

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg ledipasviiri ja 400 mg sofosbuviiri.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 156,8 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 261 mikrogrammi päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranž rombikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 19 mm x 10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „7985”.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Harvoni on näidustatud kroonilise C-hepatiidi (KCH) raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

C-hepatiidi viiruse (HCV) genotüübi spetsiifilise toime kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Harvoni ravi peab alustama ja jälgima KCH-ga patsientide ravikogemusega arst.

Annustamine

Harvoni soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

**Tabel 1. Harvoniga ravi soovitatav kestus ja soovitus ribaviriini koosmanustamise kohta teatud alarühmades**

Patsientide populatsioon*	Ravi ja kestus
<i>1., 4., 5. või 6. genotüübiga viiruse infektsioonist tingitud KCH-ga patsiendid</i>	
Maksatsirroosita patsiendid	Harvoni ravi 12 nädalat. - Harvoni ravi 8 nädalat võib kaaluda varem ravi mittedaanud 1. genotüübiga nakatunud patsientidel (vt lõik 5.1, uuring ION-3).  - Harvoni + ribaviriinravi 12 nädalat või Harvoni ravi (ribaviriiniga) 24 nädalat tuleb kaaluda eelnevalt ravitud patsientidel, kelle järgneva kordusravi võimalused ei ole kindlad (vt lõik 4.4).
Kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	Harvoni + ribaviriinravi 12 nädalat või Harvoni ravi (ribaviriiniga) 24 nädalat.  - Harvoni ravi (ribaviriiniga) 12 nädalat võib kaaluda patsientidel, kelle haiguse kliinilise progresseerumise oht on eeldatavalt väike ja kellel on järgneva kordusravi võimalused (vt lõik 4.4).
Maksasiirdamise järgsed maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	Harvoni + ribaviriinravi 12 nädalat (vt lõik 5.1). - Harvoni ravi (ribaviriiniga) 12 nädalat (maksatsirroosita patsientidel) või 24 nädalat (maksatsirroosiga patsientidel) võib kaaluda patsientidel, kes ei vasta ribaviriini kasutamise tingimustele või kellel esineb ribaviriini talumatus.
Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid, maksatransplantaadiga või ilma	Harvoni + ribaviriinravi 12 nädalat (vt lõik 5.1). - Harvoni ravi (ribaviriiniga) 24 nädalat võib kaaluda patsientidel, kes ei vasta ribaviriini kasutamise tingimustele või kellel esineb ribaviriini talumatus.
<i>3. genotüübiga viiruse infektsioonist tingitud KCH-ga patsiendid</i>	
Kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid ja/või patsiendid, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud	Harvoni + ribaviriinravi 24 nädalat (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

\* Hõlmab samaaegse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooniga patsiente.

Kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Dekompenseeritud maksatsirroosita patsientidel, kelle raviskeemile tuleb ribaviriini lisada (vt tabelit 1), on ribaviriini ööpäevane annus kaalupõhine (< 75 kg = 1000 mg ja ≥ 75 kg = 1200 mg) ja see manustatakse suukaudselt kaheks annuseks jagatuna koos toiduga.

Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidele tuleb ribaviriini hakata manustama algannusega 600 mg, antuna jagatud ööpäevase annusena. Kui patsient talub algannust hästi, saab annust suurendada maksimaalse annuseni 1000...1200 mg ööpäevas (1000 mg patsientidele kehakaaluga < 75 kg ja 1200 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 75 kg). Kui patsient ei talu algannust hästi, tuleb annust vastavalt kliinilisele näidustusele vähendada hemoglobiinisalduse alusel.

*Ribaviriini annuse kohandamine patsientidel, kes võtavad 1000...1200 mg ravimit ööpäevas*

Kui patsiendil tekib Harvoni kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga raske kõrvaltoime, mis võib olla seotud ribaviriiniga, tuleb ribaviriini annust vastavalt vajadusele kohandada või manustamine katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni või raskusastme vähenemiseni. Tabelis 2 on toodud annuse kohandamise ja manustamise katkestamise suunised, mis põhinevad patsiendi hemoglobiini kontsentratsioonil ja kardiaalsel seisundil.

**Tabel 2. Ribaviriini annuse kohandamise suunised koosmanustamisel Harvoniga**

Laboratoorsed näitajad	Vähendage ribaviriini annus kuni 600 mg-ni/ööpäevas, kui:	Katkestage ribaviriini manustamine, kui:
Hemoglobiinisaldus südamehaigusega patsientidel	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobiinisaldus stabiilse südamehaiguse anamneesiga patsientidel	Hemoglobiinisalduse vähenemine $\geq 2$ g/dl mis tahes 4-nädalase raviperioodi jooksul	< 12 g/dl vaatamata annuse vähendamisele 4 nädala jooksul

Kui ribaviriini manustamine on peatatud kas kõrvalekallete tõttu laboratoorseses analüüsidest või kliiniliste nähtude esinemisel, võib proovida taas alustada annusega 600 mg ööpäevas, tõstes annust edaspidi kuni 800 mg-ni ööpäevas. Ribaviriini annuse tõstmine algselt määratud tasemeni (1000 mg kuni 1200 mg ööpäevas) ei ole siiski soovitatav.

Patsientidele tuleb selgitada, et kui tableti võtmisest on möödunud kuni 5 tundi ja patsient on selle aja jooksul oksendanud, peab ta võtma veel ühe tableti. Kui patsient oksendab rohkem kui 5 tundi pärast annustamist, ei ole lisaannuse võtmine vajalik (vt lõik 5.1).

Kui annus jääb vahele ja tavalisest võtmisajast on möödunud kuni 18 tundi, tuleb patsiente juhendada, et tablett tuleb võtta esimesel võimalusel ning seejärel võtta järgmine annus tavalisel ajal. Kui möödunud on rohkem kui 18 tundi, tuleb patsiente juhendada, et tablett tuleb vahele jätta ning võtta järgmine annus tavalisel ajal. Patsiente tuleb juhendada, et kahekordset annust ei tohi võtta.

#### *Eakad*

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis Harvoni annust kohandada. Raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või hemodialüüsi vajavatel lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidel ei ole ledipasviiri/sofosbuviiri ohutust hinnatud (vt lõik 5.2).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klass A, B või C) patsientidel ei ole tarvis Harvoni annust muuta (vt lõik 5.2). Ledipasviiri/sofosbuviiri kasutamise ohutus ja efektiivsus dekompanseeritud maksatsirroosiga patsientidel on tõestatud (vt lõik 5.1).

#### *Lapsed*

Harvoni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Patsiente peab juhendama, et tablett tuleb tervelt alla neelata koos toiduga või ilma. Kibeda maitse tõttu ei ole soovitatav õhukese polümeerikattega tablette närida ega purustada (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koosmanustamine rosuvastatiiniga (vt lõik 4.5).

#### Kasutamine tugevatoimeliste P-glükoproteiini (P-gp) indutseerijatega

Ravimid, mis omavad tugevat P-gp indutseerivat toimet soolestikus (nt rifampitsiin, rifabutiin, naistepuna [*Hypericum perforatum*], karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin). Koosmanustamine vähendab märkimisväärselt ledipasviiri ja sofosbuviiri plasmakontsentratsioone, mille tagajärg võib olla Harvoni efektiivsuse kadumine (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Harvonit ei tohi manustada samaaegselt teiste sofosbuviiri sisaldavate ravimitega.

##### Genotüübispetsiifiline toime

Teavet soovitatavate raviskeemide kohta erinevate HCV genotüüpide korral vt lõik 4.2. Teavet genotüübispetsiifilise viroloogilise ja kliinilise toime kohta vt lõik 5.1.

Kliinilisi andmeid Harvoni kasutamise kohta HCV 3. genotüübiga nakatunud patsientidel on piiratud hulgal (vt lõik 5.1). Ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini 12-nädalase raviskeemi suhtelist efektiivsust võrreldes sofosbuviiri + ribaviriini 24-nädalase raviskeemiga ei ole uuritud. 24-nädalast konservatiivset ravi soovitatakse kõigile eelnevalt ravitud 3. genotüübiga patsientidele ja varem ravi mittedaanud 3. genotüübiga patsientidele, kellel on maksatsirroos (vt lõik 4.2).

Kliinilisi andmeid Harvoni kasutamise kohta HCV 2. ja 6. genotüübiga nakatunud patsientidel on piiratud hulgal (vt lõik 5.1).

##### Raske bradükardia ja südameblokaad

Harvoni kasutamisel samaaegselt amiodarooniga ning koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega või ilma, esines raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Mehhanism ei ole veel selge.

Sofosbuviiri ja otsese toimega viirusevastaste ainete kliinilisel arendamisel oli amiodarooni samaaegne kasutamine piiratud. Juhtumid võivad olla eluohtlikud ja seetõttu tohivad amiodarooni kasutada ainult Harvonit kasutavad patsiendid, kes ei talu teisi alternatiivseid antiarütmikume või kui need on vastunäidustatud.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida ravi alustamisel Harvoni-ga. Patsiente, kellel on kõrge bradüarütmia risk, tuleb jälgida sobivates kliinilistes tingimustes pidevalt 48 tundi.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb nõuetekohaselt jälgida patsiente, kes on katkestanud amiodarooniravi viimase paari kuu jooksul ja alustavad Harvoni-ravi.

Kõiki patsiente, kes kasutavad Harvonit kombinatsioonis amiodarooniga ja koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega või ilma, tuleb hoiatada ka bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

##### Varem HCV-le otsetoimivaid viirusevastaseid ravimeid saanud patsientide ravi

Patsientidel, kellel ravi ledipasviiri/sofosbuviiriga ebaõnnestus, on enamikul juhtudel täheldatud valitud resistentsust NS5A mutatsioonidele, mis vähendavad oluliselt vastuvõtlikkust ledipasviirile (vt lõik 5.1). Piiratud andmed näitavad, et sellised NS5A mutatsioonid ei taandu pikaajalisel järelkontrollil. Hetkel ei ole andmeid, mis toetavad nende patsientide kordusravi efektiivsust, kellel ebaõnnestus ravi ledipasviiri/sofosbuviiriga, millele järgnes ravi NS5A inhibiitorit sisaldava raviskeemiga. Samamoodi ei ole hetkel andmeid, mis toetavad NS3/4A proteaasi inhibiitorite efektiivsust patsientidel, kellel ebaõnnestus eelnev ravi NS3/4A proteaasi inhibiitoriga. Seetõttu võivad sellised patsiendid HCV-infektsioonist vabanemise osas sõltuda teistesse klassidesse kuuluvatest ravimitest. Järelikult tuleb kaaluda pikemat ravi patsientidel, kelle järgneva kordusravi võimalused ei ole kindlad.

### Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis Harvoni annust kohandada. Raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või hemodialüüsi vajavatel lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidel ei ole Harvoni ohutust hinnatud. Harvoni kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest teavet patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on < 50 ml/min (vt lõik 5.2).

### Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamist ootavad või maksasiirdamise järgsed patsiendid

Ledipasviiri/sofosbuviiri efektiivsust ei ole uuritud dekompeenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamist ootavatel või maksasiirdamise järgsetel, 5. ja 6. genotüübiga HCV-infektsiooniga patsientidel. Harvoni-ravi määramisel tuleb juhinduda iga individuaalse patsiendi võimaliku kasu ja riskide hindamisest.

### Kasutamine mõõduka toimega P-glükoproteiini (P-gp) indutseerijatega

Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp indutseerivat toimet soolestikus [nt okskarbasepiin], võivad ledipasviiri ja sofosbuviiri plasmakontsentratsioone vähendada, mis viib Harvoni ravitoime vähenemiseni. Harvoni koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### Kasutamine koos HIV-i teatud retroviirusevastaste raviskeemidega

Harvoni on tenofoviiri ekspositsiooni suurendanud, eriti kooskasutamisel HIV-i raviskeemiga, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiilfumaraati ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajat (ritonaviir või kobitsistaat). Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga ei ole tõestatud. Harvoni manustamisel koos elvitegraviiri/kobitsistaati/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava fikseeritud annuses kombinatsioonitabeliga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, mida antakse koos võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga (nt atasanaviir või darunaviir), tuleb arvestada võimalikke riske ja kasusid, seda eriti patsientidel, keda ohustab suurem neerude funktsioonihäire risk. Patsiente, kes saavad Harvoni samaaegselt koos elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoritega, tuleb jälgida tenofoviiriga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerude jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraadi, emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

### Kasutamine koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega

Harvoni koosmanustamine HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinid) võib märkimisväärselt suurendada statiini kontsentratsiooni, mis suurendab müopaatia ja rabdomüolüüsi riski (vt lõik 4.5).

### Samaaegne HCV /HBV (B-hepatiidi viirus) infektsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste aineteaga on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest; mõned neist lõppesid surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teostada HBV sõeluuring. HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk. Seetõttu tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

### Lapsed

Harvoni ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaasta, kuna selles populatsioonis on ravimi ohutus ja efektiivsus välja selgitamata.

### Abiained

Harvoni sisaldab päikeseloojangukollast asovärvainet FCF alumiiniumlakki (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Ravim sisaldab ka laktoosi. Seetõttu ei tohiks seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna Harvoni sisaldab ledipasviiri ja sofosbuviiri, võivad nimetatud toimeainete puhul täheldatud mis tahes koostoimed esineda ka Harvoni kasutamisel.

### Harvoni võime mõjutada teiste ravimite toimet

Ledipasviir on ravimi transporteri P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) *in vitro* inhibiitor ning võib suurendada nende transporteritega koosmanustatavate substraatide intestinaalset imendumist.

*In vitro* andmed näitavad, et ledipasviir võib olla metaboliseerivate ensüümide nagu CYP3A4, CYP2C ja UGT1A1 nõrk indutseerija. Ühenditel, mis on nende ensüümide substraadid, võib plasmakontsentratsioon olla vähenenud, kui neid koosmanustatakse ledipasviiri/sofosbuviiriga.

*In vitro* inhibeerib ledipasviir soolestiku CYP3A4 ja UGT1A1. Ravimeid, millel on kitsas ravivahemik ja mida metaboliseeritakse nende isoensüümide vahendusel, tuleb kasutada ettevaatusega ja patsiente tuleb sel ajal hoolikalt jälgida.

### Teiste ravimite võime mõjutada Harvoni toimet

Ledipasviir ja sofosbuviir on ravimi transporteri P-gp ja BCRP substraadid, samas kui GS-331007 seda ei ole.

Ravimid, mis omavad tugevat P-gp indutseerivat toimet (rifampitsiin, rifabutiin, naistepuna, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin), võivad ledipasviiri ja sofosbuviiri plasmakontsentratsioone märkimisväärselt vähendada, mis viib ledipasviiri/sofosbuviiri ravitoime vähenemiseni, mistõttu on nende kasutamine koos Harvoniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp indutseerivat toimet soolestikus (nt okskarbasepiin), võivad ledipasviiri ja sofosbuviiri plasmakontsentratsioone vähendada, mis viib Harvoni ravitoime vähenemiseni. Harvoni koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Koosmanustamine ravimitega, mis inhibeerivad P-gp ja/või BCRP-d, võib tõsta ledipasviiri ja sofosbuviiri plasmakontsentratsioone, tõstmata samas GS-331007 plasmakontsentratsiooni; Harvoni võib manustada koos P-gp ja/või BCRP inhibiitoritega. Kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid CYP450 ensüümidega või UGT1A1 ensüümide vahendatud ledipasviiri/sofosbuviiriga ei ole oodata.

### K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

kuna ravi ajal Harvoniga võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav tähelepanelikult jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust.

### Harvoni ja teiste ravimite koostoimed

Tabelis 3 on toodud teadaolevate või potentsiaalsete kliiniliselt oluliste ravimite koostoimete loend [kus vähimruutude geomeetriliste keskmiste (GLSM) 90% usaldusvahemik (CI) oli kas üle „↑” või alla „↓” etteantud samaväärsuse piire või nende raames „↔”]. Kirjeldatud ravimite koostoimed tuginevad kas ledipasviiri/sofosbuviiri või ledipasviiri ja sofosbuviiri kui eraldiseisvate ravimitega teostatud uuringutel või on eeldatavad ravimi koostoimed, mis võivad ledipasviiri/sofosbuviiri kasutamisel tekkida. Tabel ei ole kõikehõlmav.

**Tabel 3. Harvoni ja teiste ravimite koostoimed**

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<b>HAPPELISUST VÄHENDAVALD RAVIMID</b>		
Ledipasviiri lahustuvus langeb pH tõustes. Mao pH-d tõstvad ravimid vähendavad eeldatavalt ledipasviiri kontsentratsiooni.		
<i>Antatsiidid</i>		
Nt alumiinium- või magneesiumhüdroksiid; kaltsiumkarbonaat	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007  (Mao pH tõus)	Harvoni ja antatsiide on soovitatav manustada 4-tunnise vahega.
<i>H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid</i>		
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) <sup>c</sup> / sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) <sup>c, d</sup>  Famotidiin manustatud samaaegselt koos Harvoniga <sup>d</sup>  Tsimetidiin <sup>e</sup> Nisatidiin <sup>e</sup> Ranitidiin <sup>e</sup>	Ledipasviir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuviiir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Mao pH tõus)	H <sub>2</sub> -retseptori antagonistide võib manustada üheaegselt koos Harvoniga või erinevatel aegadel annustes, mis ei ületa annuseid, mis on võrreldavad famotidiin 40 mg-ga kaks korda ööpäevas.
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) <sup>c</sup> / sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) <sup>c, d</sup>  Famotidiin manustatud 12 tundi enne Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasviir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuviiir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (Mao pH tõus)	
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) <sup>c</sup> / sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) <sup>c</sup>  Omeprasool manustatud samaaegselt koos Harvoniga  Lansoprasool <sup>e</sup> Rabeprasool <sup>e</sup> Pantoprasool <sup>e</sup> Esomeprasool <sup>e</sup>	Ledipasviir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuviiir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Mao pH tõus)	Omeprasooli 20 mg annusega võrreldavaid prootonpumba inhibiitorite annuseid võib manustada üheaegselt koos Harvoniga. Prootonpumba inhibiitoreid ei tohi võtta enne Harvoni võtmist.



Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<b>ANTIARÜTMIKUMID</b>		
Amiodaroon	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Harvoniga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
Digoksiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Digoksiin ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007  (P-gp inhibeerimine)	Harvoni manustamine koos digoksiiniga võib tõsta digoksiini kontsentratsiooni. Koosmanustamisel Harvoniga tuleb olla ettevaatlik ning jälgida digoksiini terapeutilist kontsentratsiooni.
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
Dabigatraaneteksilat	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Dabigatraan ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007  (P-gp inhibeerimine)	Harvoni koosmanustamisel dabigatraaneteksiladiga on soovitatav kliiniline jälgimine, otsides veritsus- ja aneemianähte. Koagulatsioonitest aitab tuvastada patsiente, kellel on dabigatraani suurema ekspositsiooni tõttu suurenenud veritsemisoht.
K-vitamiini antagonistid	Koostoimet ei ole uuritud.	Kõigi K-vitamiini antagonistide kasutamisel on soovitatav INRi hoolikas jälgimine. Selle põhjuseks on maksafunktsiooni muutus ravi ajal Harvoniga.
<b>KRAMBIVASTASED RAVIMID</b>		
Karbamasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007  (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud karbamasepiini, fenobarbitaali ja fenütoiiniga, tugevate intestinaalsete P-gp indutseerijatega (vt lõik 4.3).
Okskarbasepiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007  (P-gp indutseerimine)	Harvoni koosmanustamine okskarbasepiiniga langetab eeldatavalt ledipasviiri ja sofosbuviiiri kontsentratsiooni, tingides seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<b>MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID</b>		
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg ühekordne annus) <sup>d</sup>	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> Rifampitsiin ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Täheldatud:</i> Ledipasviir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud rifampitsiini, tugeva intestinaalse P-gp indutseerijaga (vt lõik 4.3).
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) <sup>d</sup>	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> Rifampitsiin ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Täheldatud:</i> Sofosbuviir ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)  (P-gp indutseerimine)	
Rifabutiin Rifapentiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviir ↔ GS-331007  (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud rifabutiini, tugeva intestinaalse P-gp indutseerijaga (vt lõik 4.3).  Harvoni koosmanustamine rifapentiiniga langetab eeldatavalt ledipasviiri ja sofosbuviiri kontsentratsiooni, tingides seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<b>HCV RAVIMID</b>		
Simepreviir (150 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (30 mg üks kord ööpäevas)	<p>Simepreviir  ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39; 2,86)  ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipasviir  ↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69; 2,94)  ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	Simepreviiri koosmanustamisel Harvoniga tõusevad ledipasviiri, sofosbuviri ja simepreviiri kontsentratsioonid. Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Simepreviir <sup>n</sup>	<p>Simepreviir  ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30)  ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir  ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90)  ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007  ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93)  ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	
<b>HIV-VASTASED RAVIMID: PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID</b>		
Efaviirens/ emtritsitabiin/ tenofoviir-disoproksiilfumaraat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	<p>Efaviirens  ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97)  ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96)  ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtritsitabiin  ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21)  ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofoviir  ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04)  ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23)  ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasviir  ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ AUC 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)  ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96)  ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97)  ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Harvoni ega efaviirens/ emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Emtritsitabiin/ rilpiviriin/ tenofoviirdisoproksiil-fumaraadi (200 mg/ 25 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>c</sup> / sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Emtritsitabiin ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)  Rilpiviriin ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)  Tenofoviir ↔ C <sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C <sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)  Ledipasviir ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C <sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)  Sofosbuviiir ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)	Harvoni ega emtritsitabiin/ rilpiviriin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
Abakaviir/ lamivudiin (600 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>c</sup> / sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Abakaviir ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)  Lamivudiin ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C <sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)  Ledipasviir ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C <sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)  Sofosbuviiir ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)	Harvoni ega abakaviir/ lamivudiini annuseid ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<b>HIV-VASTASED RAVIMID: HIV PROTEAASI INHIBIITORID</b>		
Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300 mg/ 100 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>c</sup> / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	<p>Atasanaviir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasviir ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuviir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	Harvoni ja atasanaviiri (ritonaviiri abil võimendatud) annuseid ei ole vaja kohandada.  Teavet tenofoviir/emtritsitabiin + atasanaviir/ritonaviiri kombinatsiooni kohta vt allpool.
Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300 mg / 100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil-fumaraat (200 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>c</sup> / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>  Manustatud samaaegselt <sup>f</sup>	<p>Atasanaviir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonaviir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtritsitabiin ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofoviir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasviir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuviir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	Kui Harvoni antakse koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, kasutatuna koos atasanaviiri/ritonaviiriga, suurendab Harvoni tenofoviiri kontsentratsiooni.  Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.  Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).  Suurenevad ka atasanaviiri kontsentratsioonid ning tõuseb bilirubiinisalduse suurenemise/ikteruse risk. See risk suureneb veelgi ribaviriini kasutamisel osana HCV-ravist.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg/100 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	<p>Darunaviir  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19)  ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasviir  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56)  ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49)  ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Harvoni ega darunaviiri (ritonaviiri abil võimendatud) annuseid ei ole vaja kohandada.</p> <p>Teavet tenofoviir/emtritsitabiin + darunaviir/ritonaviiri kombinatsiooni kohta vt allpool.</p>
Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg/ 100 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas)	<p>Darunaviir  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01)  ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)  ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuviiir  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)  ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)  ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg / 100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil-fumaraat (200 mg / 300 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)<sup>e</sup>/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas)<sup>e, d</sup></p> <p>Manustatud samaaegselt<sup>f</sup></p>	<p>Darunaviir  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06)  ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonaviir  ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35)  ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36)  ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtritsitabiin  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08)  ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofoviir  ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74)  ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59)  ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasviir  ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24)  ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25)  ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuviiir  ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75)  ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16)  ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24)  ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos darunaviiri/ritonaviiriga, kasutatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p>

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Ritonaviiri abil võimendatud lopinaviir + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-fumaraat	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Lopinaviir ↑ Ritonaviir  ↔ Emtritsitabiin ↑ Tenofoviir  ↑ Ledipasviir ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007	Kui Harvoni antakse koos lopinaviiri/ritonaviiriga, kasutatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni eeldatavalt tenofoviiri kontsentratsiooni.  Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.  Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).
Ritonaviiri abil võimendatud tipranaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007  (P-gp indutseerimine)	Harvoni koosmanustamine tipranaviiriga (ritonaviiri abil võimendatud) vähendab eeldatavalt ledipasviiri kontsentratsiooni, põhjustades seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav.
<b>HIV-VASTASED RAVIMID: INTEGRAASI INHIBIITORID</b>		
Raltegraviir (400 mg kaks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	Raltegraviir ↓ C <sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C <sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)  Ledipasviir ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)	Harvoni ega raltegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
Raltegraviir (400 mg kaks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	Raltegraviir ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  Sofosbuviiir ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviir-disoproksiilfumaraat (150 mg / 150 mg / 200 mg / 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>c</sup> / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>c</sup>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↔ Emtritsitabiin ↑ Tenofoviir</p> <p><i>Täheldatud:</i> Elvitegraviir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobitsistaat ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasviir ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuviir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviir-disoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni eeldatavalt tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviir-disoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p>
Dolutegraviir	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↔ Dolutegraviir ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviir ↔ GS-331007</p>	Annuseid ei ole vaja kohandada.
<b>TAIMSED TOIDULISANDID</b>		
Naistepuna	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	Harvoni on vastunäidustatud naistepuna, tugeva intestinaalse P-gp indutseerijaga (vt lõik 4.3).
<b>HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID</b>		
Rosuvastatiin <sup>g</sup>	<p>↑ Rosuvastatiin</p> <p>(Ravimi transporterite OATP ja BCRP inhibeerimine)</p>	Harvoni koosmanustamine rosuvastatiiniga võib märkimisväärselt suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni (AUC mitmekordne tõus), mida seostatakse müopaatia, sh rütmihäirete riski suurenemisega. Harvoni manustamine koos rosuvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).



Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Pravastatiin <sup>g</sup>	↑ Pravastatiin	Harvoni koosmanustamine pravastatiiniga võib märkimisväärselt suurendada pravastatiini kontsentratsiooni, mida seostatakse müopaatia riski suurenemisega. Neil patsientidel soovitatakse teha kliinilisi ja biokeemilisi uuringuid ja vajalikuks võib osutuda annuse kohandamine (vt lõik 4.4).
Muud statiinid	<i>Eeldatav:</i> ↑ statiinid	Koostoimeid teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega ei saa välistada. Manustamisel koos Harvoni tuleb kaaluda statiinide väiksemat annust ja hoolikalt jälgida statiinide kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).
<b>NARKOOTILISED VALUVAIGISTID</b>		
Metadoon	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ledipasviir	Harvoni ega metadooni annuseid ei ole vaja kohandada.
Metadoon [Metadooni säilitusravi (30...130 mg/ööpäevas)]/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	R-metadoon ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadoon ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuviiir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
Tsüklosporiin <sup>g</sup>	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Ledipasviir ↔ Tsüklosporiin	Harvoni ega tsüklosporiini annuseid ei ole vaja kohandada.
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus)/ sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) <sup>h</sup>	Tsüklosporiin ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuviiir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Takroliimus	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ledipasviir	Harvoni ega takroliimuse annuseid ei ole vaja kohandada.
Takroliimus (5 mg ühekordne annus)/ sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) <sup>h</sup>	Takroliimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuviiir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<b>SUUKAUDSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID</b>		
Norgestimaat/ etüüül-östradiool (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg / etüüülöstradiool 0,025 mg)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	Norelgestromiin ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestreel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Etüüülöstradiool ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuseid ei ole vaja kohandada.
Norgestimaat/ etüüül-östradiool (norgestimaat 0,18 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etüüülöstradiool 0,025 mg)/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	Norelgestromiin ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestreel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Etüüülöstradiool ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Koosmanustatavate uuringuravimite farmakokineetika keskmine määr (90% CI) manustatuna eraldiseisvalt või kombinatsioonis. Toime puudub = 1,00.

b. Kõik koostoimeuuringud on läbi viidud tervetel vabatahtlikel.

c. Manustatud Harvonina.

d. Farmakokineetilise koostoime puudumine piirneb vahemikuga 70...143%.

e. Need on sellesse klassi kuuluvad ravimid, kus sarnased kõrvaltoimed on ette ennustatavad.

f. Atasanaviiri/ritonaviiri + emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või darunaviiri/ritonaviiri + emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja Harvoni vaheldumisi manustamine (12-tunniste vahedega) andis sarnased tulemused.

g. See uuring viidi läbi veel kahe otsetoimiva viirusevastase aine juuresolekul.

h. Bioekvivalentsuse/samaväärsuse piir 80...125%.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid meestel ja naistel

Harvoni ja ribaviriini kombinatsiooni kasutavad naispatsiendid või seda kasutavate meespatsientide naispartnerid peavad rasedust vältima äärmise hoolega. Kõikidel ribaviriini saanud loomaliikidel on täheldatud märkimisväärset teratogeensust ja/või lootele surmavat toimet. Fertiilses eas naised või nende meespartnerid peavad kasutama efektiivset rasedumisvastast vahendit nii ravi ajal kui ka pärast ravi lõppu, vastavalt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovitudele. Lisateabe saamiseks tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

### Rasedus

Ledipasviiri, sofosbuviiri või Harvoni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseduse andmed).

Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Rottidel ega küülikutel ei täheldatud ledipasviiri ega sofosbuviiri kasutamisel märkimisväärselt kahjulikku toimet loote arengule. Sellegipoolest ei ole võimalik lõplikult hinnata sofosbuviiri ekspositsioonimäärasid rottidel võrrelduna inimestele soovitatavate kliiniliste annustega (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Harvoni kasutamist raseduse ajal.

### Imetamine

Ei ole teada, kas ledipasviir või sofosbuviir ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud ledipasviiri ja sofosbuviiri metaboliitide eritumist piima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi Harvoni kasutada rinnaga toitmise ajal.

### Fertiilsus

Harvoni toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita ledipasviiri ega sofosbuviiri kahjulikku toimet fertiilsusele.

Kui ribaviriini koosmanustatakse Harvoniga, rakenduvad vastunäidustused, mis kehtivad ribaviriini kasutamisele raseduse ja imetamise ajal (vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Harvonil (manustatuna eraldi või kombinatsioonis ribaviriiniga) ei ole või on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski tuleb patsiente teavitada sellest, et võrreldes platseeboga esineb väsimust sagedamini nendel patsientidel, keda ravitakse ledipasviiri/sofosbuviiriga.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ledipasviiri/sofosbuviiri ohutushinnangud tuginevad kolmest III faasi kliinilisest uuringust (ION-3, ION-1 ja ION-2) kogutud andmetel. Uuringutes osales 215, 539 ja 326 patsienti, kes said ledipasviiri/sofosbuviiri vastavalt 8, 12 ja 24 nädalat ning 216, 328 ja 328 patsienti, kes said ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini kombinatsioonravi vastavalt 8, 12 ja 24 nädalat. Nendes uuringutes ei olnud ühtegi kontrollrühma, kes ei saanud ledipasviiri/sofosbuviiri. Edasised andmed hõlmavad ledipasviiri/sofosbuviiri (12 nädalat) ja platseebo topeltblindat võrdlust 155-1 maksatsirroosiga patsiendil (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimete tõttu lõplikult ravi katkestanud patsientide osakaal oli patsientidel, kes said 8, 12 ja 24 nädalat ledipasviir/sofosbuviiriravi, vastavalt 0%, < 1% ja 1% ning patsientidel, kes said 8, 12 ja 24 nädalat ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini kombinatsioonravi, vastavalt < 1%, 0% ja 2%.

Kliinilistes uuringutes esines platseeboga võrreldes väsimust ja peavalu sagedamini nendel patsientidel, keda raviti ledipasviiri/sofosbuviriiga. Ledipasviiri/sofosbuviri uurimisel koos ribaviriiniga olid ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini kombinatsioonravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kooskõlas ribaviriini teadaoleva ohutusprofiiliga, ilma eeldatavate kõrvaltoimete esinemissageduse või raskusastme tõusuta.

Harvoni kasutamisel esinesid alljärgnevad kõrvaltoimed (tabel 4). Alltoodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) või väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 4. Kõrvaltoimed Harvoni kasutamisel**

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage	peavalu
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage	lööve
<i>Üldised häired</i>	
Väga sage	väsimus

#### Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamist ootavad või maksasiirdamise järgsed patsiendid

Avatud uuringus (SOLAR-1) hinnati dekompeenseeritud maksahaigusega ja/või maksasiirdamisjärgsetel patsientidel 12 või 24 nädalat koos ribaviriiniga manustatava ledipasviiri/sofosbuviri ohutusprofiili. Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamise järgsetel patsientidel, kes said ledipasviiri/sofosbuviri koos ribaviriiniga, ühtegi uut kõrvaltoimet ei tuvastatud. Kuigi selles uuringus esines kõrvaltoimeid, sh raskeid kõrvaltoimeid, sagedamini võrreldes uuringutega, kuhu ei kaasatud dekompeenseeritud ja/või maksasiirdamise järgseid patsiente, olid täheldatud kõrvaltoimed kaugelearenenud maksahaiguse ja/või siirdamise ootuspärased kliinilised tagajärjed või kooskõlas ribaviriini teadaoleva ohutusprofiiliga (selle uuringu andmed vt lõik 5.1).

Hemoglobiinisalduse vähenemist ravi ajal tasemetele  $< 10$  g/dl ja  $< 8,5$  g/dl täheldati vastavalt 39% ja 13% patsientidest, kes said ledipasviiri/sofosbuviri koos ribaviriiniga. Ribaviriini manustamine katkestati 19% patsientidest.

10%-l maksasiirdamise retsipientidest muudeti immunosuppressiivseid ravimeid.

#### Lapsed

Harvoni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Südame rütmihäired*

Harvoni kasutamisel samaaegselt amiodarooniga ja/või koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega esines raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ledipasviiri ja sofosbuviri suurimad dokumenteeritud annused olid vastavalt 120 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva jooksul ja ühekordne 1200 mg annus. Neis tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud nimetatud annuste juures mingeid ebasoodsaid toimeid ning kõrvaltoimed

olid esinemissageduselt ja raskusastmelt sarnased platseebo ravirühmas esinenutega. Suuremate annuste toimed on teadmata.

Harvoni üleannustamisel spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamisel tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude osas. Harvoni üleannustamise ravi hõlmab üldiseid toetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ning kliinilise seisundi jälgimine. Hemodialüüsist ei ole ledipasviiri eemaldamisel tõenäoliselt oluliselt kasu, kuna ledipasviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Sofosbuviri peamise ringleva metaboliidi GS-331007 saab tõhusalt eemaldada hemodialüüsiga, ekstraktsiooni määraga 53%.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: otsese toimega viirusevastased ained; ATC-kood: J05AX65

#### Toimemehhanism

Ledipasviir on HCV inhibiitor, mis on suunatud HCV NS5A valgule, millel on oluline roll nii RNA replikatsioonis kui HCV virioonide moodustamises. Ledipasviiri NS5A inhibeerimist ei ole hetkel võimalik biokeemiliselt tõestada, kuna NS5A-l puudub ensümaatiline funktsioon. *In vitro* resistentsusselektiooni ja ristresistentsuse uuringud viitavad sellele, et ledipasviiri toimemehhanismiks on NS5A vastane toime.

Sofosbuvir on HCV NS5B, RNA-sõltuva viiruse paljunemiseks olulise RNA polümeraasi kõigi genotüüpide inhibiitor. Sofosbuvir on nukleotiidi eelravim, mis läbib farmakoloogiliselt aktiivse uridiini analoogtrifosfaadi (GS-461203) moodustamiseks intratsellulaarse metabolismi. NS5B polümeraas kaasab GS-461203 HCV RNA-sse ning toimib ahela terminaatorina. GS-461203 (sofosbuviri aktiivne metaboliit) ei ole inimese DNA ja RNA polümeraaside inhibiitor ega inhibeeri mitokondriaalset RNA polümeraasi.

#### Viirusevastane toime

Ledipasviiri ja sofosbuviri EC<sub>50</sub> määrad võrreldes NS5A ja NS5B järjestusi kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonidega on välja toodud tabelis 5. 40% inimese seerumi juuresolek ei avaldanud sofosbuviri HCV-vastasele toimele mingit mõju, kuid vähendas 12-kordselt ledipasviiri HCV-vastast toimet 1a genotüübiga HCV replikonidele.

**Tabel 5. Ledipasviiri ja sofosbuviri toime kimäärsetele replikonidele**

Replikonide genotüüp	Ledipasviiri toime (EC <sub>50</sub> , nM)		Sofosbuviri toime (EC <sub>50</sub> , nM)	
	Stabiilsed replikonid	NS5A lühiaegsed replikonid Mediaan (vahemik) <sup>a</sup>	Stabiilsed replikonid	NS5A lühiaegsed replikonid Mediaan (vahemik) <sup>a</sup>
1a genotüüp	0,031	0,018 (0,009...0,085)	40	62 (29...128)
1b genotüüp	0,004	0,006 (0,004...0,007)	110	102 (45...170)
2a genotüüp	21...249	-	50	29 (14...81)
2b genotüüp	16...530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
3a genotüüp	168	-	50	81 (24...181)
4a genotüüp	0,39	-	40	-
4d genotüüp	0,60	-	-	-
5a genotüüp	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
6a genotüüp	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
6e genotüüp	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Patsiendi isolaatide NS5A-d või NS5B-d kandvad lühiaegsed replikonid.

b. Ledipasviiri testimiseks kasutati 2b, 5a, 6a ja 6e genotüübi NS5A geene kandvaid kimäärseid replikone, samas kui sofosbuviri testimiseks kasutati 2b, 5a või 6a genotüübi NS5B geene kandvaid kimäärseid replikone.

## Resistentsus

### *Rakukultuuris*

1a ja 1b genotüüpide rakukultuurides valiti ledipasviirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Vähenenud vastuvõtlikkus ledipasviirile oli mõlemas replikoni genotüübis, 1a ja 1b, seotud esmase NS5A asendusega Y93H. Lisaks sellele kujunes 1a genotüübi replikonides välja Q30E asendus. NS5A RAV-ide kohtsuunatud mutagenees näitas, et asendused, mis põhjustavad ledipasviiri vastuvõtlikkuses muutuse kordades  $> 100$  ja  $\leq 1000$ , on Q30H/R, L31I/M/V, P32L ja Y93T 1a genotüübis ning P58D ja Y93S 1b genotüübis; ja asendused, mis põhjustavad muutuse kordades  $> 1000$ , on M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S 1a genotüübis ning A92K ja Y93H 1b genotüübis.

Mitmete genotüüpide, sh 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a rakukultuurides valiti sofosbuviriirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Vähenenud vastuvõtlikkus sofosbuviriirile oli kõikides uuritud replikoni genotüüpides seotud esmase NS5B asendusega S282T. S282T asenduse kohtsuunatud mutagenees 8. genotüübi replikonides põhjustas 2...18-kordselt vähenenud vastuvõtlikkust sofosbuviriirile ning vähendas viiruse replikatsioonivõimet võrreldes vastava metsiktüübiga 89...99%.

### *Kliinilised uuringud – 1. genotüüp*

Koondanalüüsis vastas III faasi uuringus (ION-3, ION-1 ja ION-2) osalenud ledipasviiri/sofosbuviri saanud patsientidest 37 patsienti (29 1a genotüübiga ja 8 1b genotüübiga) resistentsusanalüüsi tingimustele kas viroloogilise ravivastuse puudumise või uuringuravimi enneaegse katkestamise ja HCV RNA  $> 1000$  RÜ/ml tõttu. Algväärtustejärgsed NS5A ja NS5B süva-sekveneerimise andmed (analüüsi piir 1%) tuvastati vastavalt 37/37 ja 36/37 patsiendil.

NS5A resistentsusega seotud variante (*resistance-associated variants*, RAV) täheldati algväärtustejärgsetes isolaatides 29-l 37-st patsiendist (22/29 1a genotüübiga ja 7/8 1b genotüübiga), kes ei saavutanud püsivat viroloogilist ravivastust (*sustained virologic response*, SVR). 29-st 1a genotüübiga patsiendist, kes vastasid resistentsusanalüüsides osalemise tingimustele, 22-l patsiendil (76%) oli ravi ebaõnnestumisel üks või enam NS5A RAV-i positsioonidel K24, M28, Q30, L31, S38 ja Y93; ülejäänud 7-l patsiendil NS5A RAV-e ravi ebaõnnestumisel ei tuvastatud. Kõige sagedamini esinenud variandid olid Q30R, Y93H ja L31M. 8-st 1b genotüübiga patsiendist, kes vastasid resistentsusanalüüsides osalemise tingimustele, 7-l patsiendil (88%) oli ravi ebaõnnestumisel üks või enam NS5A RAV-i positsioonidel L31 ja Y93; ülejäänud 1-l patsiendil NS5A RAV-e ravi ebaõnnestumisel ei tuvastatud. Kõige sagedamini esinenud variant oli Y93H. 8-st patsiendist, kellel ravi ebaõnnestumisel NS5A RAV-e ei tuvastatud, 7-t patsienti raviti 8 nädalat ( $n = 3$  ledipasviir/sofosbuviriirravi;  $n = 4$  ledipasviiri/sofosbuviriiri + ribaviriini kombinatsioonravi) ja ühte patsienti raviti 12 nädalat ledipasviiri/sofosbuviriiriga. Fenotüübianalüüsides näitasid algväärtustejärgsed isolaadid patsientidel, kellel oli ravi ebaõnnestumisel NS5A RAV-e, 20 kuni vähemalt 243-kordselt (suurim testitud annus) vähenenud vastuvõtlikkust ledipasviirile. Y93H asenduse kohtsuunatud mutagenees nii 1a kui 1b genotüübis kui ka 1a genotüübi Q30R ja L31M asenduses põhjustas oluliselt vähenenud vastuvõtlikkust ledipasviirile (EC<sub>50</sub> muutus vahemikus 544 kuni 1677 korda).

III faasi uuringutes ei tuvastatud üheski viroloogilise ravivastuseta isolaadi NS5B-s sofosbuviriiri resistentsusega seotud asendust S282T. Sellegipoolest tuvastati ühel II faasi uuringu (LONESTAR) patsiendil, pärast 8 nädalat kestnud ravi ledipasviiri/sofosbuviriiriga, ravi ebaõnnestumisel NS5B S282T asendus kombinatsioonis NS5A asendustega L31M, Y93H ja Q30L. Seda patsienti raviti seejärel 24 nädala jooksul ledipasviiri/sofosbuviriiri + ribaviriiniga, mis andis tulemuseks ravijärgse SVR-i.

Uuringus SIRIUS (vt allpool lõik „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) tekkis 5-l 1. genotüübiga patsiendil põletiku retsidiiv pärast ledipasviir-/sofosbuviriirravi koos ribaviriiniga või ilma. NS5A RAV-e nähti retsidiivi ajal 5-l patsiendil 5-st (1a genotüübil Q30R/H + L31M/V [ $n = 1$ ] ja Q30R [ $n = 1$ ]; 1b genotüübil Y93H [ $n = 3$ ]).

Uuringus SOLAR-1 (vt allpool lõik „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) tekkis 13-l 1. genotüübiga patsiendil põletiku retsidiiv pärast ledipasviir-/sofosbuviriirravi koos ribaviriiniga. NS5A RAV-e nähti

retsidiivi ajal 11 patsiendil 13-st (1a genotüübil ainult Q30R [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; 1b genotüübil Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

#### *Kliinilised uuringud – 2., 3., 4., 5. ja 6. genotüüp*

NS5A RAV-id: ühelgi 2. genotüübiga nakatunud patsiendil ei esinenud kliinilises uuringus retsidiivi ja seetõttu puuduvad andmed NS5A RAV-ide kohta ravi ebaõnnestumise ajal.

3. genotüübiga nakatunud patsientidel, kellel puudus viroloogiline ravivastus, ei tuvastatud ravi ebaõnnestumise ajal tüüpiliselt NS5A RAV-ide tekkimist (sh ravieelselt olemasolnud RAV-ide rikastumist) (n = 17).

Hinnatud on väga väheseid 4., 5. ja 6. genotüübiga nakatunud patsiente (kokku 5 patsienti, kellel ravi ebaõnnestus). NS5A asendus Y93C tekkis 1 patsiendi HCV-s (4. genotüüp), samal ajal kui ravieelseid NS5A RAV-e täheldati ravi ebaõnnestumise ajal kõigil patsientidel.

NS5B RAV-id: NS5B asendus S282T tekkis ravi ebaõnnestumisel HCV-s 3. genotüübi puhul 1 patsiendil 17-st ja 4., 5. ning 6. genotüübi puhul vastavalt 1 patsiendil 3-st, 1 patsiendil 1-st ja 1 patsiendil 1-st.

#### HCV resistentsusega seotud variantide algväärtuste mõju ravitulemusele

##### *1. genotüüp*

Uuringuelse NS5A RAV-de ja ravitulemuse vahelise seose uurimiseks tehti analüüse. III faasi uuringute koondanalüüsis tuvastati 16%-l patsientidest ravieelsed NS5A RAV-d populatsiooni või alatüübist sõltumatu süva-sekvenerimise lõikes. Ravieelsed NS5A RAV-id olid ülesindatud patsientidel, kellel esines III faasi uuringus retsidiiv (vt lõik „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“).

12-nädalase ravi järgselt ledipasviiri/sofosbuviiriga (ribaviriiniga) varem ravitud patsientidel (rühm 1 uuringus ION-2) saavutas SVR-i 4/4 patsiendist, kellel ravieelsed NS5A RAV-id põhjustasid muutuse kordades  $\leq 100$ . Samas ravirühmas tekkis retsidiiv 4/13 (31%) patsiendist, kelle ravieelsed NS5A RAV-id põhjustasid muutuse kordades  $> 100$ , võrreldes 3 patsiendiga 95st (3%), kellel ravieelsed RAV-id puudusid või kelle RAV-id põhjustasid muutuse kordades  $\leq 100$ .

Pärast 12-nädalast ribaviriiniga kombineeritud ledipasviir-/sofosbuviirravi varem ravitud kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel (SIRIUS, n = 77) saavutati SVR12 8 patsiendil 8-st, kelle ravieelsed NS5A RAV-id põhjustasid  $> 100$ -kordse vastuvõtlikkuse vähenemise ledipasviirile.

NS5A RAV-de rühma, mis põhjustas  $> 100$ -kordse nihke ning mida täheldati patsientidel, kuulusid teatud 1a genotüübi asendused (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) või 1b genotüübi asendused (Y93H). Selline süva-sekvenerimisega kaasnev ravieelsete NS5A RAV-ide osakaal varieerus väga madalast (analüüsi piir = 1%) kuni väga kõrgeni (peamine osa plasmapopulatsioonist).

III faasi uuringutes ei tuvastatud, ei süva-sekvenerimisel ega populatsiooni sekvenerimisel, ühegi patsiendi ravieelses NS5B järjestuses sofosbuviiri resistentsusega seotud asendust S282T. Kõik 24 patsienti, kelle ravieelsed variandid olid seotud resistentsusega NS5B nukleosiidi inhibiitoritele, saavutasid SVR-i (n = 20 variandiga L159F+C316N, n = 1 variandiga L159F, ja n = 3 variandiga N142T).

Pärast 12-nädalast ribaviriiniga kombineeritud ledipasviir-/sofosbuviirravi maksasiirdamise järgsetel patsientidel, kes põdesid kompenseeritud maksahaigust (SOLAR-1), ei tekkinud retsidiivi ühelgi (n = 8) patsiendil, kelle ravieelsed NS5A RAV-id põhjustasid ledipasviiri muutuse kordades  $> 100$ . Pärast 12-nädalast ribaviriiniga kombineeritud ledipasviir-/sofosbuviirravi kompenseeritud maksahaigusega patsientidel (maksatransplantaadiga või ilma) tekkis retsidiiv 3 patsiendil 7-st, kelle ravieelsed NS5A RAV-id põhjustasid  $> 100$ -kordse vastuvõtlikkuse vähenemise ledipasviirile, võrreldes 4 patsiendiga 68-st, kellel ravieelsed RAV-id kas puudusid või põhjustasid  $\leq 100$ -kordse vastuvõtlikkuse vähenemise ledipasviirile.

## 2., 3., 4., 5. ja 6. genotüüp

Piiratud suurusega uuringute tõttu ei ole täielikult hinnatud ravieelsete NS5A RAV-ide toimet 2., 3., 4., 5. ja 6. genotüübiga KCH-ga patsientide ravitulemusele. Ravieelsete NS5A RAV-ide olemasolu või puudumise põhjal tulemustes olulisi erinevusi ei täheldatud.

### Ristresistentsus

Ledipasviiril oli täielik toime sofosbuviiri resistentsusega seotud asendusele S282T NS5B-s, samas kui kõik ledipasviiri resistentsusega seotud asendused NS5A-s olid täielikult vastuvõtlikud sofosbuviirile. Nii sofosbuviiril kui ledipasviiril oli täielik toime teiste otsetoimivate, erinevate toimemehhanismidega viirusevastaste ravimiklasside resistentsusega seonduvatele asendustele, nagu NS5B mittenukleosiidi inhibiitorid ja NS3 proteaasi inhibiitorid. NS5A asendused, mis põhjustavad resistentsust ledipasviiri suhtes, võivad vähendada teiste NS5A inhibiitorite viirusevastast toimet.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Harvoni [ledipasviir (LDV) / sofosbuviir (SOF)] efektiivsust hinnati kolmes avatud III faasi uuringus, kus analüüsiti kokku 1950 1. genotüübi C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsioonist tingitud KCH-ga patsiendi andmeid. Kolmest III faasi uuringust üks viidi läbi maksatsirroosita, varem ravi mittesaanud patsientidel (ION-3), üks maksatsirroosiga ja maksatsirroosita, varem ravi mittesaanud patsientidel (ION-1) ja üks maksatsirroosiga ja maksatsirroosita patsientidel, kelle eelnev interferoonipõhise raviskeemiga (sh HCV proteaasi inhibiitorit sisaldavad raviskeemid) ravi oli ebaõnnestunud (ION-2). Neis uuringuis osalenud patsientidel oli kompenseeritud maksahaigus. Kõigis kolmes III faasi uuringus hinnati ledipasviiri/sofosbuviiri efektiivsust koos ribaviriiniga või ilma.

Ravi kestus fikseeriti iga uuringu jaoks eraldi. Kliiniliste uuringute käigus määrati *High Pure System*’iga kasutatava COBAS TaqMan HCV-testiga (versioon 2.0) seerumi HCV RNA sisaldust. Analüüsi kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantification*, LLOQ) oli 25 RÜ/ml. HCV paranemismäära esmane tulemusnäitaja kõigi uuringute lõikes oli SVR, mida määratleti kui HCV RNA alla LLOQ 12. nädalal pärast ravi lõppu.

Varem ravi mittesaanud, maksatsirroosita täiskasvanud – ION-3 (uuring 0108) – 1. genotüüp ION-3-s hinnati 8-nädalast ledipasviir/sofosbuviirravi ribaviriiniga või ilma ja 12-nädalast ledipasviir/sofosbuviirravi varem ravi mittesaanud maksatsirroosita 1. genotüübiga C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsioonist tingitud KCH-ga patsientidel. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 ühte kolmest ravirühmast ja stratifitseeriti HCV genotüübi (1a vs 1b) alusel.

**Tabel 6. Demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed näitajad uuringus ION-3**

Patsiendi näitajad	LDV/SOF 8 nädalat (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 nädalat (n = 216)	LDV/SOF 12 nädalat (n = 216)	KOKKU (n = 647)
Vanus (aastad): mediaan (vahemik)	53 (22...75)	51 (21...71)	53 (20...71)	52 (20...75)
Meessoost	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Rass: mustanahaline/afro- ameeriklane	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Valgenahaline	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
1a genotüüp	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) <sup>a</sup>
IL28C/C genotüüp	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>FibroTestiga kindlaks tehtud Metaviri skoor<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)
Mittetõlgendatav	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. Ühel patsiendil LDV/SOF-i 8-nädalases ravirühmas ei olnud kinnitatud 1b genotüübi alatüüpi.

b. Mittepuuduvad FibroTesti tulemused määratakse Metaviri skooride alusel vastavalt järgmisele: 0...0,31 = F0-F1; 0,32...0,58 = F2; 0,59...1,00 = F3-F4.



**Tabel 7. Ravivastuse määrad uuringus ION-3**

	<b>LDV/SOF 8 nädalat (n = 215)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 nädalat (n = 216)</b>	<b>LDV/SOF 12 nädalat (n = 216)</b>
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Tulemused SVR-ta patsientidel</i>			
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	0/215	0/216	0/216
Retsidiiv <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Muu <sup>b</sup>	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotüüp</i>			
1a genotüüp	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
1b genotüüp	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieelse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR-i ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

8-nädalane ledipasviir/sofosbuviir-ravi ribaviriiniga oli samaväärne 8-nädalase ledipasviir/sofosbuviirraviga koos ribaviriiniga (ravi erinevus 0,9%; 95% usaldusvahemik: -3,9...5,7%) ning 12-nädalase ledipasviir/sofosbuviirraviga (ravi erinevus -2,3%; 97,5% usaldusvahemik: -7,2...3,6%). Patsientidel, kelle ravieelne HCV RNA oli < 6 miljonit RÜ/ml, oli SVR 8-nädalase ledipasviir/sofosbuviirravi korral 97% (119/123) ja 8-nädalase ledipasviir/sofosbuviirravi korral 96% (126/131).

**Tabel 8. Retsidiivide määrad ravieelsete näitajate järgi uuringus ION-3, virooloogilise ravivastusega populatsioonis\***

	<b>LDV/SOF 8 nädalat (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 nädalat (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 nädalat (n = 211)</b>
<i>Sugu</i>			
Meessoost	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Naissoost	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 genotüüp</i>			
C/C	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Mitte-C/C	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Ravieelne HCV RNA<sup>a</sup></i>			
HCV RNA < 6 miljonit RÜ/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 miljonit RÜ/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

\* Välja jäeti järelkontrollilt puudunud patsiendid ja nõusoleku tagasi võtnud patsiendid.

a. HCV RNA väärtused määrati Roche TaqMani analüüsiga; patsiendi HCV RNA võib erinevatel viisiidel olla erinev.

*Varem ravi mittesaanud, maksatsirroosiga või maksatsirroosita täiskasvanud – ION-1 (uuring 0102) – 1. genotüüp*

ION-1 oli randomiseeritud avatud uuring, kus hinnati 12-nädalast ja 24-nädalast ledipasviir/sofosbuviirravi, ribaviriiniga või ilma, 865-l varem ravi mittesaanud 1. genotüübiga C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsioonist tingitud KCH-ga patsiendil, k.a maksatsirroosiga patsiendid (randomiseeritud suhtes 1:1:1:1). Randomiseerimine stratifitseeriti maksatsirroosi olemasolu või puudumise ja HCV genotüübi (1a vs 1b) alusel.

**Tabel 9. Demograafilised näitajad ning patsientide ravielised näitajad uuringus ION-1**

Patsiendi näitajad	LDV/SOF 12 nädalat (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 nädalat (n = 217)	LDV/SOF 24 nädalat (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 nädalat (n = 217)	KOKKU (n = 865)
Vanus (aastad): mediaan (vahemik)	52 (18...75)	52 (18...78)	53 (22...80)	53 (24...77)	52 (18...80)
Meessoost	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rass: mustanahaline/afro- ameeriklane	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Valgenahaline	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
1a genotüüp <sup>a</sup>	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28C/C genotüüp	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>FibroTestiga kindlaks tehtud Metaviri skoor<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)
Mittetõlgendatav	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Kahel patsiendil LDV/SOF 12-nädalases ravirühmas, ühel patsiendil LDV/SOF + RBV 12-nädalases ravirühmas, kahel patsiendil LDV/SOF 24-nädalases ravirühmas ja kahel patsiendil LDV/SOF + RBV 24-nädalases ravirühmas ei olnud kinnitatud 1. genotüübi alatüüpi.

b. Mittepuuduvad FibroTesti tulemused määratakse Metaviri skooride alusel vastavalt järgmisele: 0...0,31 = F0-F1; 0,32...0,58 = F2; 0,59...1,00 = F3-F4.

**Tabel 10. Ravivastuse määrad uuringus ION-1**

	LDV/SOF 12 nädalat (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 nädalat (n = 217)	LDV/SOF 24 nädalat (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 nädalat (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Tulemused SVR-ta patsiendil</i>				
Raviaegse virooloogilise ravivastuse puudumine	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Retsidiiv <sup>b</sup>	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Muu <sup>c</sup>	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Valitud alarühmade SVR-i määrad</i>				
<i>Genotüüp</i>				
1a genotüüp	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
1b genotüüp	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Tsirroos<sup>d</sup></i>				
Ei	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Jah	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. Üks patsient jäeti LDV/SOF 12-nädalases ravirühmast välja ja üks patsient jäeti LDV/SOF + RBV 24-nädalases ravirühmast välja, sest mõlemad patsiendid oli nakatunud 4. genotüübiga KCH-ga.

b. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase raviaegse hinnangu ajal < LLOQ.

c. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR-i ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

d. Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.

### Varem ravitud, maksatsirroosiga või maksatsirroosita täiskasvanud – ION-2 (uuring 0109) –

#### 1. genotüüp

ION-2 oli randomiseeritud avatud uuring, kus hinnati 12-nädalast ja 24-nädalast ledipasviir/sofosbuviirravi, ribaviriiniga või ilma (randomiseeritud suhtes 1:1:1:1), 1. genotüübiga HCV-infektsiooniga, maksatsirroosiga või maksatsirroosita patsientidel, kelle eelnev interferoonipõhise raviskeemiga (sh HCV proteaasi inhibiitorit sisaldavad raviskeemid) ravi oli ebaõnnestunud. Randomiseerimine stratifitseeriti maksatsirroosi olemasolu või puudumise, HCV genotüübi (1a vs 1b) ja eelneva HCV-ravi ravivastuse (retsidiiv/läbimurre vs ravivastuse puudumine) alusel.

**Tabel 11. Demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed näitajad uuringus ION-2**

Patsiendi näitajad	LDV/SOF 12 nädalat (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 nädalat (n = 111)	LDV/SOF 24 nädalat (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 nädalat (n = 111)	KOKKU (n = 440)
Vanus (aastad): mediaan (vahemik)	56 (24...67)	57 (27...75)	56 (25...68)	55 (28...70)	56 (24...75)
Meessoost	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rass: mustanahaline/afro-ameeriklane	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Valgenahaline	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
1a genotüüp	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Eelnev HCV ravi</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
HCV proteaasi inhibiitor + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
IL28C/C genotüüp	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>FibroTestiga kindlaks tehtud Metaviri skoor<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)
Mittetõlgendatav	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. Ühel patsiendil LDV/SOF 24-nädalases ravirühmas ja ühel patsiendil LDV/SOF + RBV 24-nädalases ravirühmas oli eelnev mittepegüleeritud interferooni põhise raviskeemiga ravi ebaõnnestunud.

b. Mittepuuduvad FibroTesti tulemused määratakse Metaviri skooride alusel vastavalt järgmisele: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabel 12. Ravivastuse määrad uuringus ION-2**

	LDV/SOF 12 nädalat (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 nädalat (n = 111)	LDV/SOF 24 nädalat (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 nädalat (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Tulemused SVR-ta patsiendil</i>				
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Retsidiiv <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Muu <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Valitud alarühmade SVR-i määrad</i>				
<i>Genotüüp</i>				
1a genotüüp	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
1b genotüüp	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Tsirroos</i>				
Ei	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86) <sup>c</sup>	99% (88/89)
Jah <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Eelnev HCV ravi</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV proteaasi inhibiitor + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR-i ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

c. Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.

d. Metaviri skoor = 4 või Ishaki skoor ≥ 5 maksabiopsia järgi või FibroTesti skoor > 0,75 ja (APRI) > 2.

Tabelis 13 on toodud retsidiivide määrad 12-nädalaste raviskeemide korral (ribaviriiniga või ribaviriinita) valitud alarühmade kohta (vt ka eelmist lõiku „HCV resistentsusega seotud variantide algväärtuste mõju ravitulemusele“). Maksatsirroosita patsientidel tekkisid retsidiivid ainult ravieelsete NS5A RAV-ide olemasolul ja ledipasviir/sofosbuviriiravi ajal ilma ribaviriinita. Maksatsirroosiga patsientidel tekkisid retsidiivid mõlema raviskeemi korral ja ravieelsete NS5A RAV-ide puudumisel ning olemasolul.

**Tabel 13. Retsidiivide määrad valitud alarühmade kohta uuringus ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 nädalat (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 nädalat (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 nädalat (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 nädalat (n = 111)</b>
Ravivastuste arv ravi lõpus	108	111	109	110
<i>Tsirroos</i>				
Ei	5% (4/86) <sup>a</sup>	0% (0/88) <sup>b</sup>	0% (0/86) <sup>b</sup>	0% (0/88)
Jah	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Ravieelsete NS5A resistentsusega seotud asenduste olemasolu<sup>c</sup></i>				
Ei	3% (3/91) <sup>d</sup>	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) <sup>f</sup>
Jah	24% (4/17) <sup>e</sup>	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. Nendel kõigil 4-l maksatsirroosita retsidiividega patsientidel olid ravieelsed NS5A resistentsusega seotud polümorfismid.

b. Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.

c. Analüüsi (süva-sekveneeriv) kaasati NS5A resistentsusega seotud polümorfismid, mis põhjustasid > 2,5-kordse muutuse EC<sub>50</sub>-s (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T ja Y93C/F/H/N/S 1a genotüübiga ning L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K ja Y93C/H/N/S 1b genotüübiga HCV-infektsiooni korral).

d. 3 patsiendil 3-st oli maksatsirroos.

e. 0 patsiendil 4-st oli maksatsirroos.

f. Ühel patsiendil, kes saavutas ravi lõpus viiruskoormuse < LLOQ, puudusid ravieelsed NS5A andmed ja ta jäeti sellest analüüsist välja.

#### *Varem ravitud, maksatsirroosiga täiskasvanud – SIRIUS – 1. genotüüp*

Uuring SIRIUS hõlmas kompenseeritud maksatsirroosiga patsiente, kellel esmalt ebaõnnestus pegüleeritud interferoon (PEG-IFN) + ribaviriinravi ja seejärel ebaõnnestus raviskeem, mis sisaldas pegüleeritud interferooni + ribaviriini + NS3/4A proteaasi inhibiitorit. Maksatsirroos määrati biopsia, Fibroscani skoori (> 12,5 kPa) või FibroTesti skooriga > 0,75 ja ASAT/trombotsüütide suhte indeksiga (APRI) > 2.

Uuringus (topeltpime ja platseebokontrolliga) hinnati 24-nädalast ravi ledipasviiri/sofosbuviriiga (koos ribaviriini platseeboga) vs 12-nädalast ribaviriiniga kombineeritud ledipasviir-/sofosbuviriiravi. Viimases ravirühmas olevad patsiendid said esimesel 12 nädalal platseebot (ledipasviiri/sofosbuviriiri ja ribaviriini asemel), millele järgnes järgmisel 12 nädalal pimendatud ravi toimeainega. Patsiendid stratifitseeriti HCV genotüübi (1a vs 1b) ja varasema ravivastuse järgi (kas saavutati tulemus HCV RNA < LLOQ).

Kahe ravirühma demograafilised näitajad ja patsientide ravieelsed näitajad tasakaalustati. Keskmine vanus oli 56 aastat (vahemik 23...77); 74% patsientidest olid meessoost; 97% olid valgenahalised; 63%-l oli 1a genotüübi HCV-infektsioon; 94%-l olid mitte-C/C IL28B geeni alleelid (CT või TT).

Uuringusse kaasatud 155 patsiendist 1 patsient katkestas ravi platseebo saamise ajal. Ülejäänud 154-st kokku 149 patsienti mõlemast ravirühmast saavutasid SVR12; 96% (74/77) patsientidest 12-nädalase ribaviriiniga kombineeritud ledipasviir-/sofosbuviriiravi rühmast ja 97% (75/77) patsientidest 24-nädalase ledipasviir-/sofosbuviriiravi rühmast. Kõigil 5 patsiendil, kes ei saavutanud tulemust SVR12, tekkis retsidiiv pärast ravivastuse saamist ravi lõpus (vt eespool lõik „Resistentsus“ – „Kliinilised uuringud“).

*Varem ravitud täiskasvanud, kellel ebaõnnestus ravi sofosbuviriiri + ribaviriini ± PEG-IFN-ga*  
Ledipasviiri/sofosbuviriiri efektiivsust patsientidel, kellel varem ebaõnnestus ravi sofosbuviriiri + ribaviriini ± PEG-IFN-ga, toetavad kaks kliinilist uuringut. Uuringus 1118 raviti 44 patsienti, kellel oli 1. genotüübi infektsioon, sh 12 maksatsirroosiga patsienti, kellel oli varem ebaõnnestunud ravi sofosbuviriiri + ribaviriini + PEG-IFN-ga või sofosbuviriiri + ribaviriiniga, 12 nädalat ledipasviiri/sofosbuviriiri + ribaviriiniga; SVR oli 100% (44/44). Uuringusse ION-4 kaasati 13 samaaegse HCV/HIV-1-infektsiooniga 1. genotüübiga patsienti, sh 1 maksatsirroosiga patsient, kellel oli ebaõnnestunud sofosbuviriiri + ribaviriini raviskeem; pärast 12-nädalast ledipasviir-/sofosbuviriiravi oli SVR 100% (13/13).

#### *Samaaegse HCV/HIV-infektsiooniga täiskasvanud – ION-4*

ION-4 oli avatud kliiniline uuring 12-nädalase ledipasviir-/sofosbuviirravi (ribaviriini) ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks varem HCV-ravi mittesaanud ja varem ravitud, samaaegse HIV-1-infektsiooniga, 1. või 4. genotüübiga viiruse infektsioonist tingitud KCH-ga patsientidel. Varem ravitud patsientidel oli ebaõnnestunud eelnev ravi PEG-IFN + ribaviriini ± HCV proteaasi inhibiitoriga või sofosbuviiri + ribaviriini ± PEG-IFN-ga. Patsiendid said stabiilset HIV-1retroviirusevastast ravi, mis hõlmas emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati, mida manustati koos efaviirensi, rilpiviriini või raltegraviiriga.

Patsientide keskmine vanus oli 52 aastat (vahemikus 26...72); 82% patsientidest olid meessoost; 61% olid valgenahalised; 34% olid mustanahalised; 75%-l oli 1a genotüübi HCV-infektsioon; 2%-l oli 4. genotüübi infektsioon; 76%-l olid mitte-C/C IL28B geeni alleelid (CT või TT) ja 20%-l oli kompenseeritud maksatsirroos. Viiskümmend viis protsenti (55%) patsientidest olid varem ravitud.

**Tabel 14: Ravivastuse määrad uuringus ION-4.**

	<b>LDV/SOF 12 nädalat (n = 335)</b>
SVR	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Tulemused SVR-ta patsientidel</i>	
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	< 1% (2/335)
Retsidiiv <sup>b</sup>	3% (10/333)
Muu <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
<i>Valitud alarühmade SVR-i määrad</i>	
Maksatsirroosiga patsiendid	94% (63/67)
Varem ravitud, maksatsirroosiga patsiendid	98% (46/47)

a. Uuringusse kaasati 8 patsienti 4. genotüübi HCV-infektsiooniga, 8/8 saavutasid SVR12.

b. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase raviaegse hinnangu ajal < LLOQ.

c. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR-i ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

#### *Samaaegse HCV/HIV-infektsiooniga täiskasvanud – ERADICATE*

ERADICATE oli avatud uuring 12-nädalase ledipasviir/sofosbuviirravi hindamiseks 50-1 1. genotüübiga KCH-ga patsiendil, kellel oli samaaegselt HIV-infektsioon. Kõik patsiendid olid maksatsirroosita, ei olnud saanud varem HCV-vastast ravi, 26% (13/50) patsientidest ei olnud varem saanud HIV-i retroviirusevastast ravi ja 74% (37/50) patsientidest said samaaegselt HIV-i retroviirusevastast ravi. Vaheanalüüsi ajaks oli 40 patsienti jõudnud ravijärgse 12. nädalani ja SVR12 oli 98% (39/40).

#### *Maksasiirdamist ootavad ja maksasiirdamise järgsed patsiendid – SOLAR-1*

SOLAR-1 on avatud mitmekeskuseline uuring, mis hindab 12- ja 24-nädalast ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini ravi 1. või 4. genotüübiga viiruse infektsioonist tingitud KCH-ga patsiendil, kellel on kaugelearenenud maksahaigus ja/või kellele on siirdatud maks. Hinnatakse seitset patsientide populatsiooni (dekompenseeritud maksatsirroosiga [CPT B ja C] patsiendid enne siirdamist; siirdamisjärgselt, maksatsirroosita; siirdamisjärgselt CPT A; siirdamisjärgselt CPT B; siirdamisjärgselt CPT C; siirdamisjärgselt fibroseeruv kolestaatiline hepatiit [FKH]). Välja jäeti patsiendid, kelle CPT skoor oli > 12.

**Tabel 15: Ravivastuse määrad (SVR12) uuringus SOLAR-1**

	LDV/SOF+RBV 12 nädalat (n = 168) <sup>a</sup>		LDV/SOF+RBV 24 nädalat (n = 163) <sup>a</sup>	
	SVR	Retsidiiv	SVR	Retsidiiv
Enne siirdamist				
CPT B	87% (26/30)	10,3% (3/29)	89% (24/27)	4,0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5,0% (1/20)	87% (20/23)	9,1% (2/22)
Siirdamisjärgelt				
Metaviri skoor F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A <sup>b</sup>	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B <sup>b</sup>	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C <sup>b</sup>	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FKH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Kuuele patsiendile (üks 12-nädalases, viis 24-nädalases ravirühmas), kelle HCV RNA oli viimasel siirdamiseelisel mõotmisel < LLOQ, teostati siirdamine enne SVR12 saavutamist ja nad jäeti välja SVR12 ja retsidiivsuse analüüsides. Retsidiivsuse analüüsidesse kaasati ainult patsiendid, kes saavutasid SVR12 või kellel ilmnis retsidiiv.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = CPT skoor 5-6 (kompenseeritud), CPT B = CPT skoor 7-9 (dekompanseeritud), CPT C = CPT skoor 10-12 (dekompanseeritud).

169-st dekompanseeritud maksatsirroosiga patsiendist (enne siirdamist või siirdamisjärgelt CPT klass B või C) hinnati MELD (lõppstaadiumis maksahaiguse mudel) ja CPT skoores patsientidel, kes saavutasid SVR12 ja kelle kohta olid olemas ravijärgse 12. nädala laboratoorsed andmed (nt jäeti välja patsiendid, kes surid, kellel teostati siirdamine või kelle kohta puudusid andmed selles ajapunktis).

*MELD skoori muutus:* 4. nädalaks pärast ravi lõppu paranes või ei muutunud MELD skoor võrreldes algnäitajatega vastavalt 53%-l (72/135) ja 21%-l (28/135) patsientidest; 35 patsiendist, kelle ravieelne MELD skoor oli  $\geq 15$ , saavutas 63% (22/35) 12. nädalaks pärast ravi lõppu MELD skoori < 15. MELD skooride paranemise tingis peamiselt üldbilirubiini kontsentratsioonide paranemine.

*CPT skoori muutus:* 12. nädalaks pärast ravi lõppu paranes või ei muutunud CPT skoor võrreldes algnäitajatega vastavalt 59%-l (79/133) ja 34%-l (45/133) patsientidest; 39 patsiendist, kellel oli ravieelselt maksatsirroos CPT klass C, oli 56%-l (22/39) 12. nädalaks pärast ravi lõppu maksatsirroos CPT klass B; 99 patsiendist, kellel oli ravieelselt maksatsirroos CPT klass B, oli 29%-l (27/92) 12. nädalaks pärast ravi lõppu maksatsirroos CPT klass A. CPT skooride paranemise tingis peamiselt üldbilirubiini ja albumiini kontsentratsioonide paranemine.

*Kliiniline efektiivsus ja ohutus 2., 3., 4., 5. ja 6. genotüübi korral (vt ka lõik 4.4)*

Ledipasviiri/sofosbuviri on hinnatud mitte 1. genotüübi infektsiooni ravis väikestes II faasi uuringutes, mille kokkuvõtte on allpool.

Uuringutesse kaasati maksatsirroosiga või maksatsirroosita patsiendid, kes ei olnud varem ravi saanud või kellel eelnev ravi PEG-IFN-i + ribaviriini +/- HCV proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestus.

2., 4., 5. ja 6. genotüübi infektsiooni korral koosnes ravi ledipasviirist/sofosbuvirist ilma ribaviriinita, mida manustati 12 nädala jooksul (tabel 16). 3. genotüübi infektsiooni korral manustati ledipasviiri/sofosbuviri koos ribaviriiniga või ilma selleta samuti 12 nädala jooksul (tabel 17).

**Tabel 16. Ravivastuse määrad (SVR12) ledipasviiri/sofosbuviiri manustamisel 2., 4., 5. ja 6. genotüübiga HCV-patsientidele 12 nädala jooksul**

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

a. TE: varem ravi saanud patsientide arv.

b. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase raviaegse hinnangu ajal < LLOQ.

**Tabel 17. Ravivastuse määrad (SVR12) 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 nädalat		LDV/SOF 12 nädalat	
	SVR	Retsidiiv <sup>a</sup>	SVR	Retsidiiv <sup>a</sup>
<i>Varem ravi mittesaanud</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Maksatsirroosita patsiendid	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Maksatsirroosiga patsiendid	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Varem ravitud</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Maksatsirroosita patsiendid	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Maksatsirroosiga patsiendid	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: ei ole uuritud.

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase raviaegse hinnangu ajal < LLOQ.

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada ledipasviiri/sofosbuviiriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise C-hepatiidi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast ledipasviiri/sofosbuviiri suukaudset manustamist HCV infektsiooniga patsientidele oli ledipasviiri maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja mediaan 4,0 tundi pärast annuse võtmist. Sofosbuviir imendus kiiresti ning maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja mediaan oli ~1 tund pärast annuse võtmist. GS-331007 maksimaalse plasmakontsentratsiooni mediaan saavutati 4 tundi peale annust.

HCV infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli geomeetriline keskmine püsikontsentratsiooni AUC<sub>0-24</sub> ledipasviiri (n = 2113), sofosbuviiri (n = 1542) ja GS-331007 (n = 2113) puhul vastavalt 7290, 1320 ja 12 000 ng•h/ml. Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 püsikontsentratsiooni C<sub>max</sub> oli vastavalt 323, 618 ja 707 ng/ml. Sofosbuviiri ja GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> ja C<sub>max</sub> olid tervetel täiskasvanud ja HCV infektsiooniga patsientidel sarnased. Tervete osalejatega (n = 191) võrreldes oli HCV infektsiooniga patsientidel ledipasviiri AUC<sub>0-24</sub> ja C<sub>max</sub> vastavalt 24% ja 32% madalam. Annusevahemikus 3...100 mg on ledipasviiri AUC proportsionaalne. Annusevahemikus 200...400 mg on sofosbuviiri ja GS-331007 AUCd praktiliselt proportsionaalsed.

### Toidu mõju

Võrreldes tühja kõhuga suurendas ledipasviiri/sofosbuviiri ühekordse annuse manustamine koos mõõduka rasvasisalduse või suure rasvasisaldusega einega sofosbuviiri AUC<sub>0-inf</sub>-i ligikaudu 2-kordselt, kuid ei mõjutanud oluliselt sofosbuviiri C<sub>max</sub>-i. Kumbki eine ei mõjutanud GS-331007 ja ledipasviiri ekspositsiooni. Harvoni võib manustada söögiainetest sõltumatult.

### Jaotumine

Ledipasviir seondub > 99,8% ulatuses inimese plasmavalkudega. Pärast ühekordse 90 mg [<sup>14</sup>C]-ledipasviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [<sup>14</sup>C]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe vahemikus 0,51...0,66.

Sofosbuviir seondub ligikaudu 61...65% ulatuses inimese plasmavalkudega ja seonduvus on vahemikus 1 µg/ml kuni 20 µg/ml sõltumata ravimi kontsentratsioonist. GS-331007 seondus inimese plasmavalkudega minimaalsel määral. Pärast ühekordse 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [<sup>14</sup>C]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe ligikaudu 0,7.

### Biotransformatsioon

*In vitro* ledipasviiri tuvastatavat metabolismi inimese CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4 vahendusel ei täheldatud. Täheldati aeglast oksüdatiivset teadmata mehhanismi vahendusel toimuvat metabolismi. 90 mg [<sup>14</sup>C]-ledipasviiri ühekordse annuse järgselt oli süsteemne ekspositsioon tingitud peaaegu täielikult lähteravimist (> 98%). Ka väljaheites esineb ledipasviir suures osas muutumatul kujul.

Sofosbuviir metaboliseerub ulatuslikult maksas, kus moodustub farmakoloogiliselt aktiivne nukleosiidi analoogtrifosfaat GS-461203. Aktiivset metaboliiti ei ole täheldatud. Ainevahetusrada hõlmab inimese katepsiini A või karboksüülesteri 1 katalüüsitud karboksüülestri ühendi järjestikust hüdrolyüsi ja fosforamidaadi lõhustamist histidiiniriaadi nukleotiidi siduva valgu 1 poolt, millele järgneb fosforüleerimine pürimidiinnukleotiidide biosünteesi vahendusel. Defosforüleerimise tulemusel moodustub nukleosiidi metaboliit GS-331007, mida ei ole võimalik tõhusalt refosforüleerida ning millel puudub *in vitro* HCV-vastane toime. Ledipasviiri/sofosbuviiris moodustab GS-331007 ligikaudu 85% kogu süsteemsest ekspositsioonist.

### Eritumine

Pärast ühekordset suukaudset [<sup>14</sup>C]-ledipasviiri 90 mg annust eritus [<sup>14</sup>C]-radioaktiivsusest väljaheite ja uriiniga kokku 87%; suurem osa radioaktiivsusest annusest eritus väljaheitega (86%). Väljaheitega eritunud muutumatu ledipasviir moodustas keskmiselt 70% manustatud annusest ning oksüdatiivne metaboliit M19 moodustas 2,2% annusest. Need andmed viitavad võimalusele, et muutumatu ledipasviiri peamine eliminatsioonimehhanism on eritumine koos sapiga ning neerude kaudu eritub seda vaid vähesel määral (ligikaudu 1%). Ledipasviiri lõpliku poolväärtusaja mediaan tervetel vabatahtlikel pärast ledipasviiri/sofosbuviiri manustamist tühja kõhu tingimustes oli 47 tundi.

Pärast ühekordset suukaudset [<sup>14</sup>C]-sofosbuviiri 400 mg annust eritus annusest kokku üle 92%, millest uriiniga eritus ligikaudu 80%, väljaheitega 14% ja väljutatud õhuga 2,5%. Suurem osa sofosbuviiri eritunud annusest moodustas GS-331007 (78%), samas kui sofosbuviirina eritus 3,5%. Need andmed näitavad, et GS-331007 peamine eliminatsioonimehhanism on renaalne kliirens, eritudes suures osas aktiivse sekretsiooni teel. Sofosbuviiri ja GS-331007 lõpliku poolväärtusaja mediaanid pärast ledipasviiri/sofosbuviiri manustamist olid vastavalt 0,5 ja 27 tundi.

Ledipasviir ega sofosbuviir ei ole hepaatilise seonduvuse transporterite, orgaaniliste kationide transporterite (OCT) 1, orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1 ega OATP1B3 substraadid. GS-331007 ei ole renaalsete transporterite, sh orgaaniliste anioonide transporterite (OAT) 1, OAT3 ega OCT2 substraat.

### Ledipasviiri/sofosbuviiri *in vitro* võime mõjutada teisi ravimeid

Kliinikus saavutatud kontsentratsioonide juures ei ole ledipasviir hepaatiliste transporterite, sh OATP 1B1 ega 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, mitme ravimi ja toksiliste ühendite ekstrusiooni (MATE) 1 transporter, mitme ravimi resistentsusvalk (MRP) 2 ega MRP4. Sofosbuviir ja GS-331007 ei inhibeerid ravimi transportereid nagu P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ning GS-331007 ei ole OAT1, OCT2 ega MATE1 inhibiitor.

Sofosbuviir ja GS-331007 ei ole CYP ega uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 ensüümide inhibiitorid.



## Farmakokineetika patsientide erirühmades

### *Rass ja sugu*

Ledipasviiri, sofosbuviiri ega GS-331007 puhul ei täheldatud rassist sõltuvaid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi. Sofosbuviiri ega GS-331007 puhul ei täheldatud soost sõltuvaid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi. Naistel oli ledipasviiri AUC and  $C_{\max}$  vastavalt 77% ja 58% kõrgem; sellegipoolest ei peetud soo ja ledipasviiri ekspositsiooni vahelist suhet kliiniliselt oluliseks.

### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga patsientidel näitas, et analüüsitava vanusevahemikus 18...80 eluaastat ei omanud vanus kliiniliselt olulist toimet ledipasviiri, sofosbuviiri ega GS-331007 ekspositsioonile. Ledipasviiri/sofosbuviiri kliinilistes uuringutes osales 235 patsienti (8,6% patsientide koguarvust) vanuses 65 aastat ja vanemad.

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Ledipasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 90 mg ledipasviiri annusega raske ( $eGFR < 30$  ml/min Cockcroft-Gault' järgi, mediaane [vahemik] CrCl 22 [17-29] ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel. Tervete ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide vahel kliiniliselt olulisi erinevusi ledipasviiri farmakokineetikas ei täheldatud.

Sofosbuviiri farmakokineetikat uuriti kerge ( $eGFR \geq 50$  ja  $< 80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), mõõduka ( $eGFR \geq 30$  ja  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), raske ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel ning hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel pärast sofosbuviiri ühekordset 400 mg annust. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga ( $eGFR > 80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) patsientidega oli sofosbuviiri AUC<sub>0-inf</sub> kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 61%, 107% ja 171% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> oli vastavalt 55%, 88% ja 451% kõrgem. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega oli ESRD-ga patsientide sofosbuviiri AUC<sub>0-inf</sub> 28% kõrgem, kui sofosbuviiri manustati 1 tund enne hemodialüüsi võrreldes 60% tõusuga, kui sofosbuviiri manustati 1 tund pärast hemodialüüsi. GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> oli ESRD-ga patsientidel vähemalt 10 ja 20 korda kõrgem, kui sofosbuviiri manustati vastavalt 1 tund enne või 1 tund pärast hemodialüüsi. GS-331007 eemaldub tõhusalt hemodialüüsiga, ligikaudu 53% ekstraktsiooni määraga. Pärast sofosbuviiri 400 mg ühekordset annust eemaldus 4-tunnise hemodialüüsi käigus ligikaudu 18% manustatud annusest. Raske neerufunktsiooni kahjustusega või ESRD-ga patsientidel ei ole sofosbuviiri ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud.

### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Ledipasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 90 mg ledipasviiri annusega raske (CPT klass C) maksafunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel. Raske maksafunktsiooni kahjustusega ning normaalse maksafunktsiooniga kontrollrühma patsientidel olid ledipasviiri plasma ekspositsioonid (AUC<sub>inf</sub>) sarnased. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga patsientidel näitas, et maksatsirroos ei omanud kliiniliselt olulist toimet ledipasviiri ekspositsioonile.

Sofosbuviiri farmakokineetikat uuriti pärast 7-päevast sofosbuviiri 400 mg annuse manustamist HCV-ga nakatunud, mõõduka ja ägeda maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klass B ja C) patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli sofosbuviiri AUC<sub>0-24</sub> mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 126% ja 143% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> oli vastavalt 18% ja 9% kõrgem. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga patsientidel näitas, et tsirroos ei omanud kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiri ega GS-331007 ekspositsioonile.

### *Kehakaal*

Vastavalt populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile ei olnud kehakaalul märkimisväärset toimet sofosbuviiri ekspositsioonile. Ekspositsioon ledipasviirile väheneb kehakaalu suurenemisel, kuid toimet ei peeta kliiniliselt oluliseks.

### *Lapsed*

Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetikat lastel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### Ledipasviir

Rottidel ja koertel läbiviidud uuringutes, kus ledipasviiri AUC ekspositsioon ületas inimestele soovitatava kliinilise annuse ligikaudu 7-kordselt, toksilisuse sihtorganeid ei tuvastatud.

Ledipasviir ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse uuringud, kromosoomi aberratsiooni testid inimese perifeersete lümfotsüütidega ja *in vivo* roti mikronukleuse uuringud.

Ledipasviir ei olnud kartsinogeenne rasH2 transgeensete hiirte 6-kuulises uuringus ekspositsioonide juures, mis ületasid inimeste oma kuni 26 korda. Kartsinogeensuse uuring rottidel jätkub.

Ledipasviiril puudub kahjulik toime paaritumisele ja fertiilsusele. Pärast inimestele soovitatavatest kliinilistest annustest 6 korda suuremate annuste manustamist emastele rottidele langes kollakehade ning implantatsioonikohtade keskmine arv veidi. Toime puudumise tasandil oli AUC ekspositsioon ledipasviirile isasloomadel ja emasloomadel vastavalt ligikaudu 7 ja 3 korda suurem kui soovitatav kliiniline annus.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud ledipasviiri arengutoksilisuse uuringutes teratogeenset toimet ei täheldatud.

Rottide pre- ja postnataalsetes uuringutes (emasloomadele toksiliste annuste juures) esines järglastel kehakaalu langust ning kehakaalu tõusu kokkupuutel *in utero* (emasloomale annustamise vahendusel) ning imetamise ajal (emapiimaga), kusjuures emaslooma ekspositsioon ravimile oli 4 korda suurem kui inimestele soovitatav kliiniline annus. Emaslooma plasmakontsentratsiooni puhul, mis on sarnane inimeste plasmakontsentratsiooniga soovitatavate kliiniliste annuste korral, toimet järglaste elulemusele, füüsilisele ja käitumuslikule arengule ning reproduktiivsusele ei esinenud.

Imetavatele rottidele manustamisel leiti ledipasviiri imevate rotipoegade plasmas, sest tõenäoliselt eritub ledipasviir piima.

#### Sofosbuviir

Rottidel ja koertel läbiviidud korduvtoksilisuse uuringus põhjustasid suured diastereomeerse segu annused (suhtes 1:1) kõrvaltoimeid maksas (koertel) ja südames (rottidel) ning seedetraktireaktsioone (koertel). Närilistel teostatud uuringutes ei suudetud ekspositsiooni sofosbuviirile tuvastada, tõenäoliselt esteraasi suure aktiivsuse tõttu; sellegipoolest oli ekspositsioon peamisele metaboliidile GS-331007 kõrvaltoimeid tekitava annuse juures 16 korda (rottidel) ja 71 korda (koertel) suurem kui kliiniline ekspositsioon sofosbuviiri 400 mg annuse juures. Kroonilise toksilisuse uuringutes, kus ekspositsioonitase oli 5 korda (rottidel) ja 16 korda (koertel) kõrgem kui kliiniline ekspositsioon, maksa ega südame leide ei tuvastatud. 2 aastat kestvates kartsinogeensuse uuringutes, kus ekspositsioonitase oli 17 korda (hiirtel) ja 9 korda (rottidel) kõrgem kui kliiniline ekspositsioon, maksa ega südame leide ei tuvastatud.

Sofosbuviir ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse uuringud, kromosoomi aberratsiooni testid inimese perifeersete lümfotsüütidega ja *in vivo* hiire mikronukleuse uuringud.

Hiirtel ja rottidel läbiviidud kartsinogeensuse uuringud ei viidanud sofosbuviiri võimalikule kartsinogeensusele manustatuna annustes kuni 600 mg/kg/ööpäevas hiirtel ja 750 mg/kg/ööpäevas rottidel. Neis uuringutes oli ekspositsioonitase GS-331007-le kuni 17 korda (hiirtel) ja 9 korda (rottidel) kõrgem kui kliiniline ekspositsioon sofosbuviiri 400 mg annuse juures.

Sofosbuviir ei omanud mingisugust toimet embrüo/loote elujõulisusele ega fertiilsusele rottidel ning rottidel ja küülikutel läbiviidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud teratogeenset toimet. Rottidel ei avaldanud sofosbuviir kahjulikku toimet järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega

arengule. Küülikutel teostatud uuringutes oli ekspositsioon sofosbuviirile 6 korda kõrgem kui eeldatav kliiniline ekspositsioon. Rottidel teostatud uuringutes ei olnud võimalik ekspositsiooni kindlaks määrata, kuid peamisel inimese metaboliidil tuginevad ekspositsioonimäärad olid ligikaudu 5 korda kõrgemad kui kliiniline ekspositsioon sofosbuviiri 400 mg annuse juures.

Sofosbuviirist saadud ained läbisid tiinete rottide platsenta ning eritusid imetavate rottide piima.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

kopovidoon

laktoosmonohüdraat

mikrokristalliline tselluloos

naatriumkroskarmelloos

kolloidne veevaba ränidioksiid

magneesiumstearaat

#### Tableti õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol

titaandioksiid

makrogool 3350

talk

päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Harvoni tabletid tarnitakse suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites, millel on polüpropüleenist lastekindel kork ja mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti, silikageelist kuivatusainet ja polüesterspiraali.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: väliskarbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga ja väliskarbid, mis sisaldavad 84 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 28 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. november 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riski juhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Et hinnata Harvoni kasutamise seotud hepatotsellulaarse kartsinoomi retsidiveerumist, viib müügiloa hoidja läbi prospektiivse ohutusuuringu ja esitab uuringutulemused, kasutades andmeid, mis on saadud selgesti määratletud patsiendirühma kohordist, põhinedes kokkulepitud protokollil. Lõplik uuringuraport esitatakse:	2021. aasta II kvartaliks

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ledipasviir/sofosbuviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg ledipasviiri ja 400 mg sofosbuviiri.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki (E110). Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 (3 pudelit, igas 28) õhukese polümeerkattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/958/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/14/958/002 84 (3 pudelit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Harvoni [Ainult välispakendil]

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid ledipasviir/sofosbuviir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Harvoni ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Harvoni võtmist
3. Kuidas Harvoni võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Harvoni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Harvoni ja milleks seda kasutatakse

Harvoni on ravim, mis sisaldab ühes tablettis toimeaineid ledipasviir ja sofosbuviir. Seda kasutatakse kroonilise (pikaajalise) C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

C-hepatiit on maksa viirusinfektsioon. Ravimis sisalduvad toimeained toimivad koos, blokeerides kaht erinevat viiruse kasvamiseks ja paljunemiseks vajalikku valku, eemaldades seega infektsiooni organismist lõplikult.

Harvoni võetakse mõnikord koos teise ravimi, ribaviriiniga.

On väga oluline, et te loete enne Harvoni võtma hakkamist ka teiste koosmanustatavate ravimite pakendi infolehte. Kui teil on oma ravimite kohta küsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.

#### 2. Mida on vaja teada enne Harvoni võtmist

##### Ärge võtke Harvoni

- **kui olete** ledipasviiri, sofosbuviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes **allergiline**.

→ Sel juhul **ärge võtke Harvoni ja teavitage viivitamatult oma arsti.**

- **Kui te võtate hetkel ükskõik millist järgmistest ravimitest:**
  - **rifampitsiin ja rifabutiin** (antibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi ravis);
  - **naistepuna** (*Hypericum perforatum* – taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ravis);
  - **karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin** (ravimid, mida kasutatakse epilepsia ravis ja krambihooegade ennetamiseks);
  - **rosuvastatiin** (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme ravis).

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie arst teab, kui teil on ükskõik milline järgmistest seisunditest. Nendega arvestatakse enne Harvoniravi alustamist.

- **Teised probleemid maksaga** (lisaks C-hepatiidile), nt:
  - **kui te ootate maksasiirdamist;**
  - **kui teil on** praegu või on varem olnud **B-hepatiidi** viirusinfektsioon, sest teie arst soovib teid sel juhul hoolikamalt jälgida;
- **neeruprobleemid**, sest Harvoni toimet raskete neeruprobleemidega patsientidele ei ole veel lõplikult välja selgitatud;
- **jätkuv HIV-infektsiooni vastane ravi**, kuna teie arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.

Enne Harvoni võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- võtate praegu või olete viimase paari kuu jooksul võtnud ravimit amiodaroon südame rütmihäirete raviks (kui olete seda ravimit juba võtnud, võib teie arst kaaluda alternatiivseid ravimeid).

**Teavitage oma arsti kohe**, kui võtate ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- raskendatud hingamine
- peapööritus
- südamepekslemine
- minestamine

### Vereanalüüsid

Teie arst võtab teilt enne ja pärast Harvoniga ravi ning selle ajal vereproovi. See on vajalik, et

- teie arst saaks välja selgitada, kas te peate Harvoni võtma ja kui kaua;
- teie arst saaks kinnitada ravi toimimist ja et olete C-hepatiidi viirusest vabanenud.

### Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ega noorukitele. Harvoni kasutamist lastel ja noorukitel ei ole veel uuritud.

### Muud ravimid ja Harvoni

**Teatage oma arstile või apteekrile**, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid või taimseid preparaate.

Varfariin ja K-vitamiini antagonistide hulka kuuluvad teised sarnased ravimid, mida kasutatakse trombivastaseks raviks (vere vedeldamiseks). Teie arstil võib olla vajalik suurendada vereproovide tegemise sagedust, et kontrollida teie verehüübimist.

Kui te ei ole kindel mis tahes teise ravimi võtmise suhtes, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Mõnesid ravimeid ei tohi koos Harvoniga võtta.**

- **Ärge võtke ühtegi teist ravimit, mis sisaldab sofosbuviri, ühte Harvoni toimeainetest.**

- **Ärge võtke koos Harvoniga ühtegi nimetatud ravimitest:**
  - **rifapentiin** (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi ravis);
  - **okskarbasepiin** (ravim, mida kasutatakse epilepsia ravis ja krampihoogude ennetamiseks);
  - **simepreviir** (ravim, mida kasutatakse C-hepatiidi infektsiooni ravis);
  - **tipranaviir** (kasutatakse HIV-infektsiooni ravis).

Harvoni võtmine nende ravimitega võib pärssida Harvoni toimet või süvendada ravimite mis tahes kõrvaltoimeid.

**Rääkige oma arstile või apteekrile**, kui te võtate ükskõik millist allnimetatud ravimitest:

- **amiodaroon** (südame rütmihäirete ravim);
- **tenofoviirdisoproksiilfumaraat** või ükskõik milline tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldav ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni ravis;
- **digoksiin**, mida kasutatakse südamehäirete ravis;
- **dabigatraan**, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
- **statiinid**, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme ravis.

Harvoni võtmine ükskõik milliseiga nimetatud ravimitega võib takistada teie ravimite korralikku toimimist või süvendada mis tahes kõrvaltoimeid. Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust.

- **Pidage nõu arsti või apteekriga**, kui te võtate ravimeid, mida kasutatakse **maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu ravis**. Nende hulka kuuluvad:
  - antatsiidid (nt alumiinium-/magneesiumhüdrosiid või kaltsiumkarbonaat). Neid tuleb võtta vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Harvoni;
  - prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool ja esomeprasool). Neid tuleb võtta Harvoniga samal ajal. Ärge võtke prootonpumba inhibiitoreid enne Harvoni. Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust;
  - H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid (nt famotidiin, tsimetidiin, nizatidiin või ranitidiin). Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust.

Need ravimid võivad langetada ledipasviiri sisaldust teie veres. Kui te võtate ühte neist ravimitega, määrab teie arst teile erineva ravimi maohaavandite, kõrvetiste või happe tagasivoolu raviks või annab nõu, kuidas ja millal seda ravimit võtta.

### **Rasedus ja rasestumisvastased vahendid**

Harvoni toime raseduse ajal ei ole teada. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Harvoni võtmisel koos ribaviriiniga tuleb rasedust vältida. Ribaviriin võib teie sündimata lapsele tõsiselt kahju tekitada. Seetõttu te peate koos oma partneriga, juhul kui eksisteerib ka väikseim rasestumise võimalus, olema seksuaalvahekorra ajal väga ettevaatlikud.

- Te peate, või teie partner peab, koos ribaviriiniga antava Harvoniravi ajal ja mõnda aega pärast seda kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. On väga oluline, et te loete eriti hoolikalt ribaviriini pakendi infolehe lõiku „Rasedus”. Pidage nõu oma arstiga ja paluge soovitada teile sobivat rasestumisvastast vahendit.
- Kui teie või teie partner Harvoni- ja ribaviriinravi ajal või sellele järgnevatel kuudel jooksul rasestub, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

### **Imetamine**

**Ärge toitke rinnaga Harvoniga ravi ajal.** Ei ole teada, kas Harvoni toimeained, ledipasviir või sofosbuviir, erituvad inimese rinnapiima või ei.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui teil tekib pärast ravimi võtmist väsimustunne.

### **Harvoni sisaldab laktoosi**

- **Teatage oma arstile, kui te ei talu laktoosi või teisi suhkruid.** Harvoni sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui teil on laktoositalumatus või kui teile on öeldud, et teil on teatud suhkrute talumatus, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **Harvoni sisaldab päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki (E110)**

- Enne selle ravimi kasutamist **teatage oma arstile, kui te olete** päikeseloojangukollase FCF alumiiniumlaki, mida nimetatakse ka „E110“-ks, suhtes **allergiline**.

## **3. Kuidas Harvonit võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Soovitav annus**

Soovitav annus on **üks tablett üks kord ööpäevas**. Teie arst ütleb teile, mitu nädalat te peate Harvonit võtma.

Neelake tablett tervelt alla koos toiduga või ilma. Ärge tabletti närige, purustage ega poolitage, kuna see on väga kibeda maitsega. Kui teil on probleeme tablettide neelamisega, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Kui te võtate antatsiidi**, võtke seda vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Harvonit.

**Kui te võtate prootonpumba inhibiitorit**, võtke seda Harvoniga samal ajal. Ärge võtke seda enne Harvonit.

**Kui te oksendate pärast Harvoni võtmist**, võib see mõjutada Harvoni kogust teie veres. See võib pärssida Harvoni toimet.

- Kui te oksendate **vähem kui 5 tundi pärast** Harvoni võtmist, võtke veel üks tablett.
- Kui te oksendate **rohkem kui 5 tundi pärast** Harvoni võtmist, ei ole vaja tabletti võtta enne, kui järgmise plaanilise annuse ajal.

### **Kui te võtate Harvonit rohkem kui ette nähtud**

Kui juhuslikult võtate soovitatavast annusest rohkem, võtke ühendust oma arstiga või pöörduge abi saamiseks kohe lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tabletipudel kaasa, nii saate hõlpsalt kirjeldada, mida te olete võtnud.

### **Kui te unustate Harvonit võtta**

On oluline, et te ei jäta selle ravimi annust vahele.

Kui teil jääb annus vahele, tehke kindlaks, kui palju aega on möödunud viimasest Harvoni võtmisest:

- **kui te märkate seda 18 tunni jooksul** ajast, mil te tavaliselt Harvonit võtate, peate võtma tableti esimesel võimalusel. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **kui möödunud on 18 tundi või rohkem** ajast, mil te tavaliselt Harvonit võtate, oodake ning võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust väikeste vahedega).

### **Ärge lõpetage Harvoni võtmist**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud. Ravikuuri lõpuni tegemine on väga oluline, sest seega annate ravimitele parima võimaluse C-hepatiidi viirusinfektsiooni väljaravimiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid. Kui te võtate Harvonit, võib teil tekkida üks või enam alltoodud kõrvaltoimetest.

##### **Väga sagedased kõrvaltoimed**

(võivad esineda enam kui ühel inimesel 10st)

- peavalu
- väsimustunne

##### **Sagedased kõrvaltoimed**

(võivad esineda kuni ühel inimesel 10st)

- lööve

##### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

**Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga.** Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas Harvonit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

#### 6. Pakendi sisu ja muu teave

##### **Mida Harvoni sisaldab**

- **Toimeained on** ledipasviir ja sofosbuviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg ledipasviiri ja 400 mg sofosbuviiri.

- **Teised koostisosad on**

*Tableti sisu:*

kopovidoon, laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

*Õhuke polümeerikate:*

polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool 3350, talk, päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110).

##### **Kuidas Harvoni välja näeb ja pakendi sisu**

Õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid rombikujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „7985”. Tablett on 19 mm pikk ja 10 mm lai.

Igasse pudelisse on kaasa pandud silikageelist kuivatusaine, mis tuleb jätta pudelisse, kuna see aitab kaitsta tablette. Silikageelist kuivatusaine on eraldi kotikeses või padrunis, mida ei tohi alla neelata.



Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- väliskarbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga
- väliskarbid, mis sisaldavad 3 pudelit 28 (84) õhukese polümeerikattega tabletiga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Ühendkuningriik

### **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Danmark**

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

### **Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825999

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.