



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

**UPUTSTVO ZA LEK**

**Harvoni<sup>®</sup>, film tablete, 400 mg/90 mg**  
**Pakovanje: boca plastična, 1 x 28 film tableta**

**Proizvođač: GILEAD SCIENCES IRELAND UC**

**Adresa: IDA Business & Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Irska**

**Podnosilac zahteva: MEDICOPHARMACIA D.O.O. BEOGRAD**

**Adresa: Slobodana Đurića 12, stan 7, Beograd-Zemun**

**Harvoni<sup>®</sup>, 400 mg/90 mg, film tablete**

INN: sofosbuvir /ledipasvir

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Harvoni i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Harvoni
3. Kako se upotrebljava lek Harvoni
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Harvoni
6. Dodatne informacije

## 1. ŠTA JE LEK HARVONI I ČEMU JE NAMENJEN

Harvoni je lek koji sadrži aktivne supstance sofosbuvir i ledipasvir, u jednoj tableti. Koristi se za lečenje hronične (dugotrajne) infekcije virusom hepatitisa C kod odraslih osoba koje imaju 18 godina i više.

Hepatitis C je virus koji inficira jetru. Aktivne supstance u ovom leku deluju zajedno tako što blokiraju dva različita proteina koja su virusu potrebna za rast i razmnožavanje i time omogućavaju trajno uklanjanje infekcije iz organizma.

Lek Harvoni se ponekad uzima sa drugi lekom, ribavirinom.

Veoma je važno da takođe pročitate uputstva za druge lekove koje ćete uzimati sa lekom Harvoni. Ako imate bilo kakva pitanja o lekovima koje uzimate, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

## 2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK HARVONI

### Lek Harvoni ne smete koristiti:

- **Ako ste alergični** na sofosbuvir, ledipasvir ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6 ovog uputstva).

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **nemojte da uzimate lek Harvoni i odmah obavestite svog lekara.**

### Ako trenutno uzimate neki od sledećih lekova:

- **rifampicin i rifabutin** (antibiotike koji se koriste za lečenje infekcija, uključujući i tuberkulozu);
- **kantarion** (*Hypericum perforatum* – biljni lek koji se koristi za lečenje depresije);
- **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lekove koji se koriste za lečenje epilepsije i sprečavanje pojave epileptičnih napada);
- **rosuvastatin** (lek koji se koristi za lečenje povišenog nivoa holesterola).

### Kada uzimate lek Harvoni, posebno vodite računa:

Vaš lekar će znati ukoliko se neko od sledećih stanja odnosi na Vas. To će se uzeti u obzir pre nego što se započne sa lečenjem lekom Harvoni.

- **drugi problemi sa jetrom** osim hepatitisa C, na primer:
  - **ako čekate na transplantaciju jetre;**
  - **ako imate hepatitis B**, jer će lekar možda želeći pažljivije da prati Vaše stanje;
- **problemi sa bubrezima**, jer lek Harvoni nije u potpunosti ispitan kod pacijenata sa teškim problemima sa bubrezima;
- **aktivno lečenje HIV infekcije**, jer će lekar možda želeći pažljivije da prati Vaše stanje.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek Harvoni ako:

- trenutno uzimate, ili ste u poslednjih nekoliko meseci uzimali, lek amjodaron za lečenje nepravilnih otkucaja srca (Vaš lekar može razmotriti alternativnu terapiju ako ste uzimali ovaj lek).

**Odmah obavestite svog lekara** ako uzimate bilo koje lekove za srčane probleme i tokom lečenja osetite:

- kratko disanje
- ošamućenost

- osećaj lupanja srca (palpitacije)
- nesvesticu.

### **Analize krvi**

Vaš lekar će sprovesti analize krvi pre, tokom i nakon lečenja lekom Harvoni. One se rade da bi:

- Vaš lekar mogao da odluči da li treba da uzimate lek Harvoni i koliko dugo;
- Vaš lekar mogao da potvrdi da je lečenje uspelo i da više nemate virus hepatitisa C.

### **Deca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lek deci i adolescentima mlađim od 18 godina. Upotreba leka Harvoni kod dece i adolescenata još uvek nije ispitana.

### **Primena drugih lekova**

**Kažite svom lekaru i farmaceutu** ako uzimate, nedavno ste uzimali ili planirate da uzimate neke druge lekove. Ovo uključuje i biljne lekove i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta. Ako niste sigurni u vezi sa uzimanjem drugih lekova, razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom.

### **Neki lekovi ne smeju da se uzimaju sa lekom Harvoni.**

- **Nemojte uzimati nijedan drugi lek koji sadrži sofosbuvir, jednu od aktivnih supstanci u leku Harvoni.**
- **Nemojte uzimati nijedan od ovih lekova sa lekom Harvoni:**
  - **rifapentin** (antibiotik koji se koristi za lečenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
  - **okskarbazepin** (lek koji se koristi za lečenje epilepsije i sprečavanje pojave epileptičnih napada);
  - **simeprevir** (lek koji se koristi za lečenje infekcije hepatitisom C);
  - **tipranavir** (koristi se za lečenje HIV infekcije).

Uzimanje leka Harvoni sa bilo kojim od ovih lekova može da oslabi delovanje leka Harvoni ili da pogorša neka neželjena dejstva tih lekova.

### **Kažite svom lekaru ili farmaceutu** ako uzimate neki od lekova u nastavku:

- **amjodaron** za lečenje nepravilnih otkucaja srca;
- **tenofovir dizoproksil fumarat** ili bilo koji drugi lek koji sadrži tenofovir dizoproksil fumarat koji se koristi za lečenje HIV infekcije;
- **digoksin** koji se koristi za lečenje srčanih bolesti;
- **dabigatran** koji se koristi za razređivanje krvi;
- **statine** koji se koriste za lečenje povišenog holesterola.

Uzimanje leka Harvoni sa bilo kojim od ovih lekova može da spreči pravilno delovanje Vaših lekova ili da pogorša neka neželjena dejstva. Vaš lekar će možda morati da Vam da drugi lek ili da prilagodi dozu leka koji uzimate.

### **• Potražite savet lekara ili farmaceuta** ako uzimate lekove koji se koriste za lečenje čira na želucu, gorušice ili vraćanja kiseline. Ovo uključuje:

- antacide (kao što su aluminijum/magnezijum-hidroksid ili kalcijum-karbonat). Njih treba uzeti najmanje 4 časa pre ili 4 časa nakon leka Harvoni;
- inhibitore protonске pumpe (kao što su omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol).

Njih treba uzimati u isto vreme kada i lek Harvoni. Nemojte uzimati inhibitore protonske pumpe pre leka Harvoni. Lekar Vam može dati drugi lek ili prilagoditi dozu leka koji uzimate;

- antagonistu H<sub>2</sub> receptora (kao što su famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin). Vaš Lekar Vam može dati drugi lek ili prilagoditi dozu leka koji uzimate.

Ovi lekovi mogu da smanje količinu ledipasvira u Vašoj krvi. Ako uzimate neki od ovih lekova, Vaš lekar će Vam ili dati drugi lek za čir na želucu, gorušicu ili vraćanje kiseline, ili će Vam dati savet kako i kada da uzimate taj lek.

### **Primena leka Harvoni u periodu trudnoće i dojenja**

#### **Trudnoća i kontracepcija**

Dejstva leka Harvoni tokom trudnoće nisu poznata. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate da imate dete, obratite se svom lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Trudnoća se mora izbegavati ako se lek Harvoni uzima zajedno sa ribavirinom. Ribavirin može da izazove teška oštećenja kod nerođene bebe. Stoga Vi i Vaš(a) partner(ka) morate da preduzmete posebne mere opreza tokom seksualnih odnosa ako postoji mogućnost nastanka trudnoće.

- Vi ili Vaš(a) partner(ka) morate primenjivati efikasnu metodu kontracepcije tokom i određeno vreme nakon lečenja lekom Harvoni zajedno sa ribavirinom. Veoma je važno da pažljivo pročitate odeljak „Primena leka u periodu trudnoće i dojenja“ u Uputstvu za lek ribavirin. Pitajte lekara koja efikasna metoda kontracepcije je pogodna za Vas.
- Ako Vi ili Vaša partnerka zatrudnite tokom lečenja lekom Harvoni i ribavirinom ili u mesecima nakon lečenja, morate odmah da se obratite lekaru.

#### **Dojenje**

**Nemojte da dojite tokom lečenja lekom Harvoni.** Nije poznato da li sofosbuvir ili ledipasvir, dve aktivne supstance u leku Harvoni, prelaze u majčino mleko kod ljudi.

#### **Uticaj leka Harvoni na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama**

Nemojte voziti ni koristiti nikakve mašine ako se osećate umorno nakon uzimanja leka.

### **Važne informacije o nekim sastojcima leka Harvoni**

#### **Lek Harvoni sadrži laktozu**

- **Obavestite svog lekara ako ne podnosite laktozu ili druge šećere.** Lek Harvoni sadrži laktozu. U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.
- **Lek Harvoni sadrži azo boju Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110),** koja može da izazove alergijske reakcije.

### **3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK HARVONI**

Lek Harvoni uzimajte uvek tačno onako kako Vam je objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

#### **Preporučena doza**

Preporučena doza je **jedna tableta jednom dnevno.** Vaš lekar će vam reći koliko nedelja treba da uzimate lek Harvoni.

Progutajte celu tabletu sa hranom ili bez nje. Nemojte žvakati, lomiti ili deliti tabletu, jer ima veoma gorak ukus. Recite svom lekaru ili farmaceutu ako imate problema sa gutanjem tableta.

**Ako uzimate antacid**, uzmite ga najmanje 4 časa pre ili najmanje 4 časa nakon uzimanja leka Harvoni.

**Ako uzimate inhibitor protonске pumpe**, uzmite ga u isto vreme kada i lek Harvoni. Nemojte ga uzimati pre leka Harvoni.

**Ako imate mučninu (povraćate) nakon uzimanja leka Harvoni**, to može da utiče na količinu leka Harvoni u Vašoj krvi.

Ovo može oslabiti delovanje leka Harvoni.

- Ako povratite u **razdoblju kraćem od 5 časova** nakon uzimanja leka Harvoni, uzmite drugu tabletu.
- Ako povratite **nakon više od 5 časova** nakon uzimanja leka Harvoni, ne treba da uzmete drugu tabletu pre sledeće tablete prema rasporedu.

#### **Ako ste uzeli više leka Harvoni nego što je trebalo**

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze, odmah treba da se obratite svom lekaru ili da odete u najbližu službu hitne pomoći po savet. Ponesite bocu sa tabletama sa sobom kako biste mogli lako da objasnite šta ste uzeli.

#### **Ako ste zaboravili da uzmete lek Harvoni**

Važno je da ne propustite da uzmete dozu ovog leka.

Ako propustite dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste poslednji put uzeli lek Harvoni:

- Ako to **primetite u roku od 18 časova** od vremena kada obično uzimate lek Harvoni, morate što pre uzeti tabletu. Zatim uzmite sledeću dozu u uobičajeno vreme.
- Ako **je prošlo 18 ili više časova** od vremena kada obično uzimate lek Harvoni, sačekajte i uzmite sledeću dozu u uobičajeno vreme. Nemojte uzimati dvostruku dozu (dve doze u kratkom vremenskom razmaku).

#### **Ako naglo prestanete da uzimate lek Harvoni**

Nemojte da prestanete da uzimate lek Harvoni dok vam to ne kaže Vaš lekar. Veoma je važno da sprovedete čitav ciklus lečenja kako bi lek imao najveće šanse da izleči infekciju virusom hepatitisa C.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o upotrebi ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

## **4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA**

Lek Harvoni, kao i drugi lekovi, može da ima neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih. Ako uzimate lek Harvoni, možete da imate jedno ili više neželjenih dejstava navedenih u nastavku:

#### **Veoma česta neželjena dejstva**

*(mogu da se jave kod više od 1 od 10 pacijenata koji uzimaju lek):*

- glavobolja
- osećaj umora

### Česta neželjena dejstva

(mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- osip

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 5. KAKO ČUVATI LEK HARVONI

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

### Rok upotrebe

2 godine.

Nemojte koristiti lek Harvoni posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

### Čuvanje

Ovaj lek ne zahteva nikakve posebne uslove čuvanja.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Šta sadrži lek Harvoni

- **Aktivne supstance su** sofosbuvir i ledipasvir. Svaka film tableta sadrži 400 mg sofosbuvira i 90 mg ledipasvira.
- **Pomoćne supstance su**  
*Jezgro tablete:*  
Kopovidon, laktoza, monohidrat, celuloza, mikrokristalna, kroskarmeloza-natrijum, silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni, magnezijum-stearat.

*Film obloga:*

Opadry II Orange 85F13912: Polivinilni-alkohol, delimično hirolizovan, titan-dioksid, makrogol 3350, talk, Sunset Yellow FCF Aluminium lake (E110).

**Kako izgleda lek Harvoni i sadržaj pakovanja**

Narandžaste film tablete, oblika dijamanta, sa utisnutom oznakom „GSI“ sa jedne strane i „7985“ sa druge strane.

Unutrašnje pakovanje leka je HDPE boca sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu. Između boce i zatvarača se nalazi aluminijumska folija. Zapremina boce je 100 mL. Unutar boce se nalazi kesica ili plastični kanister sa desikantom (silika gel 1g) i poliestarska vata.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastična boca sa 28 film tableta i Uputstvo za lek.

**Nosilac dozvole i Proizvođač**

Nosilac dozvole:

MEDICOPHARMACIA D.O.O. BEOGRAD  
Slobodana Đurića 12, stan 7, Beograd-Zemun

Proizvođač:

GILEAD SCIENCES IRELAND UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill, Co. Cork  
Irska

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Jul, 2016.

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini Rp.

**Broj i datum dozvole:**

515-01-04299-15-001 od 24.10.2016.

---

**SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA**

**Terapijske indikacije**



Lek Harvoni je indikovano za terapiju hroničnog hepatitisa C (eng. *chronic hepatitis C*, CHC) kod odraslih pacijenata (videti odeljke Doziranje i način primene, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka).

Za detalje o aktivnosti specifičnoj za genotip hepatitisa C virusa (HCV), videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka.

### Doziranje i način primene

Terapiju lekom Harvoni treba da započne i prati lekar koji ima iskustva u lečenju pacijenata sa CHC.

#### Doziranje

Preporučena doza leka Harvoni je jedna tableta jednom dnevno sa hranom ili bez nje (videti odeljak Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

**Tabela 1: Preporučeno trajanje terapije lekom Harvoni i preporučena upotreba istovremeno primenjenog ribavirina za određene podgrupe**

Populacija pacijenata*	Terapija i trajanje terapije
<i>Pacijenti sa CHC-om uzrokovanim genotipom 1,4,5 ili 6</i>	
Pacijenti koji nemaju cirozu	<p>Harvoni tokom 12 nedelja.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Može se razmotriti upotreba leka Harvoni tokom 8 nedelja kod prethodno nelečenih pacijenta koji su inficirani genotipom 1 (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka, studiju ION-3).</li> <li>- Može se razmotriti upotreba leka Harvoni + ribavirin tokom 12 nedelja ili Harvoni (bez ribavirina) tokom 24 nedelje kod prethodno lečenih pacijenta koji nemaju sigurnu opciju za dalju ponovnu terapiju (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</li> </ul>
Pacijenti sa kompenzovano cirozom	<p>Harvoni + ribavirin tokom 12 nedelja ili Harvoni (bez ribavirina) tokom 24 nedelje.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Može se razmotriti upotreba leka Harvoni (bez ribavirina) tokom 12 nedelja za pacijente za koje se smatra da imaju nizak rizik za nastanak kliničke progresije bolesti i koji imaju dalje terapijske opcije za ponovno lečenje (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</li> </ul>
Pacijenti nakon transplantacije jetre koji nemaju cirozu ili imaju kompenzovanu cirozu	<p>Harvoni + ribavirin tokom 12 nedelja (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Harvoni (bez ribavirina) tokom 12 nedelja</li> </ul>

	(kod pacijenata bez ciroze) ili 24 nedelje (kod pacijenata sa cirozom) može da se razmotri kod pacijenata koji nisu pogodni za lečenje ribavirinom ili ne podnose ribavirin.
Pacijenti sa dekompenzovanom cirozom, bez obzira na transplantacioni status	Harvoni + ribavirin tokom 12 nedelja (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka). - Harvoni (bez ribavirina) tokom 24 nedelje može da se razmotri kod pacijenata koji nisu pogodni za lečenje ribavirinom ili ne podnose ribavirin.
<i>Pacijenti sa CHC-om uzrokovanim genotipom 3</i>	
Pacijenti sa kompenzovanom cirozom i/ili kod kojih prethodno lečenje nije uspelo	Harvoni + ribavirin tokom 24 nedelje (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka).

\* Uključuje pacijente istovremeno inficirane virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Kada se primenjuje u kombinaciji sa ribavirinom, pogledajte takođe Sažetak karakteristika leka za ribavirin.

Kod pacijenata bez dekompenzovane ciroze čijem je terapijskom režimu potrebno dodati ribavirin (videti tabelu 1), dnevna doza ribavirina bazira se na telesnoj masi ( $< 75 \text{ kg} = 1000 \text{ mg}$  i  $\geq 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$ ) i primenjuje se oralno, podeljeno u dve doze, sa hranom.

Kod pacijenata sa dekompenzovanom cirozom, ribavirin treba primenjivati u početnoj dozi od 600 mg koja se daje u vidu podeljene dnevne doze. Ako se početna doza dobro podnosi, može da se poveća do najviše 1000 do 1200 mg na dan (1000 mg za pacijente sa telesnom masom manjom od 75 kg i 1200 mg za pacijente sa telesnom masom većom od ili jednakom 75 kg). Ako se početna doza ne podnosi dobro, dozu je potrebno smanjiti kako je klinički indikovano na osnovu vrednosti hemoglobina.

*Promena doze ribavirina kod pacijenata koji uzimaju od 1000 do 1200 mg na dan*

Ako se lek Harvoni primenjuje u kombinaciji sa ribavirinom i pacijent ima ozbiljnu neželjenu reakciju na lek koja je potencijalno u vezi sa ribavirinom, dozu ribavirina treba menjati ili obustaviti lek, ako je to odgovarajuće, sve dok neželjena reakcija ne popusti ili dok ne bude manjeg intenziteta. U tabeli 2 su navedene smernice za promenu doze i obustavljanje terapije na osnovu koncentracije hemoglobina i kardiološkog statusa pacijenta.

**Tabela 2: Smernica za promenu doze ribavirina za istovremenu primenu sa lekom Harvoni**

Laboratorijske vrednosti	Smanjiti dozu ribavirina na 600 mg na dan ako:	Obustaviti ribavirin ako:
Hemoglobin kod pacijenata bez srčane bolesti	$< 10 \text{ g/dL}$	$< 8,5 \text{ g/dL}$
Hemoglobin kod pacijenata sa istorijom stabilne srčane bolesti	pad hemoglobina za $\geq 2 \text{ g/dL}$ tokom bilo kojeg perioda terapije u trajanju od 4-nedelje	$< 12 \text{ g/dL}$ uprkos smanjenju doze tokom 4 nedelje

Nakon što se prekine primena ribavirina bilo zbog poremećaja u laboratorijskim nalazima ili kliničkih manifestacija, može se pokušati ponovno sa primenom ribavirina u dozi od 600 mg na dan i da se nakon toga

poveća doza do 800 mg na dan. Međutim, ne preporučuje se povećanje doze ribavirina na prvobitno propisanu dozu (1000 mg do 1200 mg na dan).

Pacijente treba uputiti da u slučaju pojave povraćanja unutar 5 časova od doziranja treba da uzmu dodatnu tabletu. Ako se povraćanje javi više od 5 časova nakon doziranja, nije potrebna dodatna doza (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka).

Ako se doza propusti u roku od 18 časova od predviđenog vremena uzimanja, pacijente treba uputiti da uzmu tabletu što pre i da sledeću dozu uzmu u uobičajeno vreme. Ako je prošlo više od 18 časova pacijente treba uputiti da sačekaju i da sledeću dozu uzmu u uobičajeno vreme. Pacijente treba uputiti da ne uzimaju dvostruku dozu.

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Harvoni kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Bezbednost sofosbuvira/ledipasvira nije procenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili završnim stadijumom bolesti bubrega (eng. *end stage renal disease*, ESRD) koji zahteva hemodijalizu (videti odeljak Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Harvoni kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh-Turcotte* [CPT] klasa A, B ili C) (videti odeljak Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka). Bezbednost i efikasnost sofosbuvira/ledipasvira ustanovljene su kod pacijenata sa dekompenzovanom cirozom (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Harvoni kod dece i adolescenata mladih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primene

Za oralnu upotrebu.

Pacijentima treba savetovati da progutaju celu tabletu, sa hranom ili bez nje. Zbog gorkog ukusa, ne preporučuje se žvakanje ili drobljenje film tablete (videti odeljak Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

#### **Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Istovremena primena sa rosuvastatinom (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

#### Upotreba sa snažnim P-gp induktorima

Lekovi koji su snažni induktori P-glikoproteina (P-gp) u crevima (rifampicin, rifabutin, kantarion [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital i fenitoin). Istovremena primena će značajno smanjiti koncentraciju

leka sofosbuvira i ledipasvira u plazmi i može da dovede do gubitka efikasnosti leka Harvoni (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Lek Harvoni se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže sofosbuvir.

#### Genotip-specifično delovanje

Za preporučene režime kod različitih genotipova HCV-a, videti odeljak Doziranje i način primene. Za virusološku i kliničku aktivnost specifičnu za genotip, videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka.

Klinički podaci koji podržavaju upotrebu leka Harvoni kod pacijenata inficiranih HCV-om genotipa 3 su ograničeni (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka). Relativna efikasnost 12-nedeljnog režima koji se sastoji od sofosbuvira/ledipasvira + ribavarina u poređenju sa 24-nedeljnim režimom sofosbuvikom + ribavirinom nije ispitana. Konzervativna 24-nedeljna terapija savetuje se kod svih prethodno lečenih pacijenata sa genotipom 3 i pacijenata sa genotipom 3 i cirozom koji prethodno nisu bili lečeni (videti odeljak Doziranje i način primene).

Klinički podaci koji podržavaju upotrebu leka Harvoni kod pacijenata inficiranih HCV-om genotipa 2 i 6 su ograničeni (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka).

#### Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka zabeleženi su kada se lek Harvoni koristi istovremeno sa amjodaronom i drugim lekovima koji smanjuju brzinu rada srca ili bez njih. Mehanizam nije utvrđen.

Istovremena primena amjodarona bila je ograničena tokom kliničkog razvoja sofosbuvira uz direktno delujuće antivirusne lekove (eng. *direct-acting antivirals*, DAA). Slučajevi su potencijalno opasni po život, zato se amjodaron sme koristiti samo kod bolesnika koji primaju Harvoni u slučajevima kada se drugi zamenski antiaritmici ne podnose ili su kontraindikovani.

Ako se istovremena primena amjodarona smatra neophodnom, preporučuje se da se pacijent pažljivo prati na početku uzimanja leka Harvoni. Pacijente za koje je utvrđeno da su pod visokim rizikom od bradiaritmije treba kontinuirano pratiti tokom 48 časova u odgovarajućem kliničkom okruženju.

Zbog dugog poluvremena eliminacije amjodarona, treba takođe sprovesti odgovarajuće praćenje pacijenata koji su prekinuli uzimanje amjodarona unutar nekoliko poslednjih meseci, a započeće terapiju lekom Harvoni.

Sve pacijente koji primaju lek Harvoni u kombinaciji sa amjodaronom i drugim lekovima koji smanjuju brzinu rada srca ili bez njih treba takođe upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka i treba im savetovati da hitno potraže lekarski savet ukoliko osete iste.

#### Terapija pacijenata prethodno izloženih antivirusnim lekovima sa direktnim delovanjem na HCV

U većini slučajeva, kod pacijenata kod kojih je lečenje sofosbuvikom/ledipasvirom bilo neuspešno vidi se

selekcija mutacija rezistentnih na NS5A, koje značajno smanjuju osetljivost na ledipasvir (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka). Ograničeni podaci pokazuju da takve NS5A mutacije ne nestaju tokom dugoročnog praćenja. Trenutno nema podataka koji podržavaju efikasnost ponovnog lečenja pacijenata kod kojih su sofosbuvir/ledipasvir bili neuspešni pomoću režima koji sadrži inhibitor NS5A. Slično tome, trenutno nema podataka koji podržavaju efikasnost inhibitora proteaze NS3/4A kod pacijenata kod kojih je prethodna terapija, koja je uključivala inhibitor proteaze NS3/4A, bila neuspešna. Zbog toga takvi pacijenti mogu zavisiti od drugih klasa lekova za uklanjanje infekcije HCV-om. Stoga treba razmotriti dugotrajnije lečenje pacijenata kod kojih dalja mogućnost ponovnog lečenja nije sigurna.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Harvoni kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Bezbednost leka Harvoni nije procenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili završnim stadijumom bolesti bubrega (ESRD) koji zahteva hemodijalizu. Kada se lek Harvoni koristi u kombinaciji sa ribavirinom, pročitajte takođe Sažetak karakteristika leka za ribavirin kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) < 50 mL/min (videti odeljak Farmakokinetički podaci u sažetku karakteristika leka).

#### Pacijenti sa dekompenzovanom cirozom i/ili koji čekaju transplantaciju jetre ili posle transplantacije jetre

Nije ispitana efikasnost sofosbuvira/ledipasvira kod pacijenata koji su inficirani genotipom 5 i genotipom 6 HCV-a i koji imaju dekompenzovanu cirozu jetre i/ili koji čekaju transplantaciju jetre ili nakon transplantacije. Terapiju lekom Harvoni treba odrediti prema proceni potencijalne koristi i rizika kod svakog pojedinačnog pacijenta.

#### Primena sa umerenim induktorima P-gp

Lekovi koji su umereni induktori P-glikoproteina (P-gp) u crevima (npr. okskarbazepin) mogu da smanje koncentraciju sofosbuvira i ledipasvira u plazmi, što može dovesti do smanjenog terapijskog efekta leka Harvoni. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova i leka Harvoni (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

#### Primena sa određenim antiretrovirusnim režimima lečenja HIV-a

Pokazalo se da lek Harvoni povećava izloženost tenofoviru, naročito kada se primenjuje zajedno sa režimom lečenja HIV-a koji sadrži tenofovir dizoprosil fumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Bezbednost tenofovir dizoprosil fumarata kada se primenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je uzeti u obzir moguće rizike i koristi povezane sa istovremenom primenom leka Harvoni i tablete sa fiksnom kombinacijom doza elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofovir dizoprosil fumarata ili tenofovir dizoprosil fumarata koji se daje zajedno sa pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. atazanavirom ili darunavirom), naročito kod pacijenata sa povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Pacijente koji primaju lek Harvoni istovremeno sa elvitegravirom/kobicistatom/emtricitabinom/tenofovir dizoprosil fumaratom ili tenofovir dizoprosil fumaratom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze treba pratiti zbog neželjenih reakcija povezanih sa tenofovirom. Pročitajte Sažetke karakteristika leka za tenofovir dizoprosil fumarat, emtricitabin/tenofovir dizoprosil fumarat ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir dizoprosil fumarat za preporuke o praćenju funkcije bubrega.

#### Primena sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze

Istovremena upotreba leka Harvoni i inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) može značajno povećati koncentraciju statina, što povećava rizik od miopatije i rabdomiolize (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

---

### Istovremena infekcija HCV/HBV (virusom hepatitisa B)

Nema podataka o upotrebi leka Harvoni kod pacijenata sa istovremenom infekcijom virusima HCV/HBV.

### Pedijatrijska populacija

Lek Harvoni se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zato što njegova bezbednost i efikasnost nisu ustanovljene u ovoj populaciji.

### Pomoćne supstance

Lek Harvoni sadrži azo boju Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110) koja može da izazove alergijske reakcije. Takođe, ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom *Lapp* laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Budući da lek Harvoni sadrži sofosbuvir i ledipasvir, sve interakcije koje su utvrđene sa ove dve aktivne supstance zasebno mogu nastati i sa lekom Harvoni.

### Mogućnost uticaja leka Harvoni na druge lekove

Ledipasvir je *in vitro* inhibitor transportera lekova P-gp i proteina rezistencije na kancer dojke (eng. *breast cancer resistance protein*, BCRP), pa može da poveća crevnu resorpciju istovremeno primenjenih supstrata ovih transportera. *In vitro* podaci pokazuju da ledipasvir može biti slab induktor metaboličkih enzima kao što su CYP3A4, CYP2C i UGT1A1. Koncentracije u plazmi jedinjenja koji su supstrati ovih enzima mogu biti smanjene kad se oni primjenjuju istovremeno sa sofosbuvvirom/ledipasvirom. *In vitro*, ledipasvir inhibira crevne enzime CYP3A4 i UGT1A1. Lekove sa malom terapijskom širinom i koje metabolišu ovi izoenzimi treba koristiti sa oprezom i pažljivo pratiti.

### Mogućnost uticaja drugih lekova na lek Harvoni

Sofosbuvir i ledipasvir su supstrati transportera lekova P-gp i BCRP, dok GS-331007 to nije.

Lekovi koji su snažni induktori P-gp (rifampicin, rifabutin, kantarion, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) mogu značajno da smanje koncentracije sofosbuvira i ledipasvira u plazmi i tako da dovedu do smanjenog terapijskog dejstva sofosbuvira/ledipasvira i zato su kontraindikovani za primenu sa lekom Harvoni (videti odeljak Kontraindikacije). Lekovi koji su umereni induktori P-gp u crevima (npr. okskarbazepin) mogu da smanje koncentraciju sofosbuvira i ledipasvira u plazmi, što može dovesti do smanjenog terapijskog dejstva leka Harvoni. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova i leka Harvoni (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Istovremena primena sa lekovima koji inhibiraju P-gp i/ili BCRP može da poveća koncentracije sofosbuvira i ledipasvira u plazmi bez povećanja koncentracije GS-331007 u plazmi; Harvoni se može istovremeno primenjivati sa inhibitorima P-gp i/ili BCRP. Ne očekuju se klinički značajne interakcije lekova sa sofosbuvvirom/ledipasvirom posredovane enzimima CYP450 ili UGT1A1.

### Interakcije između leka Harvoni i drugih lekova

U tabeli 3 prikazana je lista ustanovljenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija lekova (gde je 90%-tni interval pouzdanosti [IP] odnos geometrijske srednje vrednosti najmanjih kvadrata [eng. *geometric least-squares mean*, GLSM] bio unutar „↔“, iznad „↑“, ili ispod „↓“ unapred određenih granica ekvivalencije). Opisane interakcije lekova zasnivaju se na ispitivanjima sprovedenim sa sofosbuvvirom/ledipasvirom ili sofosbuvvirom i ledipasvirom kao pojedinačnim supstancama, ili su predviđene interakcije lekova koje mogu da nastanu sa sofosbuvvirom/ledipasvirom. Tabela nije sveobuhvatna.

**Tabela 3: Interakcije između leka Harvoni i drugih lekova**

Lekovi prema terapijskim oblastima	Dejstva na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval pouzdanosti) za PIK, $C_{max}$ , $C_{min}^{a,b}$	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Harvoni
<i>LEKOVI KOJI SMANJUJU KISELOST</i>		
		Rastvorljivost ledipasvira smanjuje se sa povećanjem pH. Očekuje se da će lekovi koji povećavaju želudačnu pH smanjiti koncentraciju ledipasvira.
<i>Antacidi</i>		
Npr. aluminijum ili magnezijum-hidroksid; kalcijum-karbonat	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Porast želudačne pH)	Preporučuje se odvojena primena antacida i leka Harvoni u razmaku od 4 časa.
<i>Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora</i>		
Famotidin (40 mg pojedinačna doza)/ ledipasvir (90 mg pojedinačna doza) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg pojedinačna doza) <sup>c, d</sup>  Famotidin doziran istovremeno sa lekom Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidin <sup>e</sup> Nizatidin <sup>e</sup> Ranitidin <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,80 (0,69, 0,93) ↔ PIK 0,89 (0,76, 1,06)  Sofosbuvir ↑ $C_{max}$ 1,15 (0,88, 1,50) ↔ PIK 1,11 (1,00, 1,24)  GS-331007 ↔ $C_{max}$ 1,06 (0,97, 1,14) ↔ PIK 1,06 (1,02, 1,11)  (Porast želudačne pH)	Antagonisti H <sub>2</sub> -receptora mogu se primeniti istovremeno sa lekom Harvoni ili u nekom vremenskom razmaku od leka Harvoni u dozi koja ne prelazi doze uporedive sa dozom famotidina od 40 mg dva puta dnevno.
Famotidin (40 mg pojedinačna doza)/ ledipasvir (90 mg pojedinačna doza) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg pojedinačna doza) <sup>c, d</sup>  Famotidin doziran 12 časova pre leka Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,83 (0,69, 1,00) ↔ PIK 0,98 (0,80, 1,20)  Sofosbuvir ↔ $C_{max}$ 1,00 (0,76, 1,32) ↔ PIK 0,95 (0,82, 1,10)  GS-331007 ↔ $C_{max}$ 1,13 (1,07, 1,20) ↔ PIK 1,06 (1,01, 1,12)  (Porast želudačne pH)	
<i>Inhibitori protonске pumpe</i>		
Omeprazol (20 mg jednom dnevno)/	Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,89 (0,61, 1,30)	Doze inhibitora protonске pumpe uporedive su sa



ledipasvir pojedinačna sofosbuvir pojedinačna doza) <sup>c</sup>  Omeprazol istovremeno sa Harvoni  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>	(90 mg doza) <sup>c</sup> / (400 mg doziran sa lekom	↓ PIK 0,96 (0,66, 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88, 1,42) ↔ PIK 1,00 (0,80, 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01, 1,29) ↔ PIK 1,03 (0,96, 1,12)  (Porast želudačne pH)	dozom omeprazola od 20 mg mogu se primeniti istovremeno sa lekom Harvoni. Inhibitori protonске pumpe ne smeju se uzeti pre leka Harvoni.
<b>ANTLARITMICI</b>			
Amjodaron		Interakcija nije ispitivana.	Koristiti samo ako nije dostupna ni jedna druga alternativa. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lek primenjuje sa lekom Harvoni (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva)
Digoksin		Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibicija P-gp)	Istovremena primena leka Harvoni sa digoksinom može povećati koncentraciju digoksina. Potreban je oprez i preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija digoksina kada se primenjuje istovremeno sa lekom Harvoni.
<b>ANTIKOAGULANSI</b>			
Dabigatran eteksilat		Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibicija P-gp)	Preporučuje se kliničko praćenje, u kojem se traže znakovi krvarenja i anemije, kada se dabigatran eteksilat primenjuje istovremeno sa lekom Harvoni. Pomoću testova koagulacije mogu se prepoznati pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja zbog povećane izloženosti dabigatranu.
<b>ANTIKONVULZIVI</b>			
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin		Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indukcija P-gp)	Primena leka Harvoni je kontraindikovana sa karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom, snažnim induktorima intestinalnog P-gp (videti odeljak Kontraindikacije).
Okskarbazepin		Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istovremena primena leka Harvoni sa okskarbazepinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i ledipasvira što dovodi do smanjenog terapijskog dejstva leka Harvoni. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).





Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

<b>ANTIMIKOBAKTERIJSKI LEKOVI</b>		
Rifampicin (600 mg jednom dnevno)/ ledipasvir (90 mg pojedinačna doza) <sup>d</sup>	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> Rifampicin ↔ C <sub>max</sub> ↔ PIK ↔ C <sub>min</sub>  <i>Zapaženo:</i> Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56, 0,76) ↓ PIK 0,41 (0,36, 0,48)  (Indukcija P-gp)	Primena leka Harvoni kontraindikovana je sa primenom rifampicina, snažnog induktora intestinalnog P-gp (videti odeljak Kontraindikacije).
Rifampicin (600 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir (400 mg pojedinačna doza) <sup>d</sup>	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> Rifampicin ↔ C <sub>max</sub> ↔ PIK ↔ C <sub>min</sub>  <i>Zapaženo:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19, 0,29) ↓ PIK 0,28 (0,24, 0,32)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14, 1,34) ↔ PIK 0,95 (0,88, 1,03)  (Indukcija P-gp)	
Rifabutin Rifapentin	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indukcija P-gp)	Primena leka Harvoni je kontraindikovana sa primenom rifabutina, snažnog induktora intestinalnog P-gp (videti odeljak Kontraindikacije).  Očekuje se da će istovremena primena leka Harvoni sa rifapentinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i ledipasvira, što dovodi do smanjenog terapijskog dejstva leka Harvoni. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.
<b>LEKOVI PROTIV HCV-a</b>		
Simeprevir (150 mg jednom dnevno)/ ledipasvir (30 mg jednom dnevno)	Simeprevir ↑ C <sub>max</sub> 2,61 (2,39, 2,86) ↑ PIK 2,69 (2,44, 2,96)  Ledipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,81 (1,69, 2,94) ↑ PIK 1,92 (1,77, 2,07)	Koncentracije sofosbuvira, ledipasvira i simeprevira povećane su kada se simeprevir primenjuje istovremeno sa lekom Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primena.

Simeprevir <sup>h</sup>	<p>Simeprevir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71, 1,30) ↔ PIK 0,94 (0,67, 1,33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26, 2,90) ↑ PIK 3,16 (2,25, 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52, 0,93) ↔ PIK 1,09 (0,87, 1,37)</p>	
<b>HIV ANTIVIRUSNI LEKOVI: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>		
<p>Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir dizoproskil fumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jednom dnevno)/ ledipasvir (90 mg jednom dnevno)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)<sup>c, d</sup></p>	<p>Efavirenz ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79, 0,97) ↔ PIK 0,90 (0,84, 0,96) ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83, 0,99)</p> <p>Emtricitabin ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97, 1,21) ↔ PIK 1,05 (0,98, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98, 1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56, 2,04) ↑ PIK 1,98 (1,77, 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32, 2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59, 0,75) ↓ PIK 0,66 (0,59, 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57, 0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87, 1,23) ↔ PIK 0,94 (0,81, 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76, 0,96) ↔ PIK 0,90 (0,83, 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02, 1,13)</p>	Nije potrebno prilagodavanje doze leka Harvoni ili efavirenza / emtricitabina / tenofovir dizoproskil fumarata.
<p>Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir dizoproskil fumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg jednom dnevno)/ ledipasvir (90 mg jednom dnevno)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)<sup>c, d</sup></p>	<p>Emtricitabin ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06) ↔ PIK 1,05 (1,02, 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97, 1,15)</p> <p>Rilpivirin ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,07) ↔ PIK 1,02 (0,94, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03, 1,21)</p> <p>Tenofovir</p>	Nije potrebno prilagodavanje doze leka Harvoni ili emtricitabina / rilpivirina / tenofovir dizoproskil fumarata.



	<p>↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25, 1,39)          ↑ PIK 1,40 (1,31, 1,50)          ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74, 2,10)</p> <p>Ledipasvir          ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95, 1,07)          ↔ PIK 1,08 (1,02, 1,15)          ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08, 1,25)</p> <p>Sofosbuvir          ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93, 1,20)          ↔ PIK 1,10 (1,01, 1,21)</p> <p>GS-331007          ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01, 1,11)          ↔ PIK 1,15 (1,11, 1,19)          ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,24)</p>	
<p>Abakavir/ lamivudin          (600 mg/ 300 mg jednom          dnevno)/ ledipasvir (90 mg          jednom dnevno)<sup>c</sup>/          sofosbuvir (400 mg jednom          dnevno)<sup>c, d</sup></p>	<p>Abakavir          ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87, 0,97)          ↔ PIK 0,90 (0,85, 0,94)</p> <p>Lamivudin          ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87, 1,00)          ↔ PIK 0,94 (0,90, 0,98)          ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05, 1,20)</p> <p>Ledipasvir          ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01, 1,19)          ↔ PIK 1,18 (1,10, 1,28)          ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17, 1,36)</p> <p>Sofosbuvir          ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85, 1,35)          ↔ PIK 1,21 (1,09, 1,35)</p> <p>GS-331007          ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94, 1,07)          ↔ PIK 1,05 (1,01, 1,09)          ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01, 1,14)</p>	<p>Nije potrebno prilagodavanje doze leka Harvoni ili abakavira / lamivudina.</p>
<b>HIV ANTIVIRUSNI LEKOVI: INHIBITORI HIV PROTEAZE</b>		
<p>Atazanavir pojačan          ritonavinom          (300 mg/ 100 mg jednom          dnevno)/ ledipasvir (90 mg          jednom dnevno)<sup>c</sup>/          sofosbuvir (400 mg jednom          dnevno)<sup>c, d</sup></p>	<p>Atazanavir          ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00, 1,15)          ↔ PIK 1,33 (1,25, 1,42)          ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58, 1,93)</p> <p>Ledipasvir          ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78, 2,20)          ↑ PIK 2,13 (1,89, 2,40)          ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08, 2,67)</p>	<p>Nije potrebno prilagodavanje doze leka Harvoni ili atazanavira (pojačanog ritonavinom).</p> <p>Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir pogledajte u nastavku.</p>

	<p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88, 1,05) ↔ PIK 1,08 (1,02, 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08, 1,19) ↔ PIK 1,23 (1,18, 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21, 1,36)</p>	
<p>Atazanavir pojačan ritonavirovom (300 mg/ 100 mg jednom dnevno) + emtricitabin/ tenofovir dizoprosil fumarat (200 mg/ 300 mg jednom dnevno)/ ledipasvir (90 mg jednom dnevno)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)<sup>c, d</sup></p> <p>Dozirano istovremeno<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99, 1,14) ↔ PIK 1,27 (1,18, 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45, 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79, 0,93) ↔ PIK 0,97 (0,89, 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27, 1,64)</p> <p>Emtricitabin ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02) ↔ PIK 1,00 (0,97, 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96, 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37, 1,58) ↔ PIK 1,35 (1,29, 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38, 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54, 1,84) ↑ PIK 1,96 (1,74, 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91, 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88, 1,15) ↔ PIK 1,11 (1,02, 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12, 1,23) ↔ PIK 1,31 (1,25, 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34, 1,49)</p>	<p>Kad se daje sa tenofovir dizoprosil fumaratom koji se koristi zajedno sa atazanavirom/ritonavirovom, lek Harvoni će povećati koncentraciju tenofovira.</p> <p>Bezbednost tenofovir dizoprosil fumarata kada se primenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</p> <p>Koncentracije atazanavira su takođe povećane, uz rizik od povećanja vrednosti bilirubina/žutice. Taj je rizik još i veći ako se, kao deo terapije HCV-a, koristi ribavirin.</p>
<p>Darunavir pojačan ritonavirovom (800 mg/ 100 mg jednom dnevno)/ ledipasvir (90 mg jednom dnevno)<sup>d</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88, 1,19) ↔ PIK 0,96 (0,84, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86, 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34, 1,56) ↑ PIK 1,39 (1,28, 1,49) ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29, 1,51)</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze leka Harvoni ili darunavira (pojačanog ritonavirovom).</p> <p>Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, molimo Vas videti u nastavku.</p>
Darunavir pojačan	Darunavir	

<p>ritonaviro (800 mg/ 100 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)</p>	<p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94, 1,01) ↔ PIK 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10, 1,92) ↑ PIK 1,34 (1,12, 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90, 1,05) ↔ PIK 1,24 (1,18, 1,30)</p>	
<p>Darunavir pojačan ritonaviro (800 mg/ 100 mg jednom dnevno) + emtricitabin/ tenofovir dizoproksil fumarat (200 mg/ 300 mg jednom dnevno)/ ledipasvir (90 mg jednom dnevno)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)<sup>c, d</sup></p> <p>Dozirano istovremeno<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96, 1,06) ↔ PIK 1,04 (0,99, 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98, 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01, 1,35) ↔ PIK 1,25 (1,15, 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34, 1,63)</p> <p>Emtricitabin ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,08) ↔ PIK 1,04 (1,00, 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97, 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54, 1,74) ↑ PIK 1,50 (1,42, 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49, 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99, 1,24) ↔ PIK 1,12 (1,00, 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04, 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52, 0,75) ↓ PIK 0,73 (0,65, 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04, 1,16) ↔ PIK 1,20 (1,16, 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20, 1,32)</p>	<p>Kada se daje sa darunaviro/ritonaviro koji se koristi zajedno sa tenofovir dizoproksil fumaratom, Harvoni će povećati koncentraciju tenofovira.</p> <p>Bezbednost tenofovir dizoproksil fumarata kada se primenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba koristiti sa oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</p>
<p>Lopinavir pojačan sa ritonaviro + emtricitabin/ tenofovir dizoproksil fumaratom</p>	<p>Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p>	<p>Kada se daje sa lopinaviro/ritonaviro koji se koristi zajedno sa tenofovir dizoproksil fumaratom, očekuje se da će Harvoni povećati koncentraciju tenofovira.</p> <p>Bezbednost tenofovir dizoproksil fumarata kada se primenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač</p>

	<p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>(npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba koristiti sa oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</p>
<p>Tipranavir pojačan sa ritonavirovom</p>	<p>Interakcija nije ispitivana.</p> <p><i>Očekivano:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	<p>Očekuje se da će istovremena primena leka Harvoni sa tipranavirom (pojačanim ritonavirovom) smanjiti koncentraciju ledipasvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog dejstva leka Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primena.</p>
<p><b>HIV ANTIVIRUSNI LEKOVI: INHIBITORI INTEGRAZE</b></p>		
<p>Raltegravir (400 mg dva puta dnevno)/ ledipasvir (90 mg jednom dnevno)<sup>d</sup></p>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66, 1,02) ↔ PIK 0,85 (0,70, 1,02) ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90, 1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85, 1,00) ↔ PIK 0,91 (0,84, 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81, 0,98)</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze leka Harvoni ili raltegravira.</p>
<p>Raltegravir (400 mg dva puta dnevno)/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)<sup>d</sup></p>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44, 0,75) ↓ PIK 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71, 1,08) ↔ PIK 0,95 (0,82, 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99, 1,19) ↔ PIK 1,02 (0,97, 1,08)</p>	
<p>Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir dizoproksil fumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg jednom dnevno)/ ledipasvir (90 mg jednom dnevno)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)<sup>c</sup></p>	<p>Interakcija nije ispitivana.</p> <p><i>Očekivano:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Zapaženo:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82, 0,95) ↔ PIK 1,02 (0,95, 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23, 1,49)</p> <p>Kobicistat ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18, 1,32) ↑ PIK 1,59 (1,49, 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47, 5,22)</p> <p>Ledipasvir</p>	<p>Kada se daje sa elvitegravirom/kobicistatom/emtricitabinom/tenofovir dizoproksil fumaratom, očekuje se da će lek Harvoni povećati koncentraciju tenofovira.</p> <p>Bezbednost tenofovir dizoproksil fumarata kada se primenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba koristiti sa oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</p>



	<p>↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51, 1,75)          ↑ PIK 1,78 (1,64, 1,94)          ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76, 2,08)</p> <p>Sofosbuvir          ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14, 1,56)          ↑ PIK 1,36 (1,21, 1,52)</p> <p>GS-331007          ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22, 1,44)          ↑ PIK 1,44 (1,41, 1,48)          ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47, 1,59)</p>	
Dolutegravir	<p>Interakcija nije ispitivana.  <i>Očekivano:</i>          ↔ Dolutegravir          ↔ Ledipasvir          ↔ Sofosbuvir          ↔ GS-331007</p>	Nije potrebno prilagođavanje doze
<b>BILJNI SUPLEMENTI</b>		
Kantarion	<p>Interakcija nije ispitivana.  <i>Očekivano:</i>          ↓ Ledipasvir          ↓ Sofosbuvir          ↔ GS-331007          (Indukcija P-gp)</p>	Primena leka Harvoni je kontraindikovana sa kantarionom, snažnim induktorom intestinalnog P-gp (videti odeljak Kontraindikacije).
<b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>		
Rosuvastatin <sup>g</sup>	<p>↑ Rosuvastatin          (Inhibicija transportera leka OATP i BCRP)</p>	Istovremena primena leka Harvoni sa rosuvastatinom može značajno povećati koncentraciju rosuvastatina (PIK povećana nekoliko puta), što je povezano sa povećanim rizikom od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Istovremena primena leka Harvoni sa rosuvastatinom je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).
Pravastatin <sup>g</sup>	<p>↑ Pravastatin</p>	Istovremena primena leka Harvoni sa pravastatinom može značajno povećati koncentraciju pravastatina, što je povezano sa povećanim rizikom od miopatije. Kod ovih pacijenata se preporučuje klinička i biohemijska kontrola i može biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
Drugi statini	<p><i>Očekivano:</i>          ↑ Statini</p>	Ne mogu se isključiti interakcije sa drugim inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Kada se primenjuju istovremeno sa lekom Harvoni, potrebno je razmotriti smanjenu dozu statina i sprovesti pažljivo praćenje zbog neželjenih reakcija statina (vidjeti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
<b>OPIOIDNI ANALGETICI</b>		
Metadon	<p>Interakcija nije ispitivana.  <i>Očekivano:</i>          ↔ Ledipasvir</p>	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Harvoni ili metadona.



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

<p>Metadon (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg/dnevno])/sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)<sup>d</sup></p>	<p>R-metadon ↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,85, 1,16) ↔ PIK 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 0,94 (0,77, 1,14)</p> <p>S-metadon ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,79, 1,13) ↔ PIK 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,74, 1,22)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,95 (0,68, 1,33) ↑ PIK 1,30 (1,00, 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,65, 0,83) ↔ PIK 1,04 (0,89, 1,22)</p>	
<b>IMMUNOSUPRESIVI</b>		
<p>Ciklosporin<sup>g</sup></p>	<p>Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze leka Harvoni ili ciklosporina.</p>
<p>Ciklosporin (600 mg pojedinačna doza)/sofosbuvir (400 mg pojedinačna doza)<sup>h</sup></p>	<p>Ciklosporin ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94, 1,18) ↔ PIK 0,98 (0,85, 1,14)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87, 3,45) ↑ PIK 4,53 (3,26, 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53, 0,69) ↔ PIK 1,04 (0,90, 1,20)</p>	
<p>Takrolimus</p>	<p>Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↔ Ledipasvir</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze leka Harvoni ili takrolimusa.</p>
<p>Takrolimus (5 mg pojedinačna doza)/sofosbuvir (400 mg pojedinačna doza)<sup>h</sup></p>	<p>Takrolimus ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59, 0,90) ↑ PIK 1,09 (0,84, 1,40)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65, 1,43) ↑ PIK 1,13 (0,81, 1,57)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83, 1,14) ↔ PIK 1,00 (0,87, 1,13)</p>	
<b>ORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
<p>Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/</p>	<p>Norelgestromin ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,89, 1,16) ↔ PIK 1,03 (0,90, 1,18)</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze oralnih kontraceptiva.</p>



etinilestradiol 0,025 mg/ ledipasvir (90 mg jednom dnevno) <sup>d</sup>	$\leftrightarrow C_{\min}$ 1,09 (0,91, 1,31)  Norgestrel $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,03 (0,87, 1,23) $\leftrightarrow$ PIK 0,99 (0,82, 1,20) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,00 (0,81, 1,23)  Etinilestradiol $\uparrow C_{\max}$ 1,40 (1,18, 1,66) $\leftrightarrow$ PIK 1,20 (1,04, 1,39) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,98 (0,79, 1,22)	
Norgestim/ etinilestradiol (norgestim 0,180 mg/ 0,215 mg/ etinilestradiol 0,025 mg/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno) <sup>d</sup>	Norelgestromin $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,07 (0,94, 1,22) $\leftrightarrow$ PIK 1,06 (0,92, 1,21) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,07 (0,89, 1,28)  Norgestrel $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,18 (0,99, 1,41) $\uparrow$ PIK 1,19 (0,98, 1,45) $\uparrow C_{\min}$ 1,23 (1,00, 1,51)  Etinil estradiol $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,15 (0,97, 1,36) $\leftrightarrow$ PIK 1,09 (0,94, 1,26) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,99 (0,80, 1,23)	

a. Srednji odnos (IP od 90%) farmakokinetike istovremeno primenjenih lekova samih ili u kombinaciji. Bez dejstva = 1,00.

b. Sve studije o interakcijama sprovedene na zdravim dobrovoljcima.

c. Primenjen kao Harvoni.

d. raspon u kome nema farmakokinetičkih interakcija je 70%-143%.

e. Ovo su lekovi iz iste klase gde se mogu predvideti slične interakcije.

f. Primena atazanavira/ritonavira + emtricitabin/tenofovir dizoproksil fumarata ili darunavira/ritonavira + emtricitabin/tenofovir dizoproksil fumarata i leka Harvoni u vremenskom razmaku (od 12 sati) dala je slične rezultate.

g. Ovo ispitivanje je sprovedeno u prisustvu druga dva antivirusna leka sa direktnim delovanjem.

h. Granica bioekvivalencije/ekvivalencije 80%-125%.

### Primena u periodu trudnoće i dojenja

#### Žene u reproduktivnom periodu/ kontracepcija kod muškaraca i žena

Kada se lek Harvoni koristi u kombinaciji sa ribavirinom, potreban je krajnji oprez kako bi se izbegla trudnoća kod pacijentkinja i partnerki pacijenata muškog pola. Značajna teratogena i/ili embriocidna dejstva su pokazana kod svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu. Žene u reproduktivnom periodu ili njihovi partneri muškog pola moraju da koriste efikasni oblik kontracepcije tokom terapije i u periodu nakon završetka terapije kako je preporučeno u Sažetku karakteristika leka za ribavirin.

Pročitajte Sažetak karakteristika leka za ribavirin za dodatne informacije.

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni sofosbuvira, ledipasvira ili leka Harvoni kod trudnica ograničeni (manje od 300 zabeleženih trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna štetna dejstva na reproduktivnu toksičnost. Nisu uočena značajna dejstva sofosbuvira ili ledipasvira na fetalni razvoj kod pacova i kunića. Međutim, nije bilo moguće u potpunosti proceniti granice izloženosti sofosbuviru koje se postižu kod pacova u odnosu na izloženost kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka u Sažetku karakteristika

leka).

Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje upotrebe leka Harvoni tokom trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato da li se sofosbuvir ili ledipasvir i njihovi metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi.

Dostupni farmakokinetički podaci kod životinja pokazuju da se metaboliti sofosbuvira i ledipasvira izlučuju u mleko (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka u Sažetku karakteristika leka).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/odojčad. Zbog toga, lek Harvoni ne bi trebalo koristiti tokom dojenja.

#### Fertilitet

Nema dostupnih podataka o uticaju leka Harvoni na fertilitet kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetna dejstva sofosbuvira ili ledipasvira na fertilitet.

Ako se ribavirin primenjuje istovremeno sa lekom Harvoni, važe kontraindikacije za primenu ribavirina tokom trudnoće i dojenja (videti takođe Sažetak karakteristika leka za ribavirin).

#### **Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Lek Harvoni (primenjen sam ili u kombinaciji sa ribavirinom) nema ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijente treba upozoriti da je umor bio češći kod pacijenata lečenih sofosbuvirirom/ledipasvirom u poređenju sa placebo.

#### **Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Procena bezbednosti sofosbuvira/ledipasvira zasniva se na integrisanim podacima iz tri klinička ispitivanja faze 3 (ION-3, ION-1 i ION-2) u koja je bilo uključeno 215, 539, odnosno 326 pacijenata koji su primali sofosbuvir/ledipasvir tokom 8, 12, odnosno 24 nedelje; i 216, 328, odnosno 328 pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju sofosbuvirirom/ledipasvirom + ribavirin tokom 8, 12, odnosno 24 nedelje. U ta ispitivanja nisu bile uključene kontrolne grupe koje nisu primale sofosbuvir/ledipasvir. Dodatni podaci uključuju dvostruko slepo poređenje bezbednosti sofosbuvira/ledipasvira (12 nedelja) i placebo kod 155 pacijenata sa cirozom (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka).

Procenat pacijenata kod kojih je lečenje trajno prekinuto zbog neželjenih događaja iznosio je 0%, < 1%, odnosno 1% kod pacijenata koji su primali sofosbuvir/ledipasvir tokom 8, 12, odnosno 24 nedelje; i < 1%, 0%, odnosno 2% kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju sofosbuvirirom/ledipasvirom + ribavirin tokom 8, 12, odnosno 24 nedelje.

U kliničkim ispitivanjima, umor i glavobolja su bili češći kod pacijenata lečenih sofosbuvirirom/ledipasvirom u poređenju sa placebo. Kada se sofosbuvir/ledipasvir ispitivao sa ribavirinom, najčešće neželjene reakcije kombinovane terapije sofosbuvir/ledipasvir + ribavirin su bile konzistentne sa poznatim bezbednosnim profilom kod lečenja ribavirinom, bez povećanja učestalosti ili težine očekivanih neželjenih reakcija.

Sledeće neželjene reakcije su identifikovane za lek Harvoni (tabela 4). Neželjene reakcije su klasifikovane u nastavku prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Učestalost se definiše kao: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) ili veoma retka ( $< 1/10000$ ).

**Tabela 4: Neželjene reakcije na lek identifikovane sa lekom Harvoni**

Učestalost	Neželjena reakcija na lek
<i>Poremećaji nervnog sistema:</i>	
Veoma česta	glavobolja
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:</i>	
Česta	osip
<i>Opšti poremećaji:</i>	
Veoma česta	umor

Pacijenti sa dekompenzovanom cirozom jetre i/ili oni koji čekaju transplantaciju jetre ili kojima je urađena transplantacija jetre

Bezbednosni profil kombinacije sofosbuvir/ledipasvir sa ribavirinom tokom 12 ili 24 nedelje, kod pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre i/ili kod pacijenata nakon transplantacije jetre, procenjen je u otvorenoj studiji (SOLAR-1). Nisu zabeležene nove neželjene reakcije na lek kod pacijenata sa dekompenzovanom cirozom i/ili kod pacijenata nakon transplantacije jetre i koji su primili sofosbuvir/ledipasvir sa ribavirinom. Iako su se neželjeni događaji, uključujući i ozbiljne neželjene događaje, javljali češće u ovoj studiji u poređenju sa studijama iz kojih su isključeni pacijenti sa dekompenzacijom i/ili pacijenti nakon transplantacije jetre, zabeleženi neželjeni događaji bili su očekivani kao kliničke posledice uznapredovale bolesti jetre i/ili transplantacije ili su bili u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom ribavirina (videti odeljak Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka za detalje o ovoj studiji).

Smanjenje vrednosti hemoglobina na  $< 10$  g/dL i  $< 8,5$  g/dL tokom terapije zabeleženo je kod 39%, odnosno 13% pacijenta lečenih kombinacijom sofosbuvir/ledipasvir sa ribavirinom. Primena ribavirina prekinuta je kod 19% pacijenta.

Kod 10% primaoca transplantata jetre, primena imunosupresivnih lekova je bila modifikovana.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Harvoni kod dece i adolescenata mladih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Srčane aritmije*

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada je lek Harvoni korišćen istovremeno sa amjodaronom i/ili drugim lekovima koji smanjuju brzinu rada srca (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava

kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Predoziranje**

Najviše zabeležene doze bile su 120 mg ledipasvira dva puta dnevno tokom 10 dana i pojedinačna doza sofosbuvira od 1200 mg. U tim ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima, nije bilo nepovoljnih dejstava uočenih pri ovim vrednostima doze, a neželjene reakcije su imale sličnu učestalost i težinu kao i one prijavljene u grupama koje su primale placebo. Dejstva viših doza nisu poznata.

Nije dostupan poseban antidot za predoziranje lekom Harvoni. U slučaju predoziranja, pacijent se mora pratiti zbog znakova toksičnosti. Terapija predoziranja lekom Harvoni se sastoji od opštih potpornih mera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i posmatranje kliničkog stanja pacijenta. Mala je verovatnoća da će hemodijaliza dovesti do značajnog uklanjanja ledipasvira jer je ledipasvir u visokom procentu vezan za proteine plazme. Hemodijalizom se može efikasno odstraniti glavni cirkulišući metabolit sofosbuvira, GS-331007, uz odnos ekstrakcije od 53%.

### **Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

Kopovidon

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Kroskarmeloza-natrijum

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

#### Film obloga:

Opadry II Orange 85F13912:

Polivinilni-alkohol, delimično hidrolizovan

Titan-dioksid

Makrogol 3350

Talk

Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110)

### **Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **Rok upotrebe**

2 godine.

### **Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva nikakve posebne uslove čuvanja.

### **Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje leka je HDPE boca sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu. Između boce i zatvarača se nalazi aluminijumska folija. Zapremina boce je 100 mL. Unutar boce se nalazi kesica ili plastični kanister sa desikantom (silika gel 1g) i poliestarska vata.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastična boca sa 28 film tableta i Uputstvo za lek.

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.