonraki dozu da normal zamanda almaları talimatı verilmelidir. İlaç alma zamanı üzerinden 18 saatten daha uzun bir süre geçtiğinde, hastalara beklemeleri ve sonraki dozu normal zamanda almaları gerektiği talimatı verilmelidir. Hastalar iki dozu birden almamaları konusunda uyarılmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için HARVONI doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 30 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) bulunan hastalarda ledipasvir/sofosbuvir'in güvenliliğine dair sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). Diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı (SEBH) bulunan hastalarda ledipasvir/sofosbuvir'in güvenliliği değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği veya SEBH bulunan hastalar için sadece, önerilen alternatif tedaviler kullanılmadığında, ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için HARVONI doz ayarlaması gerekli değildir (Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B veya C sınıfı) (bkz. bölüm 5.2). Dekompanse sirozlu hastalarda ledipasvir/sofosbuvir'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmiştir (bkz. bölüm 5.1).

**Pediyatrik popülasyon:**

HARVONI'nin 12 yaş altı pediyatrik hastalarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda veri bulunmamaktadır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,

Rosuvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

**Güçlü P-gp indükleyiciler ile kullanım**

Bağırsakta güçlü P glikoprotein (P gp) indükleyici olan tıbbi ürünlerin (rifampisin, rifabutin, sarı kantaron [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin) birlikte kullanımı ledipasvir ve sofosbuvirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı bir şekilde düşürecektir ve HARVONI'nin etkililiğinin azalması ile sonuçlanabilir (bkz. bölüm 4.5).

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

HARVONI, sofosbuvir içeren diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

**Genotipe özgü aktivite**

Farklı HCV genotipleri ile tavsiye edilen rejimler için bakınız bölüm 4.2. Genotipe özgü virolojik ve klinik aktivite için bkz. bölüm 5.1.

HCV genotip 3 ile enfekte olan yetişkinlerde HARVONI kullanımını destekleyen klinik veri kısıtlıdır (bkz. bölüm 5.1). Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin içeren 12 haftalık tedavi rejiminin sofosbuvir + ribavirin içeren 24 haftalık tedaviye karşı göreceli etkililiği incelenmemiştir. Daha önce tedavi almış tüm genotip 3 ile enfekte hastalarda ve daha önce tedavi almamış sirozlu genotip 3 ile enfekte hastalarda 24 haftalık konservatif tedavi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2). Genotip 3 enfeksiyonunda, HARVONI kullanımı (her zaman ribavirin ile kombine) sadece klinik hastalık progresyonu açısından yüksek riskli görünen ve alternatif tedavi seçeneği olmayan hastalarda düşünülmelidir.

HCV genotip 2 ve 6 ile enfekte yetişkinlerde HARVONI kullanımını destekleyen klinik veriler sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

**Şiddetli bradikardi ve kalp bloğu**

Kalp hızını düşüren başka ilaçlarla veya bu ilaçlar olmaksızın, HARVONI, amiodaron ile kullanıldığında şiddetli bradikardi ve kalp bloğu vakaları gözlemlenmiştir. Mekanizma belirlenmemiştir.

Amiodaronun eşzamanlı kullanımı, sofosbuvirin klinik geliştirilmesiyle sınırlıydı. Vakalar potansiyel olarak yaşamı tehdit edici niteliktedir; bu nedenle de amiodaron, yalnızca, HARVONI kullanmakta olan hastalarda, başka anti-aritmik tedaviler tolere edilmediğinde veya kontrendike olduğunda kullanılmalıdır.

Amiodaronun eşzamanlı kullanımının gerekli görülmesi halinde, hastaların, HARVONI'ye başlarken yakından izlenmesi önerilir. Yüksek bradiaritmi riskine sahip hastalar olarak

tanımlanan hastalar, uygun bir klinik ortamda 48 saat sürekli izlenmelidir.

Amiodaronun yarı ömrünün uzun olması nedeniyle, son birkaç ay içinde amiodaronu bırakmış olan ve HARVONI'ye başlayacak hastalar için de uygun izleme yapılmalıdır.

Kalp hızını düşüren başka ilaçlarla veya başka ilaçlar olmaksızın, amiodaron ile kombinasyon halinde HARVONI alan tüm hastalar da bradikardi ve kalp bloğu semptomları açısından uyarılmalıdır ve bu semptomları yaşamaları halinde acilen tıbbi tavsiye almaları yönünde bilgilendirilmelidir.

#### Daha önce HCV'ye direkt etkili antiviraller ile tedavi almış hastalarda tedavi

Ledipasvir/sofosbuvir tedavileri başarısız hastalarda, ledipasvir'e duyarlılığı azaltan NS5A direnç mutasyonları vakaların çoğunda görülür (bkz. bölüm 5.1). Sınırlı veriler bu NS5A mutasyonlarının uzun süreli takipte geri dönüşümlü olmadıklarını göstermektedir. Ledipasvir/sofosbuvir tedavisi almış ve tedavisi başarısız olmuş hastalarda yine NS5A inhibitörü içeren bir tedavi kullanılmasının etkinliğini destekleyecek bir data henüz mevcut değildir. Benzer şekilde, bir NS3/4A proteaz inhibitörü içeren önceki tedavisi başarısız hastalarda NS3/4A proteaz inhibitörlerinin etkinliğini destekleyen veri yoktur. Bu hastalar HCV enfeksiyonunun temizlenmesi için başka ilaç sınıflarına ihtiyaç duyabilirler. Sonuç olarak, yeniden tedavi seçeneği belirlenmemiş hastalarda uzun süreli tedavilerin uygulanması düşünülmelidir.

#### Böbrek yetmezliği

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için HARVONI doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği ve SEBH bulunan hastalarda, sofosbuvir ve ledipasvir maruziyetinde orta derecede artış ve ana sofosbuvir metabolitine maruziyette belirgin bir artış vardır (bkz. bölüm 5.2). GS-331007'deki artışın güvenilirliğe etkisi belirsizdir. Şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) bulunan hastalarda HARVONI güvenilirliği çok sınırlı sayıda hastada değerlendirilmiştir. Diyaliz gerektiren SEBH bulunan hastalarda, yayınlanan vaka serilerinden sadece nadir veri bulunmaktadır.

HARVONI şiddetli böbrek yetmezliği/ESRD bulunan hastalarda, sadece bu tedavi popülasyonu için alternatif tedavi yoksa düşünülmelidir. Eşzamanlı dekompanse siroz veya başka şekilde yönetilemeyen ilaç etkileşimleri gibi sebeplerle kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya ESRD bulunan hastalarda HARVONI kullanıldığında, böbrek fonksiyonları için yakından izleme önerilmektedir.

HARVONI ribavirin ile birlikte kullanıldığında, kreatinin klerensi (CrCl) <50 mL/dk olan hastalarda ribavirin için Kısa Ürün Bilgisine bakınız (bkz. bölüm 5.2).

#### Dekompanse sirozlu ve/veya karaciğer transplantasyonu bekleyen veya karaciğer transplantasyonu yapılan yetişkinler

Dekompanse sirozlu ve/veya karaciğer transplantasyonu bekleyen veya karaciğer transplantasyonu sonrası olan genotip 5 ve genotip 6 HCV ile enfekte hastalarda ledipasvir/sofosbuvirin etkililiği araştırılmamıştır. HARVONI ile tedavi, her bir hasta için potansiyel fayda ve risklerin değerlendirilmesiyle belirlenmelidir.

#### Orta derecede güçlü P-gp indükleyicilerle kullanım

Bağırsakta orta güçlü P-gp indükleyici tıbbi ürünler (örn. okskarbazepin), ledipasvir ve sofosbuvirin plazma konsantrasyonlarını düşürerek HARVONI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir. Bu tür tıbbi ürünlerin HARVONI ile birlikte kullanılması

önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

#### Belirli HIV antiretroviral rejimler ile kullanım

HARVONI'nin, özellikle tenofovir disoproksil fumarat ve bir farmakokinetik iyileştirici (ritonavir veya kobisistat) içeren bir HIV rejimi ile birlikte kullanıldığında tenofovir maruziyetini arttırdığı görülmüştür. HARVONI ve bir farmakokinetik iyileştirici ortamında tenofovir disoproksil fumarat güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Özellikle yüksek renal disfonksiyon riski taşıyan hastalarda HARVONI'nin elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat içeren sabit-dozlu kombinasyon tableti veya tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte takviyeli bir HIV proteaz inhibitörü (örn atazanavir veya darunavir) eşliğinde kullanılmasıyla ilişkilendirilen potansiyel risk ve faydaları göz önünde bulundurulmalıdır. HARVONI ile eşzamanlı olarak elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir disoproksil fumarat ve takviyeli bir HIV proteaz inhibitörü alan hastalar tenofovir ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir. Renal izleme tavsiyeleri için tenofovir disoproksil fumarat, emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat veya elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

#### HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile kullanım

HARVONI ve HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) birlikte kullanımı, statin konsantrasyonunu anlamlı bir şekilde artırarak, miyopati ve rabdomiyoliz riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

#### Diyabetik hastalarda kullanım

Diyabetikler, HCV doğrudan etkili antiviral tedaviye başladıktan sonra potansiyel olarak semptomatik hipoglisemi ile sonuçlanan iyileşmiş glukoz kontrolü yaşayabilir. Doğrudan etkili antiviral tedavisine başlayan diyabetik hastaların glukoz düzeyleri, özellikle ilk 3 ayda ve diyabetik ilaçların değiştirilmesi gerektiğinde yakından izlenmelidir. Doğrudan etkili antiviral tedavisine başlandığında, hastanın diyabet tedavisinden sorumlu olan doktor bilgilendirilmelidir.

#### HCV/HBV (hepatit B virüsü) koenfeksiyonu

Direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi sırasında ya da sonrasında bazıları ölümcül olan Hepatit B virüsü (HBV) tekrar aktivasyonu olguları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda HBV taraması yapılmalıdır. HBV/HCV koenfekte hastalar, HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır ve bu nedenle mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak izlenmeli ve yönetilmelidir.

#### Pediyatrik popülasyon

HARVONI'nin 12 yaş altı pediyatrik hastalarda kullanılması, bu popülasyonda güvenilirlik ve etkililik belirlenmediğinden önerilmemektedir.

#### Yardımcı maddeler

HARVONI, alerjik reaksiyonlara sebep olabilen azo renklendirme ajanı gün batımı sarısı FCF alüminyum lake (E110) içermektedir.

Bu ilaç her tablette 156,8 mg laktoz (monohidrat olarak) içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu tıbbi ürünü almamalıdır.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HARVONI ledipasvir ve sofosbuvir içerdiğinden, bu etkin maddelerle ayrı olarak tanımlanan herhangi bir etkileşim HARVONI kullanımı sırasında ortaya çıkabilir.

##### HARVONI'nin diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli:

Ledipasvir, ilaç taşıyıcıları P-gp ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) *in vitro* inhibitörü olup, eşzamanlı kullanıldığında bu taşıyıcıların substratlarının intestinal absorpsiyonunu arttırabilir.

##### HARVONI'nin diğer tıbbi ürünlerden etkilenme potansiyeli:

Ledipasvir ve sofosbuvir ilaç taşıyıcıları olan P-gp ve BCRP'nin substratlarıdır, buna karşılık GS-331007 bu taşıyıcıların substratı değildir.

Güçlü P-gp indükleyicileri olan tıbbi ürünler (rifampisin, rifabutin, sarı kantaron, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin), ledipasvir ve sofosbuvir plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürerek ledipasvir/sofosbuvir'in terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir, bu nedenle HARVONI ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Bağırsakta orta güçlü P-gp indükleyicileri olan tıbbi ürünler (örn. okskarbazepin) ledipasvir ve sofosbuvir plazma konsantrasyonlarını düşürerek HARVONI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir. Bu tür tıbbi ürünlerin HARVONI ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Ledipasvir/sofosbuvir'in P-gp ve/veya BCRP'yi inhibe eden tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, GS-331007'nin plazma konsantrasyonunu yükseltmeden ledipasvir ve sofosbuvir plazma konsantrasyonunu arttırabilir; HARVONI, P-gp ve/veya BCRP inhibitörleriyle birlikte uygulanabilir. CYP450 veya UGT1A1 enzimleri aracılı olarak ledipasvir/sofosbuvir ile klinik açıdan anlamlı tıbbi ürün etkileşimleri beklenmemektedir.

##### Vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalar

HARVONI ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu değişebileceğinden, Uluslararası Normalize Oran (INR) değerlerinin yakın takibi önerilir.

##### HARVONI ve diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler:

Tablo 5'de belirlenmiş veya potansiyel olarak klinik açıdan anlamlı tıbbi ürün etkileşimleri listelenmektedir (geometrik en küçük kareler ortalaması (GLSM) oranının %90 güven aralığı [CI], önceden belirlenmiş eşdeğerlik sınırları dahilinde “↔”, üzerinde “↑” veya altındadır “↓”). Açıklanan tıbbi ürün etkileşimleri, ya ledipasvir/sofosbuvir ile ya da ayrı ajanlar olarak ledipasvir ve sofosbuvir ile yürütülen çalışmalara veya ledipasvir/sofosbuvir ile oluşabileceği öngörülen tıbbi ürün etkileşimlerine dayanmaktadır. Bu tablo geniş kapsamlı değildir.



**Tablo 5: HARVONI ile diğ er ilaçlar arasındaki etkileşimler**

Terapötik alanlara göre ilaçlar	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ASİT AZALTICI AJANLAR</b>		
		pH arttıkça ledipasvir çözünürlüğü azalır. Gastrik pH'ı arttıran ilaçların ledipasvir konsantrasyonunu azaltması beklenmektedir.
<b>Antasitler</b>		
örn., Alüminyum veya magne sium hidroksit; kalsiyum karbonat	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (gastrik pH'ta yükselme)	HARVONI ile antasit uygulaması arasında 4 saat olması önerilir.
<b>H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri</b>		
Famotidin (40 mg tek doz)/ ledipasvir (90 mg tek doz) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg tek doz) <sup>c, d</sup> HARVONI ile eşzamanlı dozlanan famotidin <sup>d</sup> Simetidin <sup>e</sup> Nizatidin <sup>e</sup> Ranitidin <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>maks</sub> 0.80 (0.69, 0.93) ↔ EAA 0.89 (0.76, 1.06) Sofosbuvir ↑ C <sub>maks</sub> 1.15 (0.88, 1.50) ↔ EAA 1.11 (1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C <sub>maks</sub> 1.06 (0.97, 1.14) ↔ EAA 1.06 (1.02, 1.11) (gastrik pH'ta yükselme)	H <sub>2</sub> reseptör antagonistleri günde iki kez famotidin 40 mg'a eşdeğ er dozda olacak şekilde HARVONI ile eşzamanlı veya ara bırakılarak uygulanabilir.
Famotidin (40 mg tek doz)/ ledipasvir (90 mg tek doz) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg tek doz) <sup>c, d</sup> HARVONI'den 12 saat önce dozlanan famotidin <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>maks</sub> 0.83 (0.69, 1.00) ↔ EAA 0.98 (0.80, 1.20) Sofosbuvir ↔ C <sub>maks</sub> 1.00 (0.76, 1.32) ↔ EAA 0.95 (0.82, 1.10) GS-331007 ↔ C <sub>maks</sub> 1.13 (1.07, 1.20) ↔ EAA 1.06 (1.01, 1.12) (gastrik pH'ta yükselme)	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<i>Proton pompası inhibitörleri</i>		
<p>Omeprazol (20 mg günde bir kez)/ledipasvir (90 mg günde bir kez)<sup>c</sup>/sofosbuvir (400 mg günde bir kez)<sup>c</sup></p> <p>HARVONI ile eşzamanlı dozlanan omeprazol</p> <p>Lansoprazol<sup>e</sup> Rabeprazol<sup>e</sup> Pantoprazol<sup>e</sup> Esomeprazol<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasvir ↓ C<sub>maks</sub> 0.89 (0.61, 1.30) ↓ EAA 0.96 (0.66, 1.39)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>maks</sub> 1.12 (0.88, 1.42) ↔ EAA 1.00 (0.80, 1.25)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>maks</sub> 1.14 (1.01, 1.29) ↔ EAA 1.03 (0.96, 1.12)</p> <p>(gastrik pH'ta yükselme)</p>	<p>Omeprazol 20 mg'a eşdeğer proton pompası inhibitörü dozları HARVONI ile eşzamanlı olarak uygulanabilir. Proton pompası inhibitörleri HARVONI'den önce alınmamalıdır.</p>
<b>ANTIARİTMİK İLAÇLAR</b>		
Amiodaron	Etkileşim araştırılmamıştır.	Yalnızca başka hiçbir alternatif yoksa kullanın. Eğer bu tıbbi ürün HARVONI ile uygulanıyorsa yakından izleme yapılması önerilir (bölüm 4.4'e ve bölüm 4.8'e bakınız).
Digoksin	<p>Etkileşim araştırılmamıştır.</p> <p><i>Beklenen:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp inhibisyonu)</p>	HARVONI ile digoksinin birlikte uygulanması digoksin konsantrasyonunu arttırabilir. HARVONI ile birlikte uygulandığında, dikkat edilmesi ve digoksinin terapötik konsantrasyonunun izlenmesi önerilmektedir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, $C_{maks}$ , $C_{min}$ için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ANTİKOAGULANLAR</b>		
Dabigatran eteksilat	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS 331007  (P-gp inhibisyonu)	Dabigatran eteksilat HARVONI ile birlikte uygulandığında, anemi ve kanama belirtilerine bakılması, klinik izleme tavsiye edilmektedir. Koagülasyon testi, artan dabigatran maruziyeti nedeniyle artan kanama riskli hastaları tanımlamaya yardımcıdır.
Vitamin K antagonistleri	Etkileşim çalışılmamıştır.	Tüm K vitamini antagonistleriyle INR'nin yakın takibi tavsiye edilmektedir. Bunun nedeni, HARVONI ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunda değişikliklerin meydana gelmesidir.
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (P-gp induksiyonu)	HARVONI'nin, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin, güçlü intestinal P-gp indükleyiciler ile kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
Okskarbazepin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (P-gp induksiyonu)	HARVONI'nin okskarbazepin ile birlikte kullanımının ledipasvir ve sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek, HARVONI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tip bir birlikte kullanım önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4)

Terapötik alanlara göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, $C_{maks}$ , $C_{min}$ için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ANTİMİKOBAKTERİYELLER</b>		
Rifampisin (600 mg günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg tek doz) <sup>d</sup>	<p>Etkileşim araştırılmamıştır</p> <p><i>Beklenen:</i></p> <p>Rifampisin  <math>\leftrightarrow C_{maks}</math>  <math>\leftrightarrow EAA</math>  <math>\leftrightarrow C_{min}</math></p> <p><i>Gözlenen:</i></p> <p>Ledipasvir  <math>\downarrow C_{maks}</math> 0.65 (0.56, 0.76)  <math>\downarrow EAA</math> 0.41 (0.36, 0.48)</p> <p>(P-gp induksiyonu)</p>	HARVONI'nin, güçlü bir intestinal P-gp indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
Rifampisin (600mg günde bir kez) / sofosbuvir (400mg tek doz) <sup>d</sup>	<p>Etkileşim araştırılmamıştır.</p> <p><i>Beklenen:</i></p> <p>Rifampisin  <math>\leftrightarrow C_{maks}</math>  <math>\leftrightarrow EAA</math>  <math>\leftrightarrow C_{min}</math></p> <p><i>Gözlenen:</i></p> <p>Sofosbuvir  <math>\downarrow C_{maks}</math> 0.23 (0.19, 0.29),  <math>\downarrow EAA</math> 0.28 (0.24, 0.32)</p> <p>GS 331007  <math>\leftrightarrow C_{maks}</math> 1.23 (1.14, 1.34)  <math>\leftrightarrow EAA</math> 0.95 (0.88, 1.03)</p> <p>(P-gp induksiyonu)</p>	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, $C_{maks}$ , $C_{min}$ için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Rifabutin Rifapentin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (P-gp induksiyonu)	HARVONI güçlü bir intestinal indükleyici olan rifabutin ile kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).  HARVONI'nin rifapentin ile birlikte uygulanmasının ledipasvir ve sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek, HARVONI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür ilaçların birlikte kullanımı önerilmemektedir.
<b>SEDATİFLER/HİPNOTİKLER</b>		
Midazolam (2.5 mg tek doz)/ ledipasvir (90 mg tek doz)  Ledipasvir (90 mg günde bir kez)	<i>Gözlenen:</i> Midazolam ↔ $C_{maks}$ 1.07 (1.00, 1.14) ↔ EAA 0.99 (0.95, 1.04) (CYP3A inhibisyonu)  Midazolam ↔ $C_{maks}$ 0.95 (0.87, 1.04) ↔ EAA 0.89 (0.84, 0.95) (CYP3A induksiyonu)	HARVONI veya midazolam için doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>HCV ÜRÜNLERİ</b>		
Simeprevir (150 mg günde bir kez)/ ledipasvir (30 mg günde bir kez)	Simeprevir ↑ $C_{maks}$ 2.61 (2.39, 2.86) ↑ EAA 2.69 (2.44, 2.96)  Ledipasvir ↑ $C_{maks}$ 1.81 (1.69, 2.94) ↑ EAA 1.92 (1.77, 2.07)	Simeprevir HARVONI ile birlikte uygulandığında ledipasvir, sofosbuvir ve simeprevir konsantrasyonları artmaktadır. Birlikte uygulama önerilmemektedir.

Simeprevir <sup>h</sup>	<p>Simeprevir ↔ C<sub>maks</sub> 0.96 (0.71, 1.30) ↔ EAA 0.94 (0.67, 1.33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>maks</sub> 1.91 (1.26, 2.90) ↑ EAA 3.16 (2.25, 4.44)</p> <p>GS 331007 ↓ C<sub>maks</sub> 0.69 (0.52, 0.93) ↔ EAA 1.09 (0.87, 1.37)</p>
-------------------------	---

Terapötik alanlara göre ilaç	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, $C_{maks}$ $C_{min}$ için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b><i>HIV ANTİVİRAL AJANLAR: TERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ</i></b>		
Efavirenz/ emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg /günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg günde bir kez) <sup>c,d</sup>	<p><b>Efavirenz</b>  ↔ <math>C_{maks}</math> 0.87 (0.79, 0.97)  ↔ EAA 0.90 (0.84, 0.96)  ↔ <math>C_{min}</math> 0.91 (0.83, 0.99)</p> <p><b>Emtrisitabin</b>  ↔ <math>C_{maks}</math> 1.08 (0.97, 1.21)  ↔ EAA 1.05 (0.98, 1.11)  ↔ <math>C_{min}</math> 1.04 (0.98, 1.11)</p> <p><b>Tenofovir</b>  ↑ <math>C_{maks}</math> 1.79 (1.56, 2.04)  ↑ EAA 1.98 (1.77, 2.23)  ↑ <math>C_{min}</math> 2.63 (2.32, 2.97)</p> <p><b>Ledipasvir</b>  ↓ <math>C_{maks}</math> 0.66 (0.59, 0.75)  ↓ EAA 0.66 (0.59, 0.75)  ↓ <math>C_{min}</math> 0.66 (0.57, 0.76)</p> <p><b>Sofosbuvir</b>  ↔ <math>C_{maks}</math> 1.03 (0.87, 1.23)  ↔ EAA 0.94 (0.81, 1.10)</p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ <math>C_{maks}</math> 0.86 (0.76, 0.96)  ↔ EAA 0.90 (0.83, 0.97)  ↔ <math>C_{min}</math> 1.07 (1.02, 1.13)</p>	HARVONI veya efavirenz/ emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat için doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>max</sub> C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Emtrisitabin / rilpivirin / tenofovir disoproksil fumarat/ (200 mg/25 mg/300 mg günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg günde bir kez) <sup>c,d</sup>	<p>Emtrisitabin</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.02 (0.98, 1.06)</p> <p>↔ EAA 1.05 (1.02, 1.08)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.06 (0.97, 1.15)</p> <p>Rilpivirin</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 0,97 (0,88, 1,07)</p> <p>↔ EAA 1,02 (0,94, 1,11)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03, 1,21)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.32 (1.25, 1.39)</p> <p>↑ EAA 1.40 (1.31, 1.50)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1.91 (1.74, 2.10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.01 (0.95, 1.07)</p> <p>↔ EAA 1.08 (1.02, 1.15)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.16 (1.08, 1.25)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.05 (0.93, 1.20)</p> <p>↔ EAA 1.10 (1.01, 1.21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.06 (1.01, 1.11)</p> <p>↔ EAA 1.15 (1.11, 1.19)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.18 (1.13, 1.24)</p>	HARVONI veya emtrisitabin/ rilpivirin/ tenofovir disoproksil fumarat için doz ayarlaması gerekli değildir.
Abakavir/ lamivudin (600 mg/300 mg günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg günde bir kez) <sup>c,d</sup>	<p>Abakavir</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 0.92 (0.87, 0.97)</p> <p>↔ EAA 0.90 (0.85, 0.94)</p> <p>Lamivudin</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 0.93 (0.87, 1.00)</p> <p>↔ EAA 0.94 (0.90, 0.98)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.12 (1.05, 1.20)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.10 (1.01, 1.19)</p> <p>↔ EAA 1.18 (1.10, 1.28)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.26 (1.17, 1.36)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.08 (0.85, 1.35)</p> <p>↔ EAA 1.21 (1.09, 1.35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.00 (0.94, 1.07)</p> <p>↔ EAA 1.05 (1.01, 1.09)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.08 (1.01, 1.14)</p>	HARVONI veya abakavir/lamivudin için doz ayarlaması gerekli değildir.



Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>max</sub> C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>HIV ANTİVİRAL AJANLAR: HIV PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Ritonavir takviyeli atazanavir (300 mg/100 mg günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg günde bir kez) <sup>c,d</sup>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>maks</sub> 1.07 (1.00, 1.15) ↔ EAA 1.33 (1.25, 1.42) ↑ C<sub>min</sub> 1.75 (1.58, 1.93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>maks</sub> 1.98 (1.78, 2.20) ↑ EAA 2.13 (1.89, 2.40) ↑ C<sub>min</sub> 2.36 (2.08, 2.67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>maks</sub> 0.96 (0.88, 1.05) ↔ EAA 1.08 (1.02, 1.15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>maks</sub> 1.13 (1.08, 1.19) ↔ EAA 1.23 (1.18, 1.29) ↔ C<sub>min</sub> 1.28 (1.21, 1.36)</p>	<p>HARVONI veya atazanavir (ritonavir takviyeli) için doz ayarlaması gerekli değildir.</p> <p>Tenofovir/emtrisitabin+atazanavir/ritonavir kombinasyonu için aşağıdaki bilgilere bakınız.</p>
<p>Ritonavir takviyeli atazanavir (300 mg/100 mg günde bir kez) + emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumarat (200 mg/300 mg günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg günde bir kez)<sup>c,d</sup></p> <p>Aynı zamanda dozlanır<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>maks</sub> 1.07 (0.99, 1.14) ↔ EAA 1,27 (1,18, 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1.63 (1.45, 1.84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>maks</sub> 0,86 (0,79, 0,93) ↔ EAA 0,97 (0,89, 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1.45 (1.27, 1.64)</p> <p>Emtrisitabin ↔ C<sub>maks</sub> 0.98 (0.94, 1.02) ↔ EAA 1,00 (0,97, 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1.04 (0.96, 1.12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>maks</sub> 1.47 (1.37, 1.58) ↔ EAA 1.35 (1.29, 1.42) ↑ C<sub>min</sub> 1.47 (1.38, 1.57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>maks</sub> 1.68 (1.54, 1.84) ↑ EAA 1.96 (1.74, 2.21) ↑ C<sub>min</sub> 2.18 (1.91, 2.50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>maks</sub> 1.01 (0.88, 1.15) ↔ EAA 1.11 (1.02, 1.21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>maks</sub> 1.17 (1.12, 1.23) ↔ EAA 1.31 (1.25, 1.36) ↑ C<sub>min</sub> 1.42 (1.34, 1.49)</p>	<p>HARVONI, atazanavir/ritonavir eşliğinde kullanılan tenofovir disoprosil fumarat ile birlikte verildiğinde tenofovir konsantrasyonunu artmıştır.</p> <p>HARVONI ve bir farmakokinetik iyileştirici (örn ritonavir veya kobisistat) ortamında tenofovir disoprosil fumarat güvenliliği henüz belirlenmemiştir.</p> <p>Diğer alternatifler mevcut değilse bu kombinasyon, dikkatli ve sık böbrek takibi ile kullanılmalıdır. (bkz bölüm 4.4 ).</p> <p>Atazanavir konsantrasyonları, bilirubin düzeyleri/ikterus yükselmesi riskiyle beraber artmaktadır. Bu risk, HCV tedavisinde ribavirin kullanımı durumunda daha da artmaktadır.</p>

<b>Terapötik alanlara göre ilaç</b>	<b>İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C<sub>max</sub> C<sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı)<sup>a,b</sup></b>	<b>HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler</b>
Ritonavir takviyeli darunavir (800 mg/100 mg günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez) <sup>d</sup>	<p>Darunavir  ↔ C<sub>maks</sub> 1.02 (0.88, 1.19)  ↔ EAA 0.96 (0.84, 1.11)  ↔ C<sub>min</sub> 0.97 (0.86, 1.10)</p> <p>Ledipasvir  ↑ C<sub>maks</sub> 1.45 (1.34, 1.56)  ↑ EAA 1.39 (1.28, 1.49)  ↑ C<sub>min</sub> 1.39 (1.29, 1.51)</p>	<p>HARVONI veya darunavir (ritonavir takviyeli) için doz ayarlaması gerekli değildir.</p> <p>Tenofovir/emtrisitabin + darunavir/ritonavir kombinasyonu için aşağıdaki bilgilere bakınız.</p>
Ritonavir takviyeli darunavir (800 mg/100 mg günde bir kez)/ sofosbuvir (400 mg günde bir kez)	<p>Darunavir  ↔ C<sub>maks</sub> 0.97 (0.94, 1.01)  ↔ EAA 0.97 (0.94, 1.00)  ↔ C<sub>min</sub> 0.86 (0.78, 0.96)</p> <p>Sofosbuvir  ↑ C<sub>maks</sub> 1.45 (1.10, 1.92)  ↑ EAA 1.34 (1.12, 1.59)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>maks</sub> 0.97 (0.90, 1.05)  ↔ EAA 1.24 (1.18, 1.30)</p>	

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>max</sub> C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<p>Ritonavir takviyeli darunavir (800 mg/ 100 mg günde bir kez) + emtricitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/ 300 mg günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg günde bir kez)<sup>c,d</sup></p> <p>Aynı zamanda dozlanır<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir  ↔ C<sub>maks</sub> 1,01 (0,96, 1,06)  ↔ EAA 1,04 (0,99, 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98, 1,20)</p> <p>Ritonavir  ↔ C<sub>maks</sub> 1.17 (1,01, 1,35)  ↔ EAA 1,25 (1,15, 1,36)  ↑ C<sub>min</sub> 1.48 (1.34, 1.63)</p> <p>Emtrisitabin  ↔ C<sub>maks</sub> 1,02 (0,96, 1,08)  ↔ EAA 1,04 (1,00, 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97, 1,10)</p> <p>Tenofovir  ↑ C<sub>maks</sub> 1,64 (1.54, 1,74)  ↑ EAA 1,50 (1,42, 1,59)  ↑ C<sub>min</sub> 1.59 (1.49, 1.70)</p> <p>Ledipasvir  ↔ C<sub>maks</sub> 1,11 (0,99, 1,24)  ↔ EAA 1.12 (1.00, 1.25)  ↔ C<sub>min</sub> 1.17 (1.04, 1.31)</p> <p>Sofosbuvir  ↓ C<sub>maks</sub> 0,63 (0,52, 0,75)  ↓ EAA 0,73 (0,65, 0,82)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>maks</sub> 1,10 (1,04, 1,16)  ↔ EAA 1,20 (1,16, 1,24)  ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20, 1,32)</p>	<p>HARVONI, tenofovir disoproksil fumarat eşliğinde kullanılan darunavir/ritonavir ile birlikte verildiğinde tenofovir konsantrasyonunu arttırmıştır.</p> <p>HARVONI ve bir farmakokinetik iyileştirici (örn ritonavir veya kobisistat) ortamında tenofovir disoproksil fumarat güvenliliği henüz belirlenmemiştir.</p> <p>Diğer alternatifler mevcut değilse bu kombinasyon, dikkatli ve sık böbrek takibi ile kullanılmalıdır (bkz bölüm 4.4 ).</p>

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Ritonavir+emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat takviyeli Lopinavir	Etkileşim araştırılmamıştır <i>Beklenen:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir  ↔ Emtrisitabin ↑ Tenofovir  ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte kullanılan Lopinavir/ritonavir ile birlikte verildiğinde, HARVONI'nin tenofovirin konsantrasyonunu artırması beklenir.  HARVONI ve bir farmakokinetik arttırıcı (örneğin ritonavir veya kobisistat) uygulanmasında tenofovir disoproksil fumaratın güvenliği kanıtlanmamıştır.  Diğer alternatifler mevcut değilse bu kombinasyon, dikkatli ve sık böbrek takibi ile kullanılmalıdır (bkz bölüm 4.4 ).
Ritonavir takviyeli tipranavir	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (P-gp induksiyonu)	HARVONI'nin tipranavir (ritonavir takviyeli) ile birlikte uygulanmasının ledipasvir konsantrasyonunu düşürerek, HARVONI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Birlikte uygulama önerilmez.
<b>HIV ANTİVİRAL AJANLAR: İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Raltegravir (400 mg günde iki kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>maks</sub> 0.82 (0.66, 1.02) ↔ EAA 0.85 (0.70, 1.02) ↑ C <sub>min</sub> 1.15 (0.90, 1.46)  Ledipasvir ↔ C <sub>maks</sub> 0.92 (0.85, 1.00) ↔ EAA 0.91 (0.84, 1.00) ↔ C <sub>min</sub> 0.89 (0.81, 0.98)	HARVONI veya raltegravir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Raltegravir (400 mg günde iki kez)/ sofosbuvir (400 mg günde bir kez) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>maks</sub> 0.57 (0.44, 0.75) ↓ EAA 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C <sub>min</sub> 0.95 (0.81, 1.12)  Sofosbuvir ↔ C <sub>maks</sub> 0.87 (0.71, 1.08) ↔ EAA 0.95 (0.82, 1.09)  GS-331007 ↔ C <sub>maks</sub> 1.09 (0.99, 1.19) ↔ EAA 1.02 (0.97, 1.08)	

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<p>Elvitegravir/ kobisistat/emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (150 mg/150 mg/200 mg/ 300 mg günde bir kez)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg günde bir kez)<sup>c</sup></p>	<p>Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Emtrisitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Gözlenen:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>maks</sub> 0.88 (0.82, 0.95) ↔ EAA 1.02 (0.95, 1.09) ↑ C<sub>min</sub> 1.36 (1.23, 1.49)</p> <p>Kobisistat ↔ C<sub>maks</sub> 1.25 (1.18, 1.32) ↑ EAA 1.59 (1.49, 1.70) ↑ C<sub>min</sub> 4.25 (3.47, 5.22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>maks</sub> 1.63 (1.51, 1.75) ↑ EAA 1.78 (1.64, 1.94) ↑ C<sub>min</sub> 1.91 (1.76, 2.08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>maks</sub> 1.33 (1.14, 1.56) ↑ EAA 1.36 (1.21, 1.52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>maks</sub> 1.33 (1.22, 1.44) ↑ EAA 1.44 (1.41, 1.48) ↑ C<sub>min</sub> 1.53 (1.47, 1.59)</p>	<p>Elvitegravir/ kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat ile verildiğinde, HARVONI'nin tenofovirin konsantrasyonunu artması beklenmektedir.</p> <p>HARVONI ve bir farmakokinetik arttırıcının (örneğin ritonavir veya kobisistat) uygulanması durumunda tenofovir disoproksil fumaratın güvenliliği tespit edilememiştir.</p> <p>Diğer alternatifler mevcut değilse bu kombinasyon, dikkatli ve sık böbrek takibi ile kullanılmalıdır (bkz bölüm 4.4 ).</p>
<p>Dolutegravir</p>	<p>Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Doz ayarlaması gerekmemektedir.</p>
<p><b>BİTKİSEL TAKVİYELER</b></p>		
<p>Sarı kantaron</p>	<p>Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp induksiyonu)</p>	<p>HARVONI'nin, güçlü bir intestinal P-gp indükleyicisi olan sarı kantaron ile kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).</p>

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>HMG-CoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Rosuvastatin <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatin (OATP ve BCRP ilaç Taşıyıcılarının inhibisyonu)	HARVONI ile rosuvastatinin eşzamanlı uygulaması, rabdomiyoliz dahil yüksek miyopati riskiyle ilişkili rosuvastatin konsantrasyonunu (EEA'da birkaç kat artış) anlamlı düzeyde arttırabilir. HARVONI ile rosuvastatinin eşzamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3)
Pravastatin <sup>g</sup>	↑ Pravastatin	HARVONI'nin pravastatin ile birlikte kullanımı, pravastatinin yüksek miyopati riskiyle ilişkilendirilen konsantrasyonunu önemli derecede arttırabilir. Bu hastalarda klinik ve biyokimyasal kontrol önerilmektedir ve doz ayarlamasına ihtiyaç duyulabilir (bkz. bölüm 4.4)
Diğer statinler	<i>Beklenen:</i> ↑ Statinler	Diğer HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile etkileşimleri göz ardı edilemez. HARVONI ile birlikte uygulandığında, statinlerin dozu azaltılmış olarak verilmeli ve statin advers reaksiyonlarının dikkatlice takibi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
<b>NARKOTİK ANALJEZİKLER</b>		
Metadon	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Ledipasvir	HARVONI veya metadon için doz ayarlaması gerekli değildir.
Metadon (Metadon idame tedavisi [30 ila 130 mg/günlük])/ sofosbuvir (400 mg günde bir kez) <sup>d</sup>	R-metadon ↔ C <sub>maks</sub> 0.99 (0.85, 1.16) ↔ EAA 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C <sub>min</sub> 0.94 (0.77, 1.14)  S-metadon ↔ C <sub>maks</sub> 0.95 (0.79, 1.13) ↔ EAA 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C <sub>min</sub> 0.95 (0.74, 1.22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>maks</sub> 0.95 (0.68, 1.33) ↑ EAA 1.30 (1.00, 1.69)  GS-331007 ↓ C <sub>maks</sub> 0.73 (0.65, 0.83) ↔ EAA 1.04 (0.89, 1.22)	

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>İMMÜNOSÜPRESANLAR</b>		
Siklosporin <sup>g</sup>	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Siklosporin	HARVONI veya siklosporin için doz ayarlaması gerekli değildir.
Siklosporin (600 mg tek doz)/sofosbuvir (400 mg tek doz) <sup>h</sup>	Siklosporin ↔ C <sub>maks</sub> 1.06 (0.94, 1.18) ↔ EAA 0.98 (0.85, 1.14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>maks</sub> 2.54 (1.87, 3.45) ↑ EAA 4.53 (3.26, 6.30)  GS-331007 ↓ C <sub>maks</sub> 0.60 (0.53, 0.69) ↔ EAA 1.04 (0.90, 1.20)	
Takrolimus	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Ledipasvir	HARVONI veya takrolimus için doz ayarlaması gerekli değildir.
Takrolimus (5 mg tek doz)/sofosbuvir (400 mg tek doz) <sup>h</sup>	Takrolimus ↓ C <sub>maks</sub> 0.73 (0.59, 0.90) ↑ EAA 1.09 (0.84, 1.40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>maks</sub> 0.97 (0.65, 1.43) ↑ EAA 1.13 (0.81, 1.57)  GS-331007 ↔ C <sub>maks</sub> 0.97 (0.83, 1.14) ↔ EAA 1.00 (0.87, 1.13)	

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C <sub>maks</sub> C <sub>min</sub> için ortalama oran (%90 güven aralığı) <sup>a,b</sup>	HARVONI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<b>ORAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Norgestimat/etinil estradiol (norgestimat 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg /etinil estradiol 0.025 mg)/ ledipasvir (90 mg günde bir kez) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.02 (0.89, 1.16)</p> <p>↔ EAA 1.03 (0.90, 1.18)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.09 (0.91, 1.31)</p> <p>Norgestrel</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.03 (0.87, 1.23)</p> <p>↔ EAA 0.99 (0.82, 1.20)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.00 (0.81, 1.23)</p> <p>Etinil estradiol</p> <p>↑ C<sub>maks</sub> 1.40 (1.18, 1.66)</p> <p>↔ EAA 1.20 (1.04, 1.39)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0.98 (0.79, 1.22)</p>	Oral kontraseptifler için doz ayarlaması gerekli değildir.
Norgestimat/etinil estradiol (norgestimat 0.180 mg/0.215mg/ 0.25 mg /etinil estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg günde bir kez) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.07 (0.94, 1.22)</p> <p>↔ EAA 1.06 (0.92, 1.21)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1.07 (0.89, 1.28)</p> <p>Norgestrel</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.18 (0.99, 1.41)</p> <p>↑ EAA 1.19 (0.98, 1.45)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1.23 (1.00, 1.51)</p> <p>Etinil estradiol</p> <p>↔ C<sub>maks</sub> 1.15 (0.97, 1.36)</p> <p>↔ EAA 1.09 (0.94, 1.26)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0.99 (0.80, 1.23)</p>	

a. Çalışma tıbbi ürünlerinin tek başına veya kombinasyon halinde eşzamanlı ilaç

farmakokinetiklerinin ortalama oranı (%90 CI). Etki yok = 1.00

b. Tüm etkileşim çalışmaları sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilmiştir.

c. HARVONI olarak uygulandı.

d. Farmakokinetik etkileşim bağı eksikliği %70-143.

e. Bunlar, benzer etkileşimlerin beklenebileceği sınıf dahilindeki ilaçlardır.

f. Atazanavir/ritonavir+emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat veya darunavir/ritonavir+emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat ve HARVONI'nin aşamalı uygulaması (12 saatlik farklarla) benzer sonuçlar vermiştir.

g. Bu çalışma, 2 doğrudan etkili antiviral varlığında yapılmıştır.

h. Biyoeşdeğerlik/Eşdeğerlik sınırı %80-125

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B



### **Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

HARVONI ribavirin ile birlikte kullanıldığında, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebelikten kaçınmak için azami özen gösterilmelidir. Ribavirine maruz kalan tüm hayvan türlerinde önemli teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler görülmüştür. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların veya erkek partnerlerinin tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasının ardından bir süre için ribavirin Kısa Ürün Bilgisinde önerildiği şekilde etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekir. Ek bilgi için ribavirin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

### **Gebelik dönemi**

Ledipasvir, sofosbuvir veya HARVONI'nin gebe kadınlarda kullanımı hakkında veri yoktur veya veriler sınırlıdır (300'den az gebelik sonucu).

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan zararlı etki göstermemektedir. Sıçan ve tavşanlarda ledipasvir veya sofosbuvir ile fetal gelişim üzerinde etki gözlenmemiştir. Ancak insanlarda önerilen klinik dozda maruziyete bağlı olarak sıçanlarda sofosbuvir için elde edilen maruziyet marjlarını tam olarak tahmin etmek mümkün olmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

Önlem olarak HARVONI'nin gebelik sırasında kullanılmaması tercih edilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

Ledipasvir veya sofosbuvir ve metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Hayvanlardaki mevcut farmakokinetik verilerde ledipasvir ve sofosbuvir metabolitlerinin süte geçtiği gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Yenidoğanlar/bebekler üzerindeki risk göz ardı edilemez. Dolayısıyla HARVONI emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

HARVONI'nin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, ledipasvir veya sofosbuvirin fertilite üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

Eğer ribavirin, HARVONI ile birlikte uygulanıyorsa; gebelik ve emzirme süresince, ribavirin kullanımına ilişkin kontrendikasyonlar geçerlidir (bkz. ribavirin Kısa Ürün Bilgileri).

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri**

HARVONI'nin (tek başına ya da ribavirinle kombinasyon halinde uygulandığında) araç ve makine kullanma yetisi üzerinde etkisi yoktur veya çok az etkisi vardır. Bununla beraber hastalara, ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında yorgunluğun daha sık olduğu söylenmelidir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

### **Yetişkinlerde güvenlilik profilinin özeti**

Ledipasvir/sofosbuvir güvenlilik değerlendirmesi, sırasıyla 8, 12 ve 24 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir alan 215, 539 ve 326 hastayı ve sırasıyla 8, 12 ve 24 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin kombinasyonu alan 216, 328 ve 328 hastayı kapsayan üç Faz

3 klinik çalışmadan (ION-3, ION-1 ve ION-2) havuzlanmış verilere dayanmaktadır. Bu çalışmalar ledipasvir/sofosbuvir almayan herhangi bir kontrol grubunu içermiyordu. İlave veriler 155 sirozlu hastada ledipasvir/sofosbuvir (12 hafta) ve plasebo güvenliliğinin çift kör karşılaştırmasını içerir (bkz. Bölüm 5.1).

Advers olaylar nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak kesen hastaların oranı 8, 12 ve 24 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir alan hastalar için sırasıyla %0, <%1 ve %1 ve 8, 12 ve 24 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin kombinasyonu alan hastalar için sırasıyla <%1, %0 ve %2'dir.

Klinik araştırmalarda, ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi edilen hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında en yaygın olarak yorgunluk ve baş ağrısı görülmüştür. Ledipasvir/sofosbuvir, ribavirinle birlikte araştırıldığında, ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin kombinasyon tedavisine karşı en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları ribavirinin bilinen güvenlik profiliyle tutarlı olup, beklenen advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı veya şiddetinde artış olmamıştır.

HARVONI'de tanımlanan advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıralanmaktadır (Tablo 6). Advers reaksiyonlar vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın değil ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ) veya çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 6: HARVONI tedavisinde tanımlanan advers ilaç reaksiyonları**

Sıklık	Advers ilaç reaksiyonları
<i>Sinir sistemi hastalıkları:</i>	
Çok yaygın	Baş ağrısı
<i>Deri ve deri-altı doku hastalıkları:</i>	
Yaygın	Döküntü
Bilinmiyor	Anjiyoödem
<i>Genel bozukluklar:</i>	
Çok yaygın	Yorgunluk

Dekompanse sirozlu ve/veya karaciğer transplantasyonu bekleyen veya karaciğer transplantasyonu sonrası yetişkinler

Dekompanse karaciğer hastalığı olan ve/veya karaciğer transplantasyonu sonrası yetişkinlerde 12 hafta ribavirin'le birlikte veya 24 hafta alınan ledipasvir/sofosbuvir'in güvenlik profili, açık etiketli iki çalışmada (SOLAR-1 ve SOLAR-2) değerlendirilmiştir. Ribavirin'le birlikte ledipasvir/sofosbuvir alan dekompanse sirozlu ve/veya karaciğer transplantasyonu sonrası hastalarda yeni bir advers ilaç reaksiyonu tespit edilmemiştir. Dekompanse hastaların ve/veya karaciğer transplantasyonu sonrası hastaların dahil edilmediği çalışmalara kıyasla bu çalışmada ciddi advers olaylar da dahil olmak üzere advers olaylar daha sık görülmüş olsa da, görülen advers olaylar ilerlemiş karaciğer hastalığının ve/veya transplantasyonun klinik sekelleri olarak beklenen olaylardır veya ribavirin'in bilinen güvenlik profiliyle uyumludur (bu çalışma hakkında detaylı bilgi için bkz. bölüm 5.1).

Ribavirin'le birlikte ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi edilen hastaların hemogloblin düzeyi, tedavi sırasında hastaların %39'unda  $< 10$  g/dL'ye ve %13'ünde  $< 8.5$  g/dL'ye düşmüştür. Hastaların %15'inde ribavirin alımına son verilmiştir.

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların %7'sinde immünosupresif ajanların dozlarında değişiklik gerekmiştir.

#### Pediyatrik popülasyon

12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda HARVONI etkililiği ve güvenliliği, açık etiketli Faz 2 klinik çalışmasında (Çalışma 1116) 12 hafta ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi edilen genotip 1 HCV ile enfekte 100 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerde ledipasvir/sofosbuvir klinik çalışmalarında gözlenenler ile tutarlıydı (bakınız Tablo 6).

#### Belirli advers reaksiyonların açıklaması

##### *Kardiyak aritmiler*

Amiodaron ve/veya kalp hızını düşüren başka ilaçlarla kullanıldığında, HARVONI'yle, şiddetli bradikardi ve kalp bloğu vakaları gözlemlenmiştir (bölüm 4.4'e ve bölüm 4.5'e bakın).

##### Deri Hastalıkları

Sıklık bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Ledipasvir ve sofosbuvirin belgelenmiş en yüksek dozları sırasıyla 10 gün boyunca günde iki kez 120 mg ve 1200 mg'lık tek bir dozdur. Sağlıklı gönüllüleri kapsayan bu çalışmalarda bu doz düzeylerinde olumsuz bir etki gözlenmemiştir ve advers olaylar, sıklık ve şiddet açısından plasebo gruplarında raporlananlara benzer niteliktedir. Daha yüksek dozların etkileri bilinmemektedir.

HARVONI ile doz aşımı için belirli bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı meydana gelirse, toksisite kanıtı için hastanın izlenmesi gerekir. HARVONI ile doz aşımı tedavisi, hastanın klinik durumunun gözlenmesinin yanı sıra yaşamsal bulguların izlenmesini de içeren genel destekleyici önlemlerden oluşmaktadır. Ledipasvir yüksek oranda plazma proteine bağlandığından, hemodiyalizin anlamlı düzeyde ledipasvir atılımı sağlaması olasılığı düşüktür. Hemodiyaliz, sofosbuvirin dolaşımdaki baskın metaboliti olan GS-331007'yi %53'lük bir ekstraksiyon oranıyla etkili bir şekilde ortadan kaldırabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviral; ATC kodu: J05AP51

#### Etki mekanizması

Ledipasvir, hem RNA replikasyonu hem de HCV virionlarının oluşması için temel öneme sahip HCV NS5A proteinini hedef alan bir HCV inhibitörüdür. NS5A'nın enzimatik fonksiyonu bulunmadığından, ledipasvir tarafından yapılan NS5A inhibisyonu şimdilik biyokimyasal açıdan doğrulanamamaktadır. *In vitro* direnç seçimi ve çapraz direnç

çalışmaları ledipasvirin etki modu olarak NS5A'yı hedef aldığını göstermektedir.

Sofosbuvir, viral replikasyon için vazgeçilmez olan HCV NS5B RNA'ya bağımlı RNA polimerazının pangenotipik bir inhibitörüdür. Sofosbuvir, intrasellüler metabolizmayla farmakolojik olarak aktif üridin trifosfat analoguna (GS-461203) dönüşen bir nükleotid önilaçtır. NS5B polimeraz tarafından HCV RNA'ya dahil edilir ve zincir sonlandırıcısı görevi yapar. GS-461203 (sofosbuvirin etkin metaboliti) insan DNA ve RNA polimerazlarının inhibitörü olmadığı gibi mitokondriyal RNA polimeraz inhibitörü de değildir.

#### Antiviral aktivite

Klinik izolatlardaki NS5A ve NS5B dizilerini kodlayan tüm uzunluktaki ya da kimerik replikonlara karşı ledipasvir ve sofosbuvir'in EC<sub>50</sub> değerleri Tablo 7'de detaylandırılmıştır. %40 insan serumu varlığının sofosbuvirin anti-HCV aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır, fakat ledipasvirin genotip 1a HCV replikonlarına karşı anti-HCV aktivitesini 12 kat azaltmıştır.

**Tablo 7: Ledipasvir ve sofosbuvirin kimerik replikonlara karşı aktivitesi**

Genotip replikonları	Ledipasvir aktivitesi (EC <sub>50</sub> , nM)		Sofosbuvir aktivitesi (EC <sub>50</sub> , nM)	
	Stabil replikonlar	NS5A geçici replikonlar Medyan (oran) <sup>a</sup>	Stabil replikonlar	NS5B geçici replikonlar Medyan (oran) <sup>a</sup>
Genotip 1a	0.031	0.018 (0.009-0.085)	40	62 (29-128)
Genotip 1b	0.004	0.006 (0.004-0.007)	110	102 (45-170)
Genotip 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotip 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotip 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotip 4a	0.39	-	40	-
Genotip 4d	0.60	-	-	-
Genotip 5a	0.15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotip 6a	1.1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotip 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Hasta izolatlarından NS5A veya NS5B taşıyan geçici replikonlar

b. Genotip 2b, 5a ve 6a'dan NS5B genleri taşıyan kimerik replikonlar sofosbuvir testi için kullanılırken, genotip 2b, 5a, 6a ve 6e'den NS5A genleri taşıyan kimerik replikonlar ledipasvir testi için kullanılır

#### Direnç

##### *Hücre kültüründe*

Genotip 1a ve 1b için hücre kültüründe ledipasvire azalmış duyarlılığı olan HCV replikonları seçilmiştir. Ledipasvire azalmış duyarlılık hem genotip 1a hem de 1b'de primer NS5A substitüsyonu Y93H ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca genotip 1a replikonlarında Q30E substitüsyonu gelişmiştir. NS5A RAV'lerin bölgeye yönlendirilmiş mutagenesi ledipasvir duyarlılığında >100 ve ≤ 1,000'lük kat değişimi kazandıran substitüsyonların genotip 1a'da Q30H/R, L31I/M/V, P32L ve Y93T; ve > 1,000 kat değişimi kazandıran substitüsyonların ise genotip 1a'da M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S ve genotip 1b'de A92K ve Y93H olduğunu göstermiştir.

Hücre kültüründe, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ve 6a da dahil olmak üzere çok sayıda genotip için, sofosbuvire karşı duyarlılığı düşük HCV replikonları seçilmiştir. Sofosbuvire karşı düşük duyarlılık, incelenen tüm replikon genotiplerinde birincil NS5B substitüsyonu S282T ile ilişkilendirilmiştir. 8 genotipin replikonunda S282T substitüsyonunun bölge hedefli

mutajenezi, sofosbuvire 2 ila 18 kat düşük duyarlılık sergilemiş ve viral replikasyon kapasitesini, ilgili doğal tipe (vahşi tip) kıyasla %89 ila %99 azaltmıştır.

#### *Klinik çalışmalarda – Yetişkinler – Genotip 1*

Faz 3 çalışmalarında (ION-3, ION-1 ve ION-2) ledipasvir/sofosbuvir alan hastaların birleştirilmiş analizinde, 37 hasta (29'u genotip 1a ve 8'i genotip 1b ile) virolojik başarısızlık veya çalışma ilacının erken bırakılması ve HCV RNA değerlerinin > 1000 IU/ml olması nedeniyle direnç analizi için uygun bulunmuştur. Başlangıç sonrası NS5A ve NS5B derin dizileme verileri (%1'lik assay cut off) sırasıyla 37/37 ve 36/37 hasta için mevcuttur.

SVR (sustained virolojik response) elde edilemeyen 29/37 hastaya ait başlangıç sonrası izolatlarda NS5A direnciyle ilişkili varyantlar (RAV'ler) gözlenmiştir. Direnç testi için uygun bulunan genotip 1a'lı 29 hasta arasında 22/29 (%76) hastada başarısızlıkta K24, M28, Q30, L31, S38 ve Y93 pozisyonlarında bir veya daha fazla NS5A RAV gözlenmiş, buna karşılık kalan 7/29 hastada başarısızlıkta NS5A RAV saptanmamıştır. En yaygın varyantlar Q30R, Y93H ve L31M'dir. Direnç testi için uygun bulunan genotip 1b'li 8 hasta arasında 7/8 (%88) hastada başarısızlıkta L31 ve Y93 pozisyonlarında bir veya daha fazla NS5A RAV gözlenmiş, buna karşılık kalan 1/8 hastada başarısızlıkta NS5A RAV saptanmamıştır. En yaygın varyant Y93H'dir. Başarısızlıkta NS5A RAV saptanmayan 8 hasta arasında 7 hasta 8 hafta boyunca tedavi (ledipasvir/sofosbuvir ile n = 3; ledipasvir/sofosbuvir +ribavirin ile n = 4) ve 1 hasta da 12 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir almıştır. Fenotip analizlerinde, başarısızlıkta NS5A RAV saptanan hastalardan alınan başlangıç sonrası izolatlar ledipasvire 20 ila en az 243 katlık (test edilen en yüksek doz) azalmış duyarlılık sergilemiştir. Hem genotip 1a ve 1b'de Y93H substitüsyonunun hem de genotip 1a'da Q30R ve L31M substitüsyonların bölge hedefli mutajenezi, ledipasvire yüksek derecede azaltılmış duyarlılık göstermiştir (EC<sub>50</sub>'de 544 kat ila 1677 kat arasında çeşitlilik gösteren kat değişikliği).

Kompanse karaciğer hastalığı olan transplantasyon sonrası hastalar veya dekompanse karaciğer hastalığı olan transplantasyon öncesi veya sonrası hastalarda (SOLAR-1 ve SOLAR-2), nüks şu NS5A RAV'larından bir veya birkaçının tespit edilmesiyle ilgiliydi: genotip 1a hastalarının 14'ünün 12'sinde K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D ve Y93H/C ve genotip 1b hastalarının 6 hastanın 6'sında L31M, Y93H/N.

Nüks esnasında SOLAR-1 ve SOLAR-2 çalışmalarında genotip 1a enfekte 3 hastada ve faz 3 çalışmalarında (ION-3, ION-1 ve ION-2) 3 hastada (1 genotip 1b ve 2 genotip 1a) bir NS5B substitüsyonu E237G tespit edilmiştir. E237G substitüsyonu genotip 1a replicon miktar tayininde sofosbuvire duyarlılıkta 1.3 kat azalma göstermiştir. Substitüsyonun klinik anlamı şu anda bilinmemektedir.

NS5B'de sofosbuvir direnci ile ilişkili substitüsyon S282T, Faz 3 çalışmalarındaki virolojik başarısızlık izolatlarının hiç birinde saptanmamıştır. Ancak Faz 2 (LONESTAR) çalışmasında ledipasvir/sofosbuvir ile 8 haftalık tedavi sonrasında başarısız olan bir hastada NS5A substitüsyonları L31M, Y93H ve Q30L ile bağlantılı olarak NS5B S282T substitüsyonu belirlenmiştir. Bu hasta daha sonra 24 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin ile yeniden tedavi edilmiş ve tedavi sonrasında SVR elde etmiştir.

SIRIUS çalışmasındaki (bkz. aşağıdaki "Klinik etkililik ve güvenilirlik" bölümü) genotip 1 enfeksiyonlu 5 hastada, ribavirin'le birlikte veya ribavirin'siz uygulanan ledipasvir/sofosbuvir tedavisi sonrasında nüks görülmüştür. Hastaların 5'inde de nüks esnasında NS5A RAV'ları görülmüştür (genotip 1a için: Q30R/H + L31M/V [n = 1] ve Q30R [n = 1]; genotip 1b için: Y93H [n = 3]).

### *Klinik çalışmalarda – Yetişkinler – Genotip 2, 3, 4, 5 ve 6*

NS5A RAV'leri: Klinik çalışmada genotip 2 ile enfekte hiçbir hasta nüks yaşamamıştır ve bu nedenle, başarısızlık zamanında NS5A RAV'lerine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Virolojik başarısızlık yaşayan genotip 3 ile enfekte hastalarda, NS5A RAV'lerin gelişimi (başlangıçta mevcut RAV'lerin zenginleşmesi dahil) başarısızlık zamanında tipik olarak saptanmamıştır (n = 17).

Genotip 4, 5 ve 6 enfeksiyonda, yalnızca az sayıda hasta değerlendirilmiştir (başarısızlık olan toplam 5 hasta). NS5A substitüsyonu Y93C, 1 hastanın (genotip 4) HCV'sinde ortaya çıkmışken, başlangıçta mevcut olan NS5A RAV'leri başarısızlık zamanında tüm hastalarda gözlenmiştir. SOLAR-2 çalışmasında, nüks esnasında genotip 4d ile enfekte bir hastada NS5B substitüsyonu E237G gelişmiştir. Substitüsyonun klinik anlamı şu anda bilinmemektedir.

NS5B RAV'leri: NS5B substitüsyonu S282T, 1/17 genotip 3 başarısızlığının HCV'sinde ve sırasıyla 1/3, 1/1 ve 1/1 genotip 4, 5 ve 6 başarısızlığının HCV'sinde ortaya çıkmıştır.

### Önceden var olan HCV direnciyle ilişkili varyantların tedavi sonucu üzerindeki etkisi

#### *Yetişkinler – Genotip 1*

Önceden var olan başlangıç düzeyi NS5A RAV'leri ile tedavi sonucu arasındaki ilişkiyi araştırmak için analizler gerçekleştirilmiştir. Faz 3 çalışmalarının birleştirilmiş veri analizinde %16 hastada, popülasyona göre veya alt tipten bağımsız olarak derin dizileme ile belirlenen başlangıç NS5A RAV'ler saptanmıştır. Başlangıç NS5A RAV'leri, Faz 3 çalışmalarında hastalığı nükseden hastalarda aşırı miktarda görülmüştür (bkz “Klinik etkililik ve güvenlilik”).

Daha önce tedavi görmüş hastalarda ledipasvir/sofosbuvir (ribavirin olmadan) ile 12 haftalık tedavinin ardından (ION 2 çalışmasında 1. kol) başlangıç NS5A RAV'leri  $\leq 100$  kat ledipasvir değişimi sağlayan 4/4 hasta SVR elde etmiştir. Aynı tedavi kolunda başlangıç NS5A RAV'leri  $> 100$  kat değişim sağlayan hastaların 4/13'ünde (%31) nüks meydana gelmiş, başlangıç RAV'leri olmayan veya RAV'leri  $\leq 100$  kat değişim sağlayan hastalarda bu oran 3/95 (%3) olmuştur.

Tedavi almış kompanse sirozlu hastalarda 12 hafta boyunca uygulanan ribavirin'li ledipasvir/sofosbuvir tedavisi sonrasında (SIRIUS, n = 77), başlangıçtaki NS5A RAV'leri nedeniyle ledipasvir duyarlılığında 100 kattan daha yüksek bir azalma tespit edilmiş olan 8 hastanın 8'i de SVR12 elde etmiştir.

Kompense karaciğer hastalığı olan transplantasyon sonrası hastalarda (SOLAR-1 ve SOLAR-2 çalışmaları), ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin ile 12 haftalık tedavi sonrası başlangıçtaki NS5A RAV'lerinde (n = 23) nüks görülmemiştir. Dekompense karaciğer hastalığı olan (karaciğer transplantasyon durumuna bakılmaksızın) 12 hafta boyunca uygulanan ribavirin'li ledipasvir/sofosbuvir tedavisi sonrasında, başlangıçtaki NS5A RAV'ler nedeniyle 100 kattan daha yüksek direnç olan 16 hastanın 4'ünde (%25) nüks görülmüştür, buna karşın başlangıç RAV'ı bulunmayan veya RAV'lar nedeniyle 100 kat veya 100 kattan daha düşük bir değişiklik olan 120 hastanın 7'sinde (%6) nüks görülmüştür.

Genotip 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) veya genotip 1b'deki (Y93H) hastaların NS5A RAV grubunda 100 kattan fazla değişim gözlenmiştir. NS5A RAV'lerinin büyük oranda çok düşük (test için kesme=0%) ila çok yüksek (plazma popülasyonunun ana parçası) arasında çeşitlilik gösteren geniş bir aralık görülmüştür.

Sofosbuvir direnciyle ilişkili S282T substitüsyonu Faz 3 çalışmalarındaki herhangi bir hastada popülasyona veya derin dizilemeye göre yapılan başlangıç NS5B dizisinde saptanmamıştır. NS5B nükleozid inhibitörlerine karşı dirençle ilişkilendirilen başlangıç varyantları olan 24 hastanın tamamında (L159F+C316N ile n = 20; L159F ile n = 1 ve N142T ile n = 3) SVR elde edilmiştir.

#### *Yetişkinler – Genotip 2, 3, 4, 5 ve 6*

Çalışmaların büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle, genotip 2, 3, 4, 5 veya 6 KHC hastaları için başlangıç NS5A RAV'lerinin tedavi sonucu üzerindeki etkisi tamamen değerlendirilmemiştir. Başlangıç NS5A RAV'lerinin varlığı veya yokluğu nedeniyle sonuçlarda önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

#### Çapraz direnç

Ledipasvir, NS5B'de sofosbuvir direnciyle ilişkili S282T substitüsyonuna karşı tamamen etkili olmuş, buna karşılık NS5A'da ledipasvir direnciyle ilişkili substitüsyonların tamamı sofosbuvire tam olarak duyarlı olmuştur. Sofosbuvir ve ledipasvir, NS5B non-nükleozid inhibitörleri ve NS3 proteaz inhibitörleri gibi farklı etki mekanizmalarına sahip doğrudan etkili diğer antiviral sınıflarına karşı direnç ile ilişkili substitüsyonlara karşı tam olarak aktiftir. Ledipasvire direnç gösteren NS5A substitüsyonları diğer NS5A inhibitörlerinin antiviral aktivitelerini azaltabilir.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

HARVONI'nin etkililiği üç açık etiketli Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir ve genotip 1 kronik hepatit C'li (KHC) toplam 1950 hasta için veriler mevcuttur. Üç Faz 3 çalışması, daha önce tedavi görmemiş sirozu olmayan hastalarda yürütülen bir çalışmayı (ION-3), daha önce tedavi görmemiş sirozlu ve sirozu olmayan hastalarda yürütülen bir çalışmayı (ION-1) ve HCV proteaz inhibitörleri içeren rejimler dahil, interferon bazlı bir rejimle daha önceki tedavide başarısız olan sirozlu ve sirozu olmayan hastalarda yürütülen bir çalışmayı (ION-2) kapsamaktadır. Bu çalışmadaki hastaların dekompanse karaciğer hastalığı vardır. Üç Faz 3 çalışmanın tamamında ribavirin ile veya olmadan ledipasvir/sofosbuvir'in etkililiği değerlendirilmiştir.

Tedavi süresi her çalışmada sabittir. Serum HCV RNA değerleri, High Pure System ile kullanıma yönelik COBAS TaqMan HCV testinin (versiyon 2.0) kullanıldığı klinik çalışmada ölçülmüştür. Miktar tayininin ölçüm alt limiti (LLOQ) 25 IU/mL'dir. Tüm çalışmalar için HCV tedavi oranını belirlemek üzere birincil sonlanım noktası kalıcı virolojik yanıt (SVR) ve tedavinin kesilmesinden 12 hafta sonra LLOQ'nun altında HCV RNA olarak tanımlanmıştır.

#### *Daha önce tedavi görmemiş, sirozu olmayan yetişkinler - ION-3 (çalışma 0108)- Genotip 1*

ION-3 çalışmasında, daha önce tedavi görmemiş, sirozu olmayan genotip 1 KHC'li hastalarda ribavirin ile veya olmadan 8 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisinin ve 12 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisi değerlendirilmiştir. Hastalar 1:1:1 oranında üç tedavi grubundan birine randomize edilmiş ve HCV genotipine göre (1a'ya karşı 1b) tabakalandırılmıştır.

**Tablo 8: ION-3 çalışmasında demografikler ve başlangıç özellikleri**

Hasta Atama Planı	LDV/SOF 8 hafta (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 hafta (n = 216)	LDV/SOF 12 hafta (n = 216)	TOPLAM (n = 647)
Yaş (yıl): medyan (aralık)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Erkek cinsiyet	%60 (130)	%54 (117)	%59 (128)	%58 (375)
İrk: Siyah/Afrikalı Amerikalı	%21 (45)	%17 (36)	%19 (42)	%19 (123)
Beyaz	%76 (164)	%81 (176)	%77 (167)	%78 (507)
Genotipe 1a	%80 (171)	%80 (172)	%80 (172)	%80 (515) <sup>a</sup>
IL28CC genotip	%26 (56)	%28 (60)	%26 (56)	%27 (172)
<i>FibroTest ile Belirlenen Metavir Skoru<sup>b</sup></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)
Yorumlanamaz	< %1 (1)	%1 (3)	%0 (0)	< %1 (4)

a. LDV/SOF 8 haftalık tedavi kolundaki bir hastada doğrulanmış genotip 1 alt türü yoktur

b. Eksiksiz FibroTest sonuçları Metavir skorlarına sıralananlar ışığında haritalandırılmıştır: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4

**Tablo 9: ION-3 çalışmasındaki yanıt oranları**

	LDV/SOF 8 hafta (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 hafta (n = 216)	LDV/SOF 12 hafta (n = 216)
SVR	%94 (202/215)	%93 (201/216)	%95 (208/216)
<i>SVR görülmeyen hastalarda sonuç</i>			
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	0/215	0/216	0/216
Nüks <sup>a</sup>	%5 (11/215)	%4 (9/214)	%1 (3/216)
Diğer <sup>b</sup>	< %1 (2/215)	%3 (6/216)	%2 (5/216)
<i>Genotip</i>			
Genotip 1a	%93 (159/171)	%92 (159/172)	%96 (165/172)
Genotip 1b	%98 (42/43)	%95 (42/44)	%98 (43/44)

a. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

b. Diğer tanımı, SVR elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan (örn. takip edilemeyen) hastaları içerir.

Ribavirin olmadan ledipasvir/sofosbuvir ile 8 haftalık tedavi, ribavirinle yapılan 8 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisinden (tedavi farkı %0.9; %95 güven aralığı: %-3.9 ila %5.7) ve 12 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisinden (tedavi farkı %-2.3; %97.5 güven aralığı: %-7.2 ila %3.6) daha az etkili bulunmamıştır. Başlangıç HCV RNA < 6 milyon IU/mL bulunan hastalar arasında SVR, 8 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisi ile %97 (119/123) ve 12 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisi ile %96 (126/131) olmuştur.



**Tablo 10: ION-3 çalışmasında başlangıç viral yüke göre nüks oranları, virolojik başarısızlık popülasyonu\***

	<b>LDV/SOF 8 hafta (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 hafta (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 hafta (n = 211)</b>
<i>Cinsiyet</i>			
Erkek	%8 (10/129)	%7 (8/114)	%2 (3/127)
Kadın	%1 (1/84)	%1 (1/96)	%0 (0/84)
<i>IL28 genotip</i>			
CC	%4 (2/56)	%0 (0/57)	%0 (0/54)
Non-CC	%6 (9/157)	%6 (9/153)	%2 (3/157)
<i>Başlangıç HCV RNA<sup>a</sup></i>			
HCV RNA < 6 milyon IU/mL	%2 (2/121)	%2 (3/136)	%2 (2/128)
HCV RNA ≥ 6 milyon IU/mL	%10 (9/92)	%8 (6/74)	%1 (1/83)

\* Takibi kaybedilen ya da onamı geri çekilen hastalar dahil edilmemiştir.

a. HCV RNA değerleri Roche TaqMan Testi kullanılarak tayin edilmiştir; bir hastanın HCV RNA'sı vizitten vizite değişkenlik gösterebilir.

*Daha önce tedavi görmemiş, sirozu olan veya olmayan yetişkinler - ION-1 (çalışma 0102)- Genotip 1*

ION-1, sirozlu olanlar dahil, daha önce tedavi görmemiş genotip 1 KHC'li 865 hastada ribavirin ile veya olmadan ledipasvir/sofosbuvir ile yapılan 12 ve 24 haftalık tedavinin değerlendirildiği devam eden randomize, açık etiketli bir çalışmadır (1:1:1:1 oranında randomizasyon). Randomizasyon siroz varlığı ve yokluğuna ve HCV genotipine (1a'ya karşı 1b) göre tabakalandırılmıştır.

**Tablo 11: ION-1 çalışmasında demografikler ve başlangıç özellikleri**

<b>Hasta atama planı</b>	<b>LDV/SOF 12 hafta (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 hafta (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 hafta (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 24 hafta (n = 217)</b>	<b>TOPLAM (n = 865)</b>
Yaş (yıl): medyan (aralık)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Erkek cinsiyet	%59 (127)	%59 (128)	%64 (139)	%55 (119)	%59 (513)
İrk: Siyah/ Afrikalı/Amerikan	%11 (24)	%12 (26)	%15 (32)	%12 (26)	%12 (108)
Beyaz	%87 (187)	%87 (188)	%82 (177)	%84 (183)	%85 (735)
Genotip 1a <sup>a</sup>	%68 (145)	%68 (148)	%67 (146)	%66 (143)	%67 (582)
IL28CC genotip	%26 (55)	%35 (76)	%24 (52)	%34 (73)	%30 (256)
<i>FibroTest ile Belirlenen Metavir Skoru<sup>b</sup></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)
Yorumlanamaz	< %1 (1)	%1 (2)	< %1 (1)	%0 (0)	< %1 (4)

a. LDV/SOF 12 haftalık tedavi kolundaki iki hastada, LDV/SOF+RBV 12 haftalık tedavi kolundaki bir hastada, LDV/SOF 24 haftalık tedavi kolundaki iki hastada ve LDV/SOF+RBV 24 haftalık tedavi kolundaki iki hastada doğrulanmış genotip 1 alt türü yoktur.

b. Eksiksiz FibroTest sonuçları Metavir skorlarına sıralananlar ışığında haritalandırılmaktadır: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4

**Tablo 12: ION-1 çalışmasındaki yanıt oranları**

	<b>LDV/SOF 12 hafta (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 hafta (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 hafta (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 hafta (n = 217)</b>
SVR	%99 (210/213)	%97 (211/217)	%98 (213/217)	%99 (215/217)
<i>SVR görülmeyen hastalarda sonuç</i>				
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< %1 (1/217)	0/216
Nüks <sup>b</sup>	< %1 (1/212)	0/217	< %1 (1/215)	0/216
Diğer <sup>c</sup>	< %1 (2/213)	%3 (6/217)	< %1 (2/217)	< %1 (2/217)
<i>Seçilen alt gruplar için SVR oranları</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotip 1a	%98 (142/145)	%97 (143/148)	%99 (144/146)	%99 (141/143)
Genotip 1b	%100 (67/67)	%99 (67/68)	%97 (67/69)	%100 (72/72)
<i>Siroz<sup>d</sup></i>				
Hayır	%99 (176/177)	%97 (177/183)	%98 (181/184)	%99 (178/180)
Evet	%94 (32/34)	%100 (33/33)	%97 (32/33)	%100 (36/36)

a. LDV/SOF 12 haftalık tedavi kolundaki bir hasta ve LDV/SOF+RBV 24 haftalık tedavi kolundaki bir hasta, genotip 4 KHC ile enfekte olduğu için tedavi kollarından çıkarılmıştır.

b. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

c. Diğer tanımı, SVR elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan (örn. takip edilemeyen) hastaları içerir.

d. Siroz durumu eksik olan hastalar bu alt gruba dahil edilmemiştir.

#### *Daha önce tedavi görmüş, sirozu olan veya olmayan yetişkinler - ION-2 (çalışma 0109) – Genotip 1*

ION-2 çalışması, HCV proteaz inhibitörü içeren rejimler dahil, interferon bazlı rejimlerle yapılan önceki tedavileri başarısız olan sirozlu veya sirozu olmayan genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda ribavirin ile veya olmadan 12 ve 24 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisinin değerlendirildiği randomize, açık etiketli bir çalışmadır (1:1:1:1 oranında randomizasyon). Randomizasyon siroz varlığı veya yokluğuna, HCV genotipine (1a'ya karşı 1b) ve önceki HCV tedavisine yanıtı (nüks/kırılmaya karşı yanıt yokluğu) tabakalandırılmıştır.

**Tablo 13: ION-2 çalışmasında demografikler ve başlangıç özellikler**

Hasta atama planı	LDV/SOF 12 hafta (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 hafta (n = 111)	LDV/SOF 24 hafta (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 hafta (n = 111)	TOPLAM (n = 440)
Yaş (yıl): medyan (aralık)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Erkek cinsiyet	%68 (74)	%64 (71)	%68 (74)	%61 (68)	%65 (287)
İrk: Siyah/ Afrikalı/A merikan	%22 (24)	%14 (16)	%16 (17)	%18 (20)	%18 (77)
Beyaz	%77 (84)	%85 (94)	%83 (91)	%80 (89)	%81 (358)
Genotip 1a	%79 (86)	%79 (88)	%78 (85)	%79 (88)	%79 (347)
<i>Daha Önceki HCV Tedavisi</i>					
PEG-IFN+RBV	%39 (43)	%42 (47)	%53 (58)	%53 (59)	%47 (207) <sup>a</sup>
HCV proteaz inhibitörü+ PEG-IFN+RBV	%61 (66)	%58 (64)	%46 (50)	%46 (51)	%53 (231) <sup>a</sup>
IL28CC genotip	%9 (10)	%10 (11)	%14 (16)	%16 (18)	%13 (55)
<i>FibroTest ile Belirlenen Metavir Skoru<sup>b</sup></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)
Yorumlanamaz	%0 (0)	%0 (0)	%2 (2)	%0 (0)	< %1 (2)

a. LDV/SOF 24 haftalık tedavi kolundaki bir hasta ve LDV/SOF+RBV 24 haftalık tedavi kolundaki bir hasta daha önce yapılan rejime dayalı non-pegile interferon tedavisinde başarısız olmuştur.

b. Eksiksiz FibroTest sonuçları Metavir skorlarına sıralananlar ışığında haritalandırılmaktadır: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4

**Tablo 14: ION-2 çalışmasındaki yanıt oranları**

	<b>LDV/SOF 12 hafta (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RB V 12 hafta (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 hafta (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RB V 24 hafta (n = 111)</b>
SVR	%94 (102/109)	%96 (107/111)	%99 (108/109)	%99 (110/111)
<i>SVR olmayan gönüllülerde sonuç</i>				
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	0/109	0/111	0/109	< %1 (1/111)
Nüks <sup>a</sup>	%6 (7/108)	%4 (4/111)	0/109	0/110
Diğer <sup>b</sup>	0/109	0/111	< %1 (1/109)	0/111
<i>Seçilen alt gruplar için SVR oranları</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	%95 (82/86)	%95 (84/88)	%99 (84/85)	%99 (87/88)
Genotip 1b	%87 (20/23)	%100 (23/23)	%100 (24/24)	%100 (23/23)
<i>Siroz</i>				
Hayır	%95 (83/87)	%100 (88/88) <sup>c</sup>	%99 (85/86) <sup>c</sup>	%99 (88/89)
Evet <sup>d</sup>	%86 (19/22)	%82 (18/22)	%100 (22/22)	%100 (22/22)
<i>Daha Önceki HCV Tedavisi</i>				
PEG-IFN+RBV	%93 (40/43)	%96 (45/47)	%100 (58/58)	%98 (58/59)
HCV proteaz inhibitörü+ PEG-IFN+RBV	%94 (62/66)	%97 (62/64)	%98 (49/50)	%100 (51/51)

a. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

b. Diğer tanımı, SVR elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan (örn. takip edilemeyen) hastaları içerir.

c. Siroz durumu eksik olan hastalar bu alt grup analizine dahil edilmemiştir.

d. Karaciğer biyopsisi ile Metavir skoru = 4 veya Ishak skoru  $\geq 5$  , veya FibroTest skoru > 0.75 ve (APRI) > 2

Tablo 15’de seçilen alt gruplar için 12 haftalık rejimlerle (ribavirin ile/olmaksızın) nüksetme oranları verilmektedir (ayrıca bir önceki bölüme bakınız "Önceden var olan HCV direnciyle ilişkili varyantların tedavi sonucu üzerindeki etkisi"). Sirozsuz hastalarda nüksetme olayı yalnızca NS5A RAV’lerin varlığında ve ribavirinsiz ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi esnasında gerçekleşmiştir. Sirozlu hastalarda nüksetme olayı her iki rejimde ve hem de başlangıç NS5A RAV’lerin varlığı ve yokluğunda gerçekleşmiştir.

**Tablo 15: ION-2 Çalışmasında seçilen alt gruplar için nüksetme oranları**

	<b>LDV/SOF 12 hafta (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 hafta (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 hafta (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 hafta (n = 111)</b>
Tedavi sonunda cevap verenlerin sayısı	108	111	109	110
<i>Siroz</i>				
Hayır	%5 (4/86) <sup>a</sup>	%0 (0/88) <sup>b</sup>	%0 (0/86) <sup>b</sup>	%0 (0/88)
Evet	%14 (3/22)	%18 (4/22)	%0 (0/22)	%0 (0/22)
<i>Başlangıç NS5A direnci varlığıyla ilişkilendirilmiş substitüsyonlar<sup>c</sup></i>				
Hayır	%3 (3/91) <sup>d</sup>	%2 (2/94)	%0 (0/96)	%0 (0/95) <sup>f</sup>
Evet	%24 (4/17) <sup>e</sup>	%12 (2/17)	%0 (0/13)	%0 (0/14)

a. Bu 4 adet sirozsuz nüksetme görülen hastaların hepsinde başlangıç NS5A direnciyle ilişkilendirilmiş polimorfizmler vardır.

b. Siroz durumu eksik olan hastalar analizin dışında tutulmuştur.

c. Analiz (derin sekanslama ile), EC50'de >2.5 kat değişiklik barındıran NS5A direnciyle ilişkilendirilen polimorfizmleri kapsamaktadır (Genotip 1a enfeksiyonu için K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T ve Y93C/F/H/N/S ve genotip 1b HCV enfeksiyonu için L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, ve Y93C/H/N/S).

d. Hastaların 3/3'ünün sirozu vardır.

e. Hastaların 0/4'ünün sirozu vardır.

f. Tedavi sonunda viral yük <LLOQ gerçekleştiren bir hastanın başlangıç NS5A verileri eksiktir ve analizin dışında tutulmuştur.

#### *Önceden tedavi görmüş sirozlu yetişkinler - SIRIUS - Genotip 1*

SIRIUS çalışmasına ilk olarak pegile interferon (PEG-IFN) + ribavirin tedavisi başarısız olmuş, daha sonra ise pegile interferon + ribavirin + bir NS3/4A proteaz inhibitöründen oluşan rejimi başarısız olmuş kompanse sirozlu hastalar dahil edilmiştir. Sirozun belirlenmesinde biyopsi, Fibroscan (> 12.5 kPa) veya > 0.75'lik FibroTest ve > 2'lik AST:trombosit oranı endeksi (APRI) kullanılmıştır.

Çalışmada 12 haftalık ribavirin'li ledipasvir/sofosbuvir tedavisine kıyasla 24 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisi (ribavirin plasebosuyla) değerlendirilmiştir (çift kör ve plasebo kontrollü). İkinci tedavi kolundaki hastalar ilk 12 hafta boyunca plasebo (ledipasvir/sofosbuvir ve ribavirin için), arkasından gelen 12 hafta boyunca ise aktif kör tedavi almıştır. Hastalar, HCV genotipine (1a'ya karşı 1b) ve önceki tedavi yanıtlarına (HCV RNA < LLOQ elde edilip edilmediğine) göre gruplandırılmıştır.

Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri her iki tedavi grubunda da dengelenmiştir. Medyan yaş 56'dır (aralık: 23 - 77); hastaların %74'ü erkektir; %97'si beyazdır; %63'ünde genotip 1a HCV enfeksiyonu bulunmaktadır; %94'ünde CC dışı IL28B alelleri vardır (CT veya TT).

Çalışmaya alınan 155 hastanın 1'i plasebo alırken tedaviye son vermiştir. Kalan 154 hastanın iki tedavi kolunda bulunan 149'u SVR12 elde etmiştir; bu da 12 haftalık ribavirin'li ledipasvir/sofosbuvir grubundaki hastaların %96'sına (74/77), 24 haftalık ledipasvir/sofosbuvir grubundaki hastaların %97'sine (75/77) denk gelmektedir. SVR12 elde edilemeyen hastaların 5'inde de tedavi sonu yanıtından sonra nüks görülmüştür (bkz. yukarıdaki "Direnç" - "Klinik çalışmalarda" bölümü).

*Sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN tedavisi başarısız olmuş, önceden tedavi görmüş yetişkinler*

Sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN tedavisi başarısız olmuş hastalarda ledipasvir/sofosbuvir'in etkililiği iki klinik araştırmayla desteklenmektedir. 1118 no'lu çalışmada, aralarında sirotik 12 hastanın da bulunduğu, sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN veya sofosbuvir + ribavirin tedavisi başarısız olmuş genotip 1 enfeksiyonlu 44 hastaya 12 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin tedavisi uygulanmıştır; SVR oranı %100 olmuştur (44/44). ION-4 çalışmasına, aralarında sirotik 1 hastanın da bulunduğu, sofosbuvir + ribavirin rejimi başarısız olmuş genotip 1 enfeksiyonlu HCV/HIV-1 ile koenfekte 13 hasta alınmıştır; 12 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisinden sonra SVR oranı %100 olmuştur (13/13).

*HCV/HIV ile koenfekte yetişkinler – ION-4*

ION-4, önceden HCV tedavisi alan ve almayan, genotip 1 veya 4 KHC'li, HIV-1 ile koenfekte hastalarda 12 haftalık ribavirinsiz ledipasvir/sofosbuvir tedavisinin güvenliliği ve etkililiğinin değerlendirildiği açık etiketli bir klinik çalışmadır. Önceden tedavi görmüş hastalar, PEG-IFN + ribavirin ± bir HCV proteaz inhibitörü veya sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN tedavisi başarısız olmuş hastalardır. Hastalara emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat da içeren ve efavirenz, rilpivirin veya raltegravir ile verilen stabil HIV-1 antiretroviral tedavi uygulanmıştır.

Medyan yaş 52'dir (aralık: 26 - 72); hastaların %82'si erkektir; %61'i beyazdır; %34'ü siyahtır; %75'inde genotip 1a HCV enfeksiyonu bulunmaktadır; %2'si genotip 4 enfeksiyonludur; %76'sında CC dışı IL28B alelleri vardır (CT veya TT); ve %20'si kompanse sirozludur. Hastaların yüzde elli beşi (%55) daha önce tedavi almıştır.

**Tablo 16: ION-4 çalışmasındaki yanıt oranları**

	<b>LDV/SOF 12 hafta (n = 335)</b>
SVR	%96 (321/335) <sup>a</sup>
<i>SVR görülmeyen hastalarda sonuç</i>	
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	< %1 (2/335)
Nüks <sup>b</sup>	%3 (10/333)
Diğer <sup>c</sup>	< %1 (2/335)
<i>Seçili alt gruplar için SVR oranları</i>	
Siroz hastaları	%94 (63/67)
Daha önce tedavi görmüş siroz hastaları	%98 (46/47)

a. Çalışmaya genotip 4 HCV enfeksiyonlu 8 hasta alınmış olup, 8/8'i SVR12 elde etmiştir.

b. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

c. Diğer tanımı, SVR elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

*HCV/HIV ile koenfekte yetişkinler – ERADICATE*

ERADICATE, HIV ile koenfekte genotip 1 KHC bulunan 50 hastada 12 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisini değerlendirmek için açık etiketli bir çalışmadır. Hastaların hiçbiri daha önce sirozsuz HCV tedavisine tabi tutulmamıştır, hastaların %26'sı (13/50) daha önce HIV antiretroviral tedavi almamıştır ve hastaların %74'ü (37/50) eşzamanlı HIV antiretroviral tedavi almaktadır. Ara analiz esnasında 40 hasta tedavi sonrası 12 haftaya ulaşmıştır ve SVR12 %98'dir (39/40).

*Karaciğer nakli bekleyen veya karaciğer nakli sonrasındaki hastalar – SOLAR-1 ve SOLAR-2*  
SOLAR-1 ve SOLAR-2, karaciğer transplantasyonu yapılmış ve/veya dekompanse karaciğer hastalığı olan genotip 1 ve 4 HCV-enfekte hastalarda 12 ve 24 haftalık ribavirin ile kombine ledipasvir/sofosbuvir tedavisinin değerlendirildiği iki açık etiketli klinik çalışmadır. Bu çalışmalar çalışma dizaynı olarak aynıdır. Hastalar, karaciğer transplantasyon durumuna ve karaciğer bozukluğunun şiddetine göre 7 gruptan birine dahil edilmiştir (bakınız Tablo 17). CPT skoru 12'den yüksek olan hastalar dahil edilmemiştir. Her grup içinde hastalar, 12 veya 24 hafta ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin olacak eşkilde 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Demografik ve başlangıç özellikleri tedavi grupları arasında dengelenmiştir. Tedavi edilen 670 hastanın medyan yaşı 59 dur /aralık: 21 ila 81 yaş); hastaların %77'si erkek; %91'i beyaz; ortalama vücut kitle indeksi 28 kg/m<sup>2</sup> (aralık: 18 ila 49 kg/m<sup>2</sup>); %94'ü genotip 1, %6'sı genotip 4'tür; hastaların %78'i daha önceki bir HCV tedavisinde başarısız olmuştur. Dekompanse sirozu olan hastaların (transplantasyon öncesi veya sonrası) görüntülemeye CPT sınıf B % 64 ve CPT sınıf C %36'dır. %24'ünün başlangıç MELD (Model for End Stage Liver Disease) skoru 15'den yüksektir.

**Tablo 17: SOLAR-1 ve SOLAR-2 çalışmalarındaki kombine yanıt oranları (SVR12)**

	LDV/SOF+RBV 12 hafta (n = 307) <sup>a,b</sup>		LDV/SOF+RBV 24 hafta (n = 307) <sup>a,b</sup>	
	SVR		SVR	
Transplantasyon öncesi				
CPT B	%87 (45/52)		%92 (46/50)	
CPT C	%88 (35/40)		%83 (38/46)	
Transplantasyon sonrası				
Metavir skoru F0-F3	%95 (94/99)		%99 (99/100)	
CPT A <sup>c</sup>	%98 (55/56)		%96 (51/53)	
CPT B <sup>c</sup>	%89 (41/46)		%96 (43/45)	
CPT C <sup>c</sup>	%57 (4/7)		%78 (7/9)	
FCH	%100 (7/7)		%100 (4/4)	

a. Transplant öncesi son ölçümde HCV RNA<LLOQ çıkan tedavi sonrası 12.haftadan önce transplantasyon uygulanan oniki hasta dahil edilmemiştir.

b. Dekompanse sirozu olmayan ve aynı zamanda karaciğer transplantasyonu uygulanmamış iki hasta, herhangi bir tedavi grubunun dahil olma kriterlerini karşılamadaki başarısızlığı nedeniyle dahil edilmemiştir.

c. CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = Fibrozis kolestatik hepatit. CPT A = CPT skoru 5-6 (kompanse), CPT B = CPT skoru 7-9 (dekompanse), CPT C = CPT skoru 10-12 (dekompanse).

Genotip 4 KHC kırk hasta SOLAR-1 ve SOLAR-2 çalışmalarına dahil edilmiştir, dekompanse sirozu olmayan transplantasyon sonrası hastalarda 12 veya 24 hafta tedavi sonrası SVR12 sırasıyla %92 (11/12) ve %100 (10/10)'dür ve dekompanse sirozlu (karaciğer transplantasyonu öncesi ve sonrası) hastalarda sırasıyla %60 (6/10) ve %75 (6/8)'dir. SVR12'ye ulaşamayan 7 hastanın 3'ü nde nüks görülmüştür, tümü dekompanse sirozdur ve 12 hafta ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin ile tedavi edilmiştir.

Dekompanse sirozlu (transplantasyon öncesi veya sonrası) SVR 12'ye ulaşan ve karaciğer fonksiyonunda SVR12'nin etkisini değerlendirmek için verileri olan (n=123) tüm hastalar için başlangıçtan tedavi sonrası 12. haftadaki MELD ve CPT skorlarındaki değişimler analiz edilmiştir.

**MELD skorundaki değişim:** Ribavirin'li ledipasvir/sofosbuvir ile 12 hafta tedavi edilen SVR12'ye ulaşanlar arasında, başlangıç ile tedavi sonrası 12.haftada MELD skoru açısından %57'sinde (70/123) iyileşme görülürken, %19'unda (23/123) değişim görülmemiştir; başlangıçtaki MELD skoru 15 veya daha yüksek olan 32 hastanın %59'unun (19/32) MELD skoru, tedavi sonrası 12.haftada 15'in altına düşmüştür. MELD skorlarında gözlemlenen iyileşmeler, ağırlıklı olarak total bilirubindeki iyileşmeler sayesinde gerçekleşti.

**CPT skoru ve sınıfındaki değişim:** Başlangıç ile tedavi sonrası 12. hafta arasında CPT skoru açısından %60'ında (74/123) iyileşme görülürken %34'ünde (42/123) bir değişim görülmedi; başlangıçta CPT C sirozlu 32 hastanın %53'ünün (17/32) tedavi sonrası 12. haftadaki sirozu CPT B'ye dönüştü; başlangıçta CPT B sirozlu 88 hastanın %25'inin (22/88) tedavi sonrası 12. haftadaki sirozu CPT A'ya dönüştü.

CPT skorlarında gözlemlenen iyileşmeler, ağırlıklı olarak total bilirubin ve albümindeki iyileşmeler sayesinde gerçekleşti.

*Genotip 2, 3, 4, 5 ve 6'da klinik etkililik ve güvenlilik (ayrıca bkz. bölüm 4.4)*

Ledipasvir/sofosbuvir, aşağıda özetlendiği üzere küçük Faz 2 çalışmalarda genotip 1 dışı enfeksiyonun tedavisi için değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmalara sirozlu veya siroz olmayan, daha önce tedavi görmemiş veya PEG IFN + ribavirin +/- bir HCV proteaz inhibitörü ile tedaviden sonra, önceki tedavisi başarısız olan hastalar kaydedilmiştir.

Genotip 2, 4, 5 ve 6 enfeksiyonu için, tedavi 12 hafta boyunca ribavirin olmadan verilen ledipasvir/sofosbuvirden oluşmuştur (Tablo 18). Genotip 3 enfeksiyonu için, ledipasvir/sofosbuvir yine 12 hafta boyunca ribavirin ile veya ribavirin olmadan verilmiştir (Tablo 19).

**Tablo 18: Genotip 2, 4, 5 ve 6 HCV enfeksiyonu olan hastalarda 12 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir ile görülen yanıt oranları (SVR12)**

Çalışma	GT	n	TE <sup>a</sup>	SVR12		Nüks <sup>b</sup>
				Genel	Siroz	
1468 Çalışması (LEPTON)	2	26	%19 (5/26)	%96 (25/26)	%100 (2/2)	%0 (0/25)
1119 Çalışması	4	44	%50 (22/44)	%93 (41/44)	%100 (10/10)	%7 (3/44)
1119 Çalışması	5	41	%49 (20/41)	%93 (38/41)	%89 (8/9)	%5 (2/40)
0122 Çalışması (ELECTRON-2)	6	25	%0 (0/25)	%96 (24/25)	%100 (2/2)	%4 (1/25)

a. TE: daha önce tedavi almış hastaların sayısı.

b. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.



**Tablo 19: Genotip 3 enfeksiyonu olan hastalarda yanıt oranları (SVR12) (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 hafta		LDV/SOF 12 hafta	
	SVR	Nüks <sup>a</sup>	SVR	Nüks <sup>a</sup>
<i>Daha önce tedavi görmemiş</i>	%100 (26/26)	%0 (0/26)	%64 (16/25)	%33 (8/24)
Siroz olmayan hastalar	%100 (20/20)	%0 (0/21)	%71 (15/21)	%25 (5/20)
Siroz hastaları	%100 (6/6)	%0 (0/5)	%25 (1/4)	%75 (3/4)
<i>Daha önce tedavi almış</i>	%82 (41/50)	%16 (8/49)	NS	NS
Siroz olmayan hastalar	%89 (25/28)	%7 (2/27)	NS	NS
Siroz hastaları	%73 (16/22)	%27 (6/22)	NS	NS

NS: araştırılmamıştır.

a. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

#### *Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalar*

Çalışma 0154, diyaliz olmaksızın şiddetli böbrek yetmezliği bulunan 18 genotip 1 HCV enfekte hastanın ledipasvir/sofosbuvir ile 12 haftalık tedavisinin etkililik ve güvenliliğini değerlendiren açık uçlu bir klinik çalışmadır. Başlangıçta 2 hastanın sirozu vardı ve ortalama eGFR 24,9 mL/dk (aralık: 9,0 39,6) idi. 18 hastanın 18'i SVR12 elde etmiştir.

#### *Pediyatrik popülasyon*

12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda ledipasvir/sofosbuvir etkililiği, açık etiketli Faz 2 klinik çalışmasında genotip 1 KHC'li 100 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır (Çalışma 1116). Toplam 80 hasta (%80) daha önce tedavi almamış, 20 hasta (%20) daha önce tedavi almıştır. Çalışmadaki tüm hastalar ledipasvir/sofosbuvir ile 12 hafta tedavi edilmiştir.

Tedavi deneyimsiz ve tedavi deneyimli hastalar arasında demografik ve başlangıç özellikleri dengelenmiştir. Tedavi edilen 100 hastanın medyan yaşı 15 (aralık: 12 ila 17); hastaların %63'ü kadın; %90'ı Beyaz, %7'si Siyah ve %2'si Asyalı; %13'ü Hispanik/Latin; ortalama ağırlığı 61,3 kg (aralık: 33,0 ila 126,0 kg)'dır; %55'inin başlangıç HCV RNA düzeyi 800,000 IU/mL'ye eşit veya üzerindedir; hastaların %81'i genotip 1a HCV enfeksiyonu; %76'sı IL28B CC olmayan aleli (CT veya TT aleli olan); ve %1'inin bilinen sirozu yoktur. Hastaların büyük çoğunluğu (%84) dikey geçişle enfekte olmuştur.

SVR12 oranı tedavi deneyimsiz hastalarda tam %98 (%98 [78/80]) ve tedavi denetimli hastalarda %100'dür [20/20]. 100 hastanın toplam 2'si (%2), her ikisi de tedavi deneyimsizdir ve SVR12'yi elde etmemiştir (Hasta takipten çıktığı için). Hiçbir hasta virolojik başarısızlık deneyimlememiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

HCV ile enfekte hastalara oral ledipasvir/sofosbuvir uygulaması sonrasında ledipasvir medyan pik plazma konsantrasyonu dozdan 4.0 saat sonra gözlenmiştir. Sofosbuvir hızla absorbe edilmiş ve medyan pik plazma konsantrasyonu dozdan yaklaşık 1 saat sonra gözlenmiştir. GS-331007'nin medyan pik plazma konsantrasyonu dozdan 4 saat sonra

gözlenmiştir.

HCV ile enfekte hastalarda popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, ledipasvir (n = 2113), sofosbuvir (n= 1542) ve GS-331007 (n = 2113) için geometrik ortalama kararlı durum  $EAA_{0-24}$  düzeyi sırasıyla 7290, 1320 ve 12,000 ng•sa/mL'dir. Ledipasvir, sofosbuvir ve GS-331007 için kararlı durum  $C_{maks}$  düzeyi sırasıyla 323, 618 ve 707 ng/mL'dir. Sofosbuvir ve GS-331007  $EAA_{0-24}$  ve  $C_{maks}$  düzeyleri yetişkin sağlıklı gönüllülerde ve HCV enfeksiyonlu hastalarda benzerdir. Sağlıklı hastalarda (n= 191) karşılaştırılınca, ledipasvir  $EAA_{0-24}$  ve  $C_{maks}$  düzeyleri HCV ile enfekte gönüllülerde sırasıyla %24 ve %32 daha düşüktür. Ledipasvir  $EAA$  düzeyi 3 ila 100 mg doz aralığı boyunca dozla doğru orantılıdır. Sofosbuvir ve GS-331007  $EAA$  düzeyleri 200 mg ila 400 mg doz aralığı boyunca dozla neredeyse doğru orantılıdır.

#### *Gıdanın etkileri*

Açlıkla karşılaştırıldığında, orta düzeyde yağlı veya yüksek yağlı yemekle birlikte tek bir ledipasvir/sofosbuvir dozu uygulaması sofosbuvir  $EAA_{0-inf}$  düzeylerini yaklaşık 2 kat yükseltmiştir, fakat sofosbuvir  $C_{maks}$ 'ını anlamlı düzeyde etkilememiştir. GS-331007'ye ve ledipasvir'e maruziyetler her iki yemek tipinin varlığında değişmemiştir. HARVONI yiyecekten bağımsız olarak uygulanabilir.

#### Dağılım:

Ledipasvir insan plazma proteinlerine >%99.8 oranında bağlanmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde tek bir 90 mg [ $^{14}C$ ]-ledipasvir dozu sonrasında  $^{14}C$ -radyoaktivitesinin kan-plazma oranı 0.51 ile 0.66 aralığında saptanmıştır.

Sofosbuvir insan plazma proteinlerine yaklaşık %61-65 oranında bağlanmaktadır ve bağlanma 1 µg/mL ila 20 µg/mL aralığında ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. GS-331007'nin insan plazmasında proteine bağlanması minimum düzeydedir. Sağlıklı gönüllülerde tek bir 400 mg [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir dozu sonrasında [ $^{14}C$ ]-radyoaktivitesinin kan-plazma oranı yaklaşık 0.7 olarak saptanmıştır.

#### Biyotransformasyon:

*In vitro* olarak ledipasvirin insan CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 ile saptanabilen metabolizması gözlenmemiştir. Bilinmeyen mekanizma ile yavaş oksidatif metabolizma kanıtı görülmüştür. Tek bir 90 mg [ $^{14}C$ ]-ledipasvir dozu sonrasında sistemik maruziyet neredeyse tamamen ana ilaçtan kaynaklanır (>%98). Değişmemiş ledipasvir ayrıca dışkıda mevcut ana türdür.

Sofosbuvir, farmakolojik olarak aktif analog trifosfat GS-461203'ü oluşturmak üzere, karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilmektedir. Aktif metabolit gözlenmemektedir. Metabolik aktivasyon yolları, insan katepsin A veya karboksilesteraz 1 ile katalize edilen karboksil ester parçacığının sıralı hidrolizini ve histidin triad nükleotid bağlanma proteini 1 ile fosforamidat bölünme ve ardından pirimidin nükleotid biyosentez yolu ile fosforilasyonu kapsamaktadır. Defosforilasyon, etkin şekilde yeniden fosforilize edilemeyen ve *in vitro* anti-HCV aktivitesi olmayan nükleozid metaboliti GS-331007'nin oluşumuna yol açmaktadır. Ledipasvir/sofosbuvir içinde GS-331007 toplam sistemik maruziyetin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır.

#### Eliminasyon:

Tek bir 90 mg oral [ $^{14}C$ ]-ledipasvir dozu sonrasında dışkı ve idrardaki toplam [ $^{14}C$ ]-radyoaktivite geri kazanımı %87 olup, en radyoaktif doz dışkıdan geri kazanılmıştır (%86). Dışkıyla atılan değişmemiş ledipasvir uygulanan dozun ortalama %70'ini oluşturmuş ve oksidatif metabolit M19 ise dozun %2.2'sini oluşturmuştur. Bu veriler değişmemiş

ledipasvirin safra yoluyla atılımının ana eliminasyon yolu, böbrek yoluyla atılımın da ikincil yol (yaklaşık %1) olduğunu göstermektedir. Ledipasvir/sofosbuvir uygulamasından sonra ledipasvirin sağlıklı gönüllülerdeki medyan terminal yarılanma ömrü açlık durumunda 47 saattir.

Tek bir 400 mg oral [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir dozu sonrasında dozun ortalama toplam geri kazanımı %92'den fazla olup, idrar, dışkı ve soluk verme işlemiyle dışarıya atılan havadan sırasıyla yaklaşık %80, %14 ve %2.5 geri kazanıma karşılık gelmiştir. İdrarda geri kazanılan sofosbuvir dozunun büyük çoğunluğu GS-331007 (%78) olup, geri kazanılan sofosbuvir %3.5 oranındadır. Bu veriler, büyük bir kısmı aktif olarak atılan GS-331007 için ana eliminasyon yolunun renal klerens olduğunu göstermektedir. Ledipasvir/sofosbuvir uygulaması sonrasında sofosbuvir ve GS-331007'nin medyan terminal yarılanma ömürleri sırasıyla 0.5 ve 27 saattir.

Ne ledipasvir ne de sofosbuvir karaciğere alınma taşıyıcıları olan organik katyon taşıyıcı (OCT) 1, organik anyon-taşıyıcı polipeptit (OATP) 1B1 veya OATP1B3 için substrat değildir. GS-331007, organik anyon taşıyıcısı (OAT) 1 veya OAT3 ya da OCT2 dahil olmak üzere böbrek taşıyıcıları için bir substrat değildir.

#### Ledipasvir/sofosbuvir'in diğer tıbbi ürünleri etkileyebilecek *in vitro* potansiyeli

Klinikte ulaşılan konsantrasyonlarda, ledipasvir OATP 1B1 veya 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, çoklu ilaç ve toksik bileşen ekstrüzyon (MATE) 1 taşıyıcısı, birden çok ilaca dirençli protein (MRP) 2 veya MRP4 dahil olmak üzere hepatik taşıyıcıların inhibitörü değildir. Sofosbuvir ve GS-331007, P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ilaç taşıyıcılarının inhibitörleri değildir ve GS 331007 de OAT1, OCT2 ve MATE1 inhibitörü değildir.

Sofosbuvir ve GS-331007, CYP veya üridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 enzimlerinin inhibitörleri veya indükleyicileri değildir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Konu hakkında bilgi bulunmamaktadır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Cinsiyet ve ırk:

Ledipasvir, sofosbuvir veya GS-331007 için ırkla ilişkili farmakokinetik fark yoktur. Sofosbuvir veya GS-331007 için cinsiyetle ilişkili farmakokinetik fark yoktur. Ledipasvirin EAA ve C<sub>maks</sub> düzeyleri %77 ve %58 olup, sırasıyla kadınlarda erkeklerde olduğundan daha yüksektir, cinsiyet ile ledipasvir maruziyetleri arasındaki ilişki klinik açıdan ilgili bulunmamıştır.

##### Yaşlılar:

HCV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizi, analiz edilen yaş aralığında (18 ila 80 yaş) yaşın ledipasvir, sofosbuvir veya GS-331007 maruziyeti üzerinde klinik açıdan etkisi olmadığını göstermiştir. Ledipasvir/sofosbuvir ile yürütülen klinik çalışmalar 65 yaş ve üzeri 235 hastayı (Toplam hasta sayısının %8.6'sı) kapsamıştır.

##### Böbrek yetmezliği:

Ledipasvirin farmakokinetiği şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dak Cockcroft-Gault, medyan [oran] CLCr 22[17-29] ml/dak) olan HCV negatif hastalarda 90 mg'lık tek bir ledipasvir dozuyla incelenmiştir. Sağlıklı gönüllülerle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar arasında ledipasvir farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar

gözlenmemiştir.

Sofosbuvirin farmakokinetiği hafif ( $eGFR \geq 50$  ve  $< 80$  mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>), orta ( $eGFR \geq 30$  ve  $< 50$  mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) ve şiddetli ( $eGFR < 30$  mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) böbrek yetmezliği olan HCV negatif hastalarda ve 400 mg'lık tek sofosbuvir dozu sonrasında hemodiyalize ihtiyaç duyan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda incelenmiştir. Normal böbrek fonksiyonu ( $eGFR > 80$  mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda karşılaştırıldığında, sofosbuvir EAA<sub>0-inf</sub> düzeyi hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla %61, %107 ve %171'dir, buna karşılık GS-331007 EAA<sub>0-inf</sub> düzeyi ise sırasıyla %55, %88 ve %451 daha yüksektir. Normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, son evre böbrek hastalığı olan hastalarda EAA<sub>0-inf</sub> düzeyi, sofosbuvir hemodiyalizden 1 saat önce dozlandığında %28 daha yüksek ve sofosbuvir hemodiyalizden 1 saat sonra dozlandığında ise %60 daha yüksektir. son evre böbrek hastalığı olan hastalarda hemodiyalizden 1 saat önce veya 1 saat sonra uygulanan sofosbuvir ile GS-331007 EAA<sub>0-inf</sub> düzeyi sırasıyla en az 10 kat ve 20 kat daha yüksektir. GS-331007, yaklaşık %53'lük bir ekstraksiyon katsayısıyla hemodiyalizle etkili şekilde uzaklaştırılmıştır. 400 mg'lık tek bir sofosbuvir dozu sonrasında 4 saatlik bir hemodiyalizle uygulanan sofosbuvir dozunun %18'i uzaklaştırılmıştır. 12 hafta süreyle ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi edilen şiddetli böbrek yetmezliği bulunan HCV enfekte hastalarda (n = 18), ledipasvir, sofosbuvir ve GS-331007'nin farmakokinetiği şiddetli böbrek yetmezliği bulunan HCV negatif hastalarda gözlenen ile tutarlıdır. Sofosbuvir ve GS-331007'nin kararlı hal AUC<sub>0-24</sub> 'si böbrek fonksiyonu normal olan HCV enfekte hastalarda gözlemlenenen sırasıyla yaklaşık 2 kat ve 6 kat daha yüksektir.

#### Karaciğer yetmezliği:

Ledipasvirin farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği (CPT C Sınıfı) olan HCV negatif hastalarda 90 mg'lık tek bir ledipasvir dozuyla incelenmiştir. Ledipasvir plazma maruziyeti (EAA<sub>inf</sub>) şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarda benzerdir. HCV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizi, sirozun (dekompanse siroz dahil) ledipasvir maruziyeti üzerinde klinik açıdan ilgili etkisi olmadığını göstermiştir.

Sofosbuvirin farmakokinetiği orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği (CPT B ve C sınıfı) HCV ile enfekte hastalarda 7 günlük 400 mg sofosbuvir dozlaması sonrasında incelenmiştir. Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarda karşılaştırıldığında, sofosbuvir EAA<sub>0-24</sub> düzeyi orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde sırasıyla %126 ve %143 daha yüksek, buna karşın GS-331007 EAA<sub>0-24</sub> düzeyi ise sırasıyla %18 ve %9 daha yüksektir. HCV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizi, sirozun (dekompanse siroz dahil) sofosbuvir ve GS-331007 maruziyeti üzerinde klinik açıdan ilgili etkisi olmadığını göstermiştir.

#### Vücut Ağırlığı:

Bir popülasyon farmakokinetik analizine göre, vücut ağırlığının sofosbuvir maruziyeti üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Ledipasvir maruziyeti vücut ağırlığı arttıkça azalmaktadır ancak etkinin klinik olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir.

#### Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda ledipasvir, sofosbuvir ve GS-331007 maruziyeti, ledipasvir/sofosbuvir (90mg/400mg) uygulamasını takiben Faz 2/3 çalışmalarında yetişkinlerden elde edilenlere benzerdi. Ledipasvir, sofosbuvir ve GS-221007'nin farmakokinetikleri 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda belirlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Ledipasvir

Sıçan ve köpeklerde ledipasvirle yürütülen çalışmalarda, önerilen klinik dozda olan insan maruziyetinin yaklaşık 7 katı daha yüksek EAA maruziyetlerinde hedef organ toksisitesi saptanmamıştır.

Ledipasvir, bakteriyel mutajenisite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyon testi dahil bir dizi *in vitro* veya *in vivo* miktar tayininde ve *in vivo* sıçan mikronükleus miktar tayinlerinde genotoksik bulunmamıştır.

Ledipasvir, 6 aylık rasH2 transjenik fare çalışmasında, insan maruziyetinden 26 kat daha fazla maruziyetlerde karsinojenik bir etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda yürütülen bir karsinojenisite çalışması devam etmektedir.

Ledipasvirin çiftleşme ve fertilité üzerinde advers etkisi bulunmamaktadır. Dişi sıçanlarda korpus luteum ve implantasyon bölgesi ortalama sayısı, önerilen klinik dozdaki insan maruziyetinden 6 katı daha yüksek maternal maruziyetlerde hafif düzeyde azalmıştır. Etkinin gözlenmediği düzeyde erkek ve dişilerde ledipasvirle EAA maruziyeti, önerilen klinik dozdaki insan maruziyetinden yaklaşık sırasıyla 7 ve 3 kat daha fazladır.

Sıçanlar ve tavşanlarda ledipasvirle yapılan gelişimsel toksisite çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda maternal olarak toksik dozda yürütülen bir pre ve postnatal çalışmada gelişen sıçan yavrularında, rahim içinde (maternal dozlama ile) ve emzirme sırasında (maternal süt ile) önerilen klinik dozdaki insan maruziyetinden 4 kat daha yüksek bir maternal maruziyette maruz kaldıklarında, ortalama olarak azalmış vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı artışı gözlenmiştir. Önerilen klinik dozdaki insan maruziyetine benzer maternal maruziyetlerde yavrularda sağkalım, fiziksel ve davranışsal gelişim ve üreme performansı üzerinde etki gözlenmemiştir.

Emziren sıçanlara uygulandığında, ledipasvir emen yavrularda saptanmıştır ve bu, muhtemelen ledipasvirin süte geçmesinden kaynaklanmaktadır.

#### Sofosbuvir

Sıçanlarda ve köpeklerde yürütülen tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında yüksek 1:1 diastereomerik karışım dozları advers karaciğer (köpek) ve kalp (sıçan) etkilerine ve gastrointestinal reaksiyonlara (köpek) yol açmıştır. Kemirgen çalışmalarında, büyük olasılıkla yüksek esteraz aktivitesi nedeniyle sofosbuvir maruziyeti saptanamamıştır, ancak advers etkiye sebep olan dozlarda ana metabolit GS331007'e maruziyet 400 mg sofosbuvir'in klinik maruziyetinden 16 kat (sıçan) ve 71 (köpek) kat daha yüksektir. Kronik toksisite çalışmalarında, klinik maruziyete göre 5 kat (sıçan) ve 16 kat (köpek) daha yüksek maruziyette karaciğer veya kalp bulguları gözlenmemiştir. 2 yıllık karsinojenisite çalışmalarında klinik maruziyete göre 17 kat (fare) ve 9 kat (sıçan) daha yüksek maruziyette karaciğer veya kalp bulguları gözlenmemiştir.

Sofosbuvir, bakteriyel mutajenisite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyon testi dahil bir dizi *in vitro* veya *in vivo* miktar tayininde ve *in vivo* fare mikronükleus miktar tayininde genotoksik bulunmamıştır.

Fare ve sıçanlarda yürütülen karsinojenisite çalışmaları farelerde 600 mg/kg/gün ve sıçanlarda 750 mg/kg/gün'e kadarki dozlarda uygulanan sofosbuvirin karsinojenisite potansiyeline işaret

etmemektedir. Bu çalışmalarda GS-331007'ye maruziyet, 400 mg sofosbuvir dozundaki klinik maruziyetten 17 kat (fare) ve 9 kat (sıçan) daha yüksek olmuştur.

Sıçan ve tavşanlarda yürütülen gelişim çalışmalarında sofosbuvirin sıçanlarda embriyo-fetal canlılığı üzerinde etkisi olmamış ve sofosbuvir teratojenik bulunmamıştır. Sıçan yavrularının davranışı, üremesi veya gelişimi üzerinde advers etkiler bildirilmemiştir. Tavşan çalışmalarında sofosbuvire maruziyet, beklenen klinik maruziyetten 6 kat daha yüksek olmuştur. Sıçanlarda yürütülen çalışmalarda sofosbuvire maruziyet belirlenememiştir, ancak ana insan metabolitine dayanarak saptanan maruziyet marjları, 400 mg sofosbuvir dozundaki klinik maruziyetten yaklaşık 5 kat daha yüksektir.

Sofosbuvir türevli materyal, gebe sıçanlarda plasentaya ve emziren sıçanlarda süte geçmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

*Tablet çekirdeği:*

Kopovidon

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen laktoz)

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

*Kaplama maddesi:*

Kısmen hidrolize polivinil alkol

Titanyum dioksit

Makrogol 3350

Talk

Gün batımı sarısı FCF alüminyum lake (E110)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

60 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

HARVONI tablet, polipropilen çocuk emniyetli kapağı bulunan ve bir silika jel desikan ve polyester sarmalla birlikte 28 film kaplı tablet içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişeler içinde tedarik edilir.

Şu ambalaj boyutları bulunmaktadır: 1 şişe 28 film kaplı tablet içeren kutular ve 84 (28'lik 3 şişe) film kaplı tablet içeren kutular.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmayan tüm tıbbi ürün veya atık maddeler "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve

“Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri” uyarınca imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.  
İçerenköy Mahallesi, Umut Sokak, No:10/12, Kat:21  
And Ofis  
34752 Ataşehir, İstanbul  
Tel: 0216 559 03 00  
Faks: 0216 504 87 39

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2015/185

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2015

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**