

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Harvoni 45 mg/200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg ledipasviiria ja 400 mg sofosbuviriia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 157 mg laktoosia (monohydraattina) ja 47 mikrogrammaa paraoranssia.

Harvoni 45 mg/200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg ledipasviiria ja 200 mg sofosbuviriia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 78 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oranssi, vinoneliönmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 19 mm x 10 mm, toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "7985".

Harvoni 45 mg/200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 14 mm x 7 mm, toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "HRV".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Harvoni on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C -infektion (CHC) hoitoon aikuisille ja vähintään 3-vuotiaille pediatriisille potilaille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Hepatiitti C -viruksen (HCV) genotyyppikohtaisen aktiivisuuden osalta ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Harvoni-hoito on aloitettava ja toteutettava CHC:tä sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annustus

Suosittelun Harvoni-annos aikuisille on 90 mg/400 mg kerran päivässä ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2).

Suosittelun Harvoni-annos vähintään 3-vuotiaille pediatrialle potilaille perustuu painoon (katso tarkemmat tiedot taulukosta 2), ja se voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2).

Harvoni-valmistetta on saatavilla rakeina kroonisen HCV-infektion hoitoon vähintään 3-vuotiaille pediatrialle potilaille, joiden on vaikea niellä kalvopäällysteisiä tabletteja. Katso lisätietoja Harvoni 33,75 mg/150 mg rakeiden tai 45 mg/200 mg rakeiden valmisteyhteenvetosta.

Taulukko 1: Harvoni-hoidon suositeltu kesto ja samanaikaisesti annettavan ribaviriinin käyttösuositukset tietyissä alaryhmissä

Potilasryhmä (sisältää potilaat, joilla on samanaikainen HIV-infektio)	Hoito ja kesto
<i>Aikuiset ja vähintään 3-vuotiaat pediatriiset potilaat^a, joilla on genotyypin 1, 4, 5 tai 6 CHC</i>	
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	Harvoni 12 viikon ajan. - 8 viikon Harvoni-hoitoa voidaan harkita aiemmin hoitamattomille potilaille, joilla on genotyypin 1 infektio (ks. kohta 5.1, ION-3-tutkimus).
Potilaat, joilla on kompensoitunut kirroosi	Harvoni + ribaviriini ^{b,c} 12 viikon ajan tai Harvoni (ilman ribaviriinia) 24 viikon ajan. - 12 viikon Harvoni-hoitoa (ilman ribaviriinia) voidaan harkita potilaille, joilla katsotaan olevan pieni sairauden kliinisen etenemisen riski ja joilla on jäljellä muita uusintahoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.4).
Potilaat, jotka ovat saaneet maksansiirron ja joilla ei ole kirroosia tai joilla on kompensoitunut kirroosi	Harvoni + ribaviriini ^{b,c} 12 viikon ajan (ks. kohta 5.1). - 12 viikon Harvoni-hoitoa (ilman ribaviriinia) (potilailla, joilla ei ole kirroosia) tai 24 viikon Harvoni-hoitoa (kirroosipotilailla) voidaan harkita potilaille, joille ribaviriini ei sovi tai jotka eivät siedä sitä.
Potilaat, joilla on dekompensoitunut kirroosi, riippumatta siitä, ovatko he saaneet maksansiirron	Harvoni + ribaviriini ^d 12 viikon ajan (ks. kohta 5.1). - 24 viikon Harvoni-hoitoa (ilman ribaviriinia) voidaan harkita potilaille, joille ribaviriini ei sovi tai jotka eivät siedä sitä.
<i>Aikuiset ja vähintään 3-vuotiaat pediatriiset potilaat^a, joilla on genotyypin 3 CHC</i>	
Potilaat, joilla on kompensoitunut kirroosi ja/tai joiden hoito on aiemmin epäonnistunut	Harvoni + ribaviriini ^b 24 viikon ajan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

a Katso vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden painoon perustuvat Harvoni-valmisteen annossuositukset taulukosta 2.

b Aikuiset: ribaviriinia painon mukaan (< 75 kg = 1 000 mg ja ≥ 75 kg = 1 200 mg) suun kautta annettuna, kahteen annokseen jaettuna ruuan kanssa.

c Pediatriiset potilaat: ribaviriinin annossuositukset ovat alla olevassa taulukossa 4.

d Ribaviriinin annostusohjeet aikuisille potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi, ovat alla olevassa taulukossa 3.

Taulukko 2: Vähintään 3-vuotiaiden Harvoni-valmistetta tabletteina käyttävien pediatristen potilaiden annossuosituks^{*}

Ruumiinpaino (kg)	Harvoni-annos tabletteina	Päivittäinen ledipasviiri/sofosbuviiri-annos
≥ 35	yksi 90 mg/400 mg tabletti kerran vuorokaudessa tai kaksi 45 mg/200 mg tabletti kerran vuorokaudessa	90 mg/400 mg/vrk
17 – < 35	yksi 45 mg/200 mg tabletti kerran vuorokaudessa	45 mg/200 mg/vrk

* Harvoni-valmistetta on saatavilla myös rakeina CHC:tä sairastavien vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.1). Tabletteja ei suositella potilaille, joiden paino on < 17 kg. Katso lisätietoja Harvoni 33,75 mg/150 mg rakeiden tai 45 mg/200 mg rakeiden valmisteyhteenvedosta.

Taulukko 3: Ribaviriinin annostusohjeet, kun se annetaan Harvoni-valmisteen kanssa aikuisille potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi

Potilas	Ribaviriiniannos*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) -luokan B kirroosi ennen maksansiirtoa	1 000 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on < 75 kg, ja 1 200 mg potilaille, joiden paino on ≥ 75 kg
CPT-luokan C kirroosi ennen maksansiirtoa CPT-luokan B tai C kirroosi, maksansiirron saanut	Aloitussuositus on 600 mg. Jos aloitussuositus on hyvin siedetty, annos voidaan suurentaa korkeintaan 1 000–1 200 mg:aan vuorokaudessa (1 000 mg:aan potilailla, joiden paino on < 75 kg, ja 1 200 mg:aan potilailla, joiden paino on ≥ 75 kg). Jos aloitussuositus ei ole hyvin siedetty, annosta on pienennettävä kliinisen tarpeen mukaan hemoglobiiniarvojen perusteella.

* Jos normaalisoidumpaa ribaviriiniannosta (painon ja munuaisten toiminnan mukaan) ei voida saavuttaa siedettävyyden vuoksi, on harkittava 24 viikon hoitoa Harvoni-valmistella ja ribaviriinilla relapsiriskin minimoimiseksi.

Kun aikuisille annetaan ribaviriinia Harvoni-valmisteen lisäksi, lue myös ribaviriinin valmisteyhteenveto.

Vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille suositellaan seuraavaa ribaviriiniannosta, kun ribaviriinin päivittäinen annos on jaettu kahteen annokseen ja ribaviriini annetaan ruuan kanssa:

Taulukko 4: Ribaviriinin annostusohjeet, kun se annetaan Harvoni-valmisteen kanssa vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille

Ruumiinpaino kg	Ribaviriiniannos*
< 47	15 mg/kg/vrk
47–49	600 mg/vrk
50–65	800 mg/vrk
66–74	1 000 mg/vrk
> tai = 75	1 200 mg/vrk

* Ribaviriinin vuorokausiannos perustuu painoon ja annetaan suun kautta kahteen annokseen jaettuna ruuan kanssa.

Ribaviriiniannoksen muuttaminen aikuisilla, joilla annos on 1 000–1 200 mg vuorokaudessa

Jos Harvoni-valmistetta käytetään yhdistelmänä ribaviriinin kanssa ja potilaalla ilmenee vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy ribaviriiniin, ribaviriiniannosta on tarvittaessa muutettava tai sen käyttö on lopetettava, kunnes haittavaikutus lieventyy tai sen vaikeusaste pienenee. Taulukossa 5 annetaan annosmuutoksiin ja hoidon lopettamiseen liittyviä ohjeita, jotka perustuvat potilaan hemoglobiinipitoisuuteen ja sydänstatukseen.

Taulukko 5: Ohjeet ribaviriiniannoksen muuttamiseksi, kun sitä annetaan yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa aikuisille

Laboratorioarvot	Pienennä ribaviriiniannos 600 mg:aan/vrk, jos	Lopeta ribaviriinihoito, jos:
Hemoglobiiniarvo potilailla, joilla ei ole sydänsairautta	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobiiniarvo potilailla, joilla anamneesissa vakaa sydänsairaus	hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl minkä tahansa neljän viikon hoitojakson aikana	< 12 g/dl huolimatta hoidosta pienennetyllä annoksella 4 viikon ajan

Kun ribaviriinihoito on keskeytetty joko poikkeavien laboratorioarvojen tai kliinisten oireiden vuoksi, ribaviriinihoito voidaan yrittää aloittaa uudelleen 600 mg:n vuorokausiannoksella, minkä jälkeen vuorokausiannos suurennetaan 800 mg:aan. Ei kuitenkaan ole suositeltavaa suurentaa ribaviriiniannosta alun perin määrättyyn annokseen (1 000–1 200 mg vuorokaudessa).

Alle 3-vuotiaat pediatriset potilaat

Harvoni-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Väliin jäänyt annos

Potilaille on kerrottava, että jos he oksentavat 5 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, on otettava ylimääräinen tabletti. Jos he oksentavat yli 5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, ylimääräinen annos ei ole tarpeen (ks. kohta 5.1).

Jos annos jää ottamatta eikä normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 18:aa tuntia, potilasta kehoitetaan ottamaan tabletti mahdollisimman pian ja ottamaan seuraava tabletti normaaliin aikaan. Jos normaalista ajankohdasta on kulunut yli 18 tuntia, potilasta kehoitetaan odottamaan ja ottamaan seuraava annos normaaliin aikaan. Potilasta on kehoitettava olemaan ottamatta kaksinkertaista annosta.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Harvoni-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta.

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai dialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (*end stage renal disease*, ESRD). Harvoni-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Harvoni-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh–Turcotte (CPT) -luokka A, B tai C) (ks. kohta 5.2). Ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen turvallisuus ja teho on vahvistettu potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään tabletti (tabletit) kokonaisena ruuan kanssa tai tyhjään mahaan. Kitkerän maun vuoksi suositellaan, että kalvopäällysteisiä tabletteja ei pureskella tai murskata (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Antaminen yhdessä rosuvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Käyttö voimakkaiden P-gp:n indusoidijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita suoliston P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusoidijia (karbamatsapiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja makikuisma). Yhteiskäyttö vähentää merkittävästi ledipasviirin ja sofosbuviriin pitoisuuksia plasmassa ja voi johtaa Harvoni-valmisteen tehon häviämiseen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harvoni-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden sofosbuviriin sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Genotyyppikohtainen aktiivisuus

Eri HCV-genotyypeille suositellut hoito-ohjelmat, ks. kohta 4.2. Genotyyppikohtainen virologinen ja kliininen aktiivisuus, ks. kohta 5.1.

Kliinisiä tietoja Harvoni-valmisteen käytön tueksi aikuisilla, joilla on genotyypin 3 HCV-infektio, on niukasti (ks. kohta 5.1). 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmähoidon suhteellista tehoa verrattuna 24 viikon sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmähoitoon ei ole tutkittu.

Konservatiivista 24 viikon hoitoa suositellaan kaikille aiemmin hoitoa saaneille genotyypin 3 potilaille sekä aiemmin hoitamattomille genotyypin 3 potilaille, joilla on kirroosi (ks. kohta 4.2). Genotyypin 3 infektiossa Harvoni-valmisteen käyttöä (aina samanaikaisesti ribaviriinin kanssa) tulee harkita vain potilaille, joilla katsotaan olevan suuri sairauden kliinisen etenemisen riski ja joilla ei ole jäljellä muita hoitovaihtoehtoja.

Kliinisiä tietoja Harvoni-valmisteen käytön tueksi aikuisilla, joilla on genotyypin 2 ja 6 HCV-infektio, on niukasti (ks. kohta 5.1).

Vaikea bradykardia ja johtumishäiriö

Vaikeita, hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviriin sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa. Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa HCV-hoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää potilailla, joita hoidetaan Harvoni-valmisteella, vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös niille potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viime kuukauden aikana ja joille on tarkoitus aloittaa Harvoni-hoito.

Kaikkia potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti tai ovat äskettäin käyttäneet amiodaronia, on varoitettava bradykardian ja johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

Käyttö diabetespotilaille

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa virukseen vaikuttavalla lääkeaineella. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niillä diabetespotilailla, joille aloitetaan hoito virukseen vaikuttavalla lääkeaineella, glukoosipitoisuutta on seurattava tarkoin varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava virukseen vaikuttavan lääkehoidon aloittamisesta.

Samanaikainen HCV/HBV (hepatiitti B -virus) -infektio

Virukseen vaikuttavien lääkeaineiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista, ja osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. Samanaikaisesti HBV- ja HCV-infektioita sairastavilla potilailla on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Aikaisemmin hepatiitti C -virukseen vaikuttaville lääkeaineille altistuneiden potilaiden hoito

Suurimmassa osassa tapauksista potilailla, joilla ledipasviiri/sofosbuviiri-hoito epäonnistuu, havaitaan ledipasviiriherkkyyttä merkittävästi alentavien NS5A-resistenttien mutaatioiden valikoitumista (ks. kohta 5.1). Rajalliset tiedot osoittavat, että tällaiset NS5A-mutaatiot eivät palaudu pitkäaikaisseurannassa. Tällä hetkellä ei ole tietoja, jotka osoittavat NS5A-estäjän sisältävän uusintahoidon ohjelman tehon sellaisilla potilailla, joilla ledipasviiri/sofosbuviiri-hoito on epäonnistunut. Vastaavasti tällä hetkellä ei ole tietoja, jotka osoittavat NS3/4A-proteaasinestäjän tehon potilailla, joilla NS3/4A-proteaasinestäjän sisältävä hoito on aiemmin epäonnistunut. Nämä potilaat saattavat siten olla HCV-infektion hoidossa riippuvaisia muihin ryhmiin kuuluvista lääkevalmisteista. Näin ollen pitempää hoitoaikaa tulee harkita potilaille, joiden jäljellä olevat uusintahoitovaihtoehdot ovat epävarmat.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Harvoni-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Kun Harvoni-valmistetta käytetään yhdessä ribaviiriin kanssa potilailla, joiden kreatiniinin poistuma (CrCl) on < 50 ml/min (ks. kohta 5.2), on tarpeen tutustua myös ribaviiriin valmisteyhteenvetoon.

Aikuiset, jotka sairastavat dekompensoitua kirroosia ja/tai odottavat maksansiirtoa tai ovat saaneet maksansiirron

Ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on genotyyppi 5 ja 6 HCV-infektio ja jotka sairastavat dekompensoitua kirroosia ja/tai odottavat maksansiirtoa tai ovat saaneet maksansiirron. Harvoni-hoitoa on arvioitava sen mukaan, mitkä ovat hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit kullekin yksittäiselle potilaalle.

Käyttö kohtalaisten P-gp:n indusoidijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia suoliston P-gp:n indusoidijia (esim. okskarbatsepiini), saattavat vähentää ledipasviirin ja sofosbuviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä Harvoni-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Käyttö tiettyjen antiretroviraalisten HIV-hoito-ohjelmien kanssa

Harvoni-valmisteen on osoitettu suurentavan tenofoviirialtistusta, etenkin kun sitä käytetään yhdessä sellaisen HIV-hoito-ohjelman kanssa, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilifumaraattia ja jotakin farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia). Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta yhteiskäytössä Harvoni-valmisteen ja farmakokineettisen tehostajan kanssa ei ole varmistettu. Mahdolliset hyödyt ja riskit, jotka liittyvät Harvoni-valmisteen samanaikaiseen antoon yhdessä elvitegraviiria/kobisistaattia/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävien kiinteäannoksisten yhdistelmätablettien tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja tehostetun HIV-proteasainestäjän (esim. atsanaviirin tai darunaviirin) kanssa, on huomioitava etenkin potilailla, joilla on suurentunut munuaisten toimintahäiriön riski. Potilaita, jotka saavat Harvoni-valmistetta samanaikaisesti elvitegraviirin/kobisistaatin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja tehostetun HIV-proteasainestäjän kanssa, on tarkkailtava tenofoviiriin liittyvien haittavaikutusten varalta. Katso munuaisten toiminnan tarkkailuun liittyviä suosituksia tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin tai elvitegraviirin/kobisistaatin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin valmisteyhteenvedoista.

Käyttö HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa

Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa voi suurentaa huomattavasti statiinin pitoisuuksia, mikä lisää myopatian ja rhabdomyolyyysin riskiä (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Harvoni-valmisteen käyttöä alle 3-vuotiaille pediatrisille potilaille ei suositella, koska sen turvallisuutta ja tehoa tässä väestöryhmässä ei ole varmistettu.

Apuaineet

Harvoni sisältää paraoranssia (E110), atsoväriainetta, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Se sisältää myös laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Harvoni sisältää ledipasviiria ja sofosbuviriä, kaikki näitä yksittäisiä vaikuttavia aineita käytettäessä havaitut yhteisvaikutukset voivat esiintyä myös Harvoni-valmistetta käytettäessä.

Harvoni-hoidon mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ledipasviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjä *in vitro* ja se saattaa lisätä näiden kuljettajaproteiinien samanaikaisesti annettujen substraattien imeytymistä suolistosta.

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus Harvoni-hoitoon

Ledipasviiri ja sofosbuviri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n ja BCRP:n substraatteja, kun taas GS-331007 ei ole.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita P-gp:n indusioijia (karbamatsapiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja mäkikuisma), saattavat merkittävästi vähentää ledipasviirin ja sofosbuviriin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen, ja niiden käyttö on siksi vasta-aiheista Harvoni-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia suoliston P-gp:n indusioijia (esim. okskarbatsepiini), saattavat vähentää ledipasviirin ja sofosbuviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä Harvoni-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä P-gp:ta ja/tai BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä ledipasviirin ja sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa lisäämättä GS-331007:n pitoisuutta plasmassa. Harvoni-valmistetta voidaan antaa yhdessä P-gp:n ja/tai BCRP:n estäjien kanssa. Kliinisesti merkittäviä ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, jotka välittyvät CYP450- tai UGT1A1 -entsyymien kautta, ei ole odotettavissa.

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

Koska maksan toiminta voi muuttua Harvoni-hoidon aikana, INR-arvoja on syytä seurata tarkasti.

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus maksassa metaboloituvien lääkkeisiin

Hepatiitti C -viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset virukseen vaikuttavan hoidon aikana saattavat vaikuttaa maksassa metaboloituvien lääkkeiden (esimerkiksi immuunisalpaajien, kuten kalsineuriinin estäjien) farmakokinetiikkaan.

Harvoni-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Taulukossa 6 luetellaan vahvistetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (jossa 90 % luottamusväli [CI] geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon [*geometric least-squares mean*, GLSM] suhteelle oli ennalta määriteltujen vastaavuusrajojen sisällä: "↔", yläpuolella "↑", tai alapuolella "↓"). Kuvatut lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, joissa on tutkittu joko ledipasviiri/sofosbuviiri-valmistetta, tai ledipasviiriä ja sofosbuviiriä yksittäisinä vaikuttavina aineina, tai ne ovat ennustettuja lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa esiintyä ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen käytön yhteydessä. Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 6: Harvoni-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HAPONESTOLÄÄKKEET		
		Ledipasviirin liukoisuus vähenee pH:n noustessa. Mahalaukun pH:ta nostavien lääkevalmisteiden odotetaan pienentävän ledipasviirin pitoisuutta.
Antasidit		
Esim. alumiini- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviiri ↔ GS-331007 (Mahalaukun pH:n nousu)	On suositeltavaa pitää antasidin ja Harvoni-valmisteen antamisen välillä 4 tunnin väli.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>H₂-reseptorin antagonistit</i>		
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos)/ ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) ^c / sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^{c, d} Famotidiini annosteltuna samanaikaisesti Harvoni-valmisteen kanssa ^d Simetidiini ^c Nitsatidiini ^c Ranitidiini ^c	Ledipasviiri ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuviri ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Mahalaukun pH:n nousu)	H ₂ -reseptorin antagonisteja voidaan antaa samanaikaisesti tai porrastettuna Harvoni-valmisteen kanssa annoksina, jotka eivät ylitä kahdesti päivässä otettua famotidiini 40 mg -annostelua vastaavia annoksia.
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos)/ ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) ^c / sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^{c, d} Famotidiini annosteltuna 12 tuntia ennen Harvoni-valmistetta ^d	Ledipasviiri ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuviri ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Mahalaukun pH:n nousu)	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) ^c / sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^c Omepratsoli annosteltuna samanaikaisesti Harvoni-valmisteen kanssa Lansopratsoli ^c Rabepratsoli ^c Pantopratsoli ^c Esomepratsoli ^c	Ledipasviiri ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuviri ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Mahalaukun pH:n nousu)	Protonipumpun estäjää voidaan ottaa omepratsoli 20 mg:aa vastaavina annoksina samanaikaisesti Harvoni-valmisteen kanssa. Protonipumpun estäjiä ei pidä ottaa ennen Harvoni-valmistetta.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Amiodaroni	Vaikutusta amiodaronin, sofosbuviriin ja ledipasviiriin pitoisuuksiin ei tunneta.	Amiodaronin samanaikainen antaminen sofosbuviriä sisältävän hoidon kanssa saattaa aiheuttaa vakavan oireisen bradykardian. Käytettävä vain, jos vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tiivistä seurantaa suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan Harvoni-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
Digoksiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Digoksiini ↔ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n esto)	Harvoni-valmisteen samanaikainen antaminen digoksiinin kanssa saattaa lisätä digoksiinin pitoisuutta. Annettaessa digoksiinia yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa on noudatettava varovaisuutta ja digoksiinin terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Dabigatraanieteksiläti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Dabigatraani ↔ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n esto)	Kliininen tarkkailu, verenvuodon ja anemian merkkien valvonta, on suositeltavaa, kun dabigatraanieteksilätiä annetaan yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa. Koagulaatiotestillä voidaan tunnistaa potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski suurentuneen dabigatraanialtistuksen vuoksi.
K-vitamiinin antagonistit	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinien antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta muuttuu Harvoni-hoidon aikana.
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Karbamatsepiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (ei saatavilla) GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (ei saatavilla) (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista karbamatsepiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Okskarbatsepiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen samanaikaisen annon okskarbatsepiinin kanssa odotetaan laskevan ledipasviirin ja sofosbuvirin pitoisuutta, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
ANTIMYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) ^d	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> Rifampisiini ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Havaittu:</i> Ledipasviiri ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/ sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^d	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> Rifampisiini ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (P-gp:n induktio)	
Rifabutiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (ei saatavilla) GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (ei saatavilla) (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifabutiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Rifapentiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen samanaikaisen annon rifapentiinin kanssa odotetaan laskevan ledipasviirin ja sofosbuvirin pitoisuutta, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami (2,5 mg:n kerta-annos) / ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos)	<i>Havaittu:</i> Midatsolaami ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (CYP3A:n esto)	Harvoni- tai midatsolaamiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa)	Midatsolaami ↔ C _{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (CYP3A:n induktio)	
	<i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007	
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYIMIN ESTÄJÄT		
Efavirentsi/ emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^c / sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^{c,d}	Efavirentsi ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtrisitabiini ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofoviiri ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasviiri ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuviri ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C _{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Harvoni- tai efavirentsi-/ emtrisitabiini-/ tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Emtrisitabiini/ rilpiviriini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200 mg/ 25 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^c / sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Emtrisitabiini ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpiviriini ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofoviiri ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasviiri ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuviri ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Harvoni- tai emtrisitabiini-/ rilpiviriini-/ tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Abakaviiri/ lamivudiini (600 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^{c/} sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Abakaviiri ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudiini ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasviiri ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuviri ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Harvoni- tai abakaviiri-/lamivudiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: HIV-PROTEAASINESTÄJÄT</i>		
Atatsanaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (300 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^{c/} sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^{c,d}	Atatsanaviiri ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasviiri ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuviri ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Harvoni- tai (ritonaviirilla tehostetun) atatsanaviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Tietoja yhdistelmästä tenofoviiri/emtrisitabiini + atatsanaviiri/ritonaviiri on annettu seuraavassa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Atatsanaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (300 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa)^c/ sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa)^{c, d} Annosteltu samanaikaisesti^f	Atatsanaviiri ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonaviiri ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtrisitabiini ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofoviiri ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasviiri ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuviri ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa suurensi tenofoviirin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta käytettäessä Harvoni-valmistetta ja jotakin farmakokineettistä tehostajaa (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) ei ole varmistettu. Yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava tiiviisti, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohta 4.4). Myös atatsanaviiripitoisuudet suurentuvat, mikä aiheuttaa bilirubiinitason nousun/keltaisuuden riskin. Tämä riski on vielä suurempi, jos ribaviriinia käytetään osana HCV-hoitoa.
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa)^d	Darunaviiri ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasviiri ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Harvoni- tai (ritonaviirilla tehostetun) darunaviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Tietoja yhdistelmästä tenofoviiri/emtrisitabiini + darunaviiri/ritonaviiri on annettu seuraavassa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa)/ sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa)	Darunaviiri ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuviri ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa)^c/ sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa)^{c, d} Annosteltu samanaikaisesti^f	Darunaviiri ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonaviiri ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtrisitabiini ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofoviiri ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasviiri ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuviri ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa käytetyn darunaviirin/ritonaviirin kanssa suurensi tenofoviirin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta käytettäessä Harvoni-valmistetta ja jotakin farmakokineettistä tehostajaa (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) ei ole varmistettu. Yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava tiiviisti, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Lopinaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Lopinaviiri ↑ Ritonaviiri ↔ Emtrisitabiini ↑ Tenofoviiri ↑ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007	Harvoni-valmisteen antamisen yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa käytetyn lopinaviirin/ritonaviirin kanssa odotetaan suurentavan tenofoviirin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta käytettäessä Harvoni-valmistetta ja jotakin farmakokineettistä tehostajaa (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) ei ole varmistettu. Yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava tiiviisti, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohta 4.4).
Tipranaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen samanaikaisen annon (ritonaviirilla tehostetun) tipranaviirin kanssa odotetaan laskevan ledipasviirin pitoisuutta, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: INTEGRAASINESTÄJÄT		
Raltegraviiri (400 mg kahdesti vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Raltegraviiri ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasviiri ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Harvoni- tai raltegraviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Raltegraviiri (400 mg kahdesti vuorokaudessa)/ sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Raltegraviiri ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuviri ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Elvitegraviiri/ kobisistaatti/ emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^c / sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^c	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Emtrisitabiini ↑ Tenofoviiri <i>Havaittu:</i> Elvitegraviiri ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobisistaatti ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasviiri ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuviri ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Annettaessa yhdessä elvitegraviirin/ kobisistaatin/ emtrisitabiinin/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa Harvoni-valmisteen odotetaan suurentavan tenofoviirin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta käytettäessä Harvoni-valmistetta ja jotakin farmakokineettistä tehostajaa (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) ei ole varmistettu. Yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava tiiviisti, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohta 4.4).
Dolutegraviiri	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Dolutegraviiri ↔ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
KASVIROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.3).
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Rosuvastatiini ⁸	↑ Rosuvastatiini (Lääkkeiden kuljettajaproteiinien OATP ja BCRP esto)	Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa huomattavasti rosuvastatiinin pitoisuuksia (monikertainen AUC:n nousu), mikä liitetään suurentuneeseen myopatian, mukaan lukien rhabdomyolyyisin, riskiin. Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä rosuvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Pravastatiini ^g	↑ Pravastatiini	Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä pravastatiinin kanssa voi suurentaa huomattavasti pravastatiinin pitoisuuksia, mikä liitetään suurentuneeseen myopatian riskiin. Näiden potilaiden kliininen ja biokemiallinen tarkkailu on suositeltavaa ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).
Muut statiinit	<i>Odotettavissa:</i> ↑ Statiinit	Yhteisvaikutuksia muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa ei voida sulkea pois. Annettaessa yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa statiinien annoksen pienentämistä on harkittava ja statiinien haittavaikutuksia on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).
NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET		
Metadoni	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Ledipasviiri	Harvoni- tai metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Metadoni (Metadoni-ylläpitohoito [30-130 mg/vrk])/ sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^d	R-metadoni ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadoni ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuviri ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini ^g	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Ledipasviiri ↔ Siklosporiini	Harvoni- tai siklosporiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tämän jälkeen huolellinen seuranta ja mahdollisesti siklosporiiniannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Siklosporiini (600 mg:n kerta-annos)/sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^h	Siklosporiini ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuviri ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Takrolimuusi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Ledipasviri	Harvoni- tai takrolimuusiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tämän jälkeen huolellinen seuranta ja mahdollisesti takrolimuusiannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen.
Takrolimuusi (5 mg:n kerta-annos)/sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^h	Takrolimuusi ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuviri ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Norgestimaatti/etinyliestradioli (norgestimaatti 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/etinyliestradioli 0,025 mg)/ledipasviri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Norelgestromiini ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestreeli ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinyliestradioli ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Norgestimaatti/ etinyyliestradioli (norgestimaatti 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyyliestradioli 0,025 mg)/ sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Norelgestromiini ↔ C_{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestreeli ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinyyliestradioli ↔ C_{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

- a Farmakokineettisten parametrien keskimääräinen suhde (90 % CI) lääkevalmisteilla, joita annettiin samanaikaisesti pelkästään yhden tutkimuslääkkeen kanssa tai yhdistettynä kummankin tutkimuslääkkeen kanssa. Ei vaikutusta = 1,00.
- b Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.
- c Annettu Harvoni-valmisteena.
- d Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70-143 %.
- e Nämä lääkevalmisteet kuuluvat sellaiseen ryhmään, jossa samanlaisia yhteisvaikutuksia voitiin ennustaa.
- f Atatsanaviirin/ritonaviirin + emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin tai darunaviirin/ritonaviirin + emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja Harvoni-valmisteen porrastettu anto (12 tunnin välein) tuotti samanlaisia tuloksia.
- g Tässä tutkimuksessa oli mukana myös kaksi muuta suoraan vaikuttavaa viruslääkettä.
- h Bioekvivalenssi-/vastaavuusraja 80-125 %.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kun Harvoni-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, naispotilaiden samoin kuin miespotilaiden naispartnerien tulee äärimmäisen tarkasti välttää raskaaksi tulemistä. Ribaviriinilla on osoitettu olevan merkittävä, epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttava vaikutus kaikissa eläinlajeissa, joita on altistettu ribaviriinille. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tai heidän miespartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen, kuten ribaviriinin valmisteyhteenvedossa suositellaan. Katso lisätietoja ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) ledipasviirin, sofosbuviriin tai Harvoni-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Rotilla ja kaneilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia sikiön kehitykseen ledipasviiria tai sofosbuviriä käytettäessä. Ei ole kuitenkaan ollut mahdollista täysin arvioida sofosbuviriin altistusmarginaalia rotilla verrattuna altistukseen ihmisillä käytettäessä suositeltua kliinistä annosta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Harvoni-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ledipasviiri tai sofosbuviiri ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet ledipasviirin sekä sofosbuviirin metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi Harvoni-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja Harvoni-valmisteen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu ledipasviirin tai sofosbuviirin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Jos ribaviriinia käytetään yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa, vasta-aiheet koskien ribaviriinin käyttöä raskauden ja imetyksen aikana ovat voimassa (katso myös ribaviriinin valmisteyhtenveto).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Harvoni-valmisteella (käytettynä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa) ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että väsymys on ledipasviiri/sofosbuviiri-hoitoa saavilla potilailla yleisempää kuin lumelääkettä saavilla potilailla.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto aikuisilla

Harvoni-valmisteen turvallisuusarviointi perustui pääasiassa faasin 3 kliinisistä tutkimuksista saatuihin yhdistettyihin tietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui 1 952 potilasta, jotka saivat Harvoni-valmistetta 8, 12 tai 24 viikon ajan (mukaan lukien 872 potilasta, jotka saivat Harvoni-valmistetta yhdessä ribaviriinin kanssa). Tutkimuksissa ei käytetty vertailuvalmistetta.

Hoidon haittavaikutusten vuoksi pysyvästi keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 0 %, < 1 % ja 1 % ledipasviiri/sofosbuviiri-valmistetta 8, 12 ja 24 viikon ajan saaneilla potilailla ja < 1 %, 0 % ja 2 % ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini -yhdistelmähoitoa 8, 12 ja 24 viikon ajan saaneilla potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa väsymys ja päänsärky olivat ledipasviiri/sofosbuviiri-hoitoa saaneilla potilailla yleisempiä kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Kun ledipasviiri/sofosbuviiri-valmistetta tutkittiin ribaviriinin kanssa, ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini -yhdistelmähoidon yleisimmät haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia ribaviriinin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä odotettujen haittavaikutusten esiintymistiheys tai vaikeusaste noussut.

Luettelo haittatapahtumista

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu käytettäessä Harvoni-valmistetta (taulukko 7).

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 7: Haittavaikutukset, jotka on havaittu Harvoni-hoidon yhteydessä

Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleinen	päänsärky
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleinen	ihottuma
<i>Tuntematon</i>	<i>angioedeema</i>
<i>Yleisoireet:</i>	
Hyvin yleinen	väsymys

Aikuiset, jotka sairastavat dekompensoitua kirroosia ja/tai odottavat maksansiirtoa tai ovat saaneet maksansiirron

Ribaviriinin kanssa samanaikaisesti 12 tai 24 viikon ajan annetun ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen turvallisuusprofiilia arvioitiin kahdessa avoimessa tutkimuksessa (SOLAR-1 ja SOLAR-2) aikuisilla, joilla on dekompensoitunut maksasairaus ja/tai jotka ovat saaneet maksansiirron. Uusia haittavaikutuksia ei havaittu potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi ja/tai jotka olivat saaneet maksansiirron ja jotka saivat ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini -yhdistelmähoitoa. Vaikka haittavaikutuksia, mukaan lukien vakavia haittavaikutuksia, ilmeni useammin tässä tutkimuksessa verrattuna tutkimuksiin, joista oli suljettu pois dekompensoituneet potilaat ja/tai potilaat, jotka olivat saaneet maksansiirron, havaitut haittavaikutukset olivat sellaisia, joita odotetaan pitkälle edenneen maksasairauden ja/tai elinsiirron kliinisinä seurauksina tai ne olivat yhdenmukaisia ribaviriinin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. tämän tutkimuksen yksityiskohdat kohdasta 5.1).

39 %:lla ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini -yhdistelmällä hoidetuista potilaista hemoglobiini laski hoidon aikana arvoon < 10 g/dl ja 13 %:lla arvoon < 8,5 g/dl. Ribaviriinihoito lopetettiin 15 %:lla potilaista.

7 %:lla maksansiirron saaneista immuunisalpaajalääkitystä muutettiin.

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt

Avoimessa tutkimuksessa (tutkimus 0154) ledipasviiri/sofosbuviiri-hoitoa annettiin 12 viikon ajan 18 potilaalle, joilla oli genotyyppi 1 krooninen hepatiitti C ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Tässä niukassa kliinisissä turvallisuustietoja koskevassa aineistossa haittatapahtumien esiintyvyys ei ollut selvästi suurempi verrattuna siihen, mitä on odotettavissa potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Harvoni-valmisteen turvallisuutta on arvioitu 12 viikon pituisessa ei-kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 95 potilasta, joilla on dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (tutkimus 4063). Tässä tutkimuksessa altistus sofosbuviirin metaboliitille GS-331007 oli 20-kertainen, mikä ylitti pitoisuudet, joilla haittavaikutuksia on havaittu prekliinisissä tutkimuksissa. Tässä niukassa kliinisissä tietoja koskevassa turvallisuusaineistossa haittatapahtumien ja kuolemien esiintyvyys ei ollut selvästi suurempi verrattuna siihen, mitä on odotettavissa ESRD-potilailla.

Pediatriset potilaat

Harvoni-valmisteen turvallisuus ja teho vähintään 3-vuotiailla pediatriksilla potilailla perustuu vaiheen 2 avoimesta kliinisestä tutkimuksesta (tutkimus 1116) saatuihin tietoihin. Tutkimukseen otettiin mukaan 226 potilasta, jotka saivat ledipasviiri/sofosbuviiri-valmistetta 12 tai 24 viikon ajan tai ledipasviiri/sofosbuviiri-valmistetta ja ribaviriinia 24 viikon ajan. Haittavaikutukset olivat vastaavanlaisia kuin kliinisissä tutkimuksissa ledipasviiri/sofosbuviiri-valmistetta saaneilla aikuisilla (ks. taulukko 7).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt

Vaikeita bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun Harvoni-valmistetta käytetään yhdessä amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ihosairaudet

Esiintymistiheys tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu ledipasviiriannos oli 120 mg kahdesti päivässä 10 päivän ajan ja suurin dokumentoitu sofosbuviiriannos oli 1 200 mg:n kerta-annos. Näissä terveille vapaaehtoisille tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia vaikutuksia näillä annostasoilla, ja haittavaikutukset olivat esiintymistiheydeltään ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin lumelääkeryhmistä ilmoitetut haittavaikutukset. Tätä korkeampien annosten vaikutuksia ei tunneta.

Spesifistä vastalääkettä Harvoni-valmisteen yliannostukseen ei tunneta. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytysoireiden varalta. Harvoni-valmisteen yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Hemodialyysi ei todennäköisesti saa aikaan ledipasviirin merkittävää poistumista, koska ledipasviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Hemodialyysillä voidaan tehokkaasti poistaa sofosbuviirin pääasiallista kiertävää metaboliittia GS-331007:ta; tällöin erittymissuhde on 53 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP51

Vaikutusmekanismi

Ledipasviiri on hepatiitti C -viruksen (HCV) estäjä, jonka vaikutus kohdistuu HCV:n NS5A-proteiiniin. NS5A on oleellinen RNA:n replikaatiossa ja HCV-virionien kokoamisessa. Tällä hetkellä ei voida biokemiallisesti vahvistaa, että ledipasviiri estäisi NS5A:ta, koska NS5A ei toimi entsyymaattisesti. Resistenssin selektio- ja ristiresistenssitutkimuksissa *in vitro* on osoitettu, että ledipasviirin vaikutus kohdistuu NS5A:han.

Sofosbuviiri on HCV:n NS5B RNA -riippuvaisen RNA-polymeraasin pan-genotyyppinen estäjä. Tämä polymeraasi on oleellinen virusreplikaation kannalta. Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke, joka muuttuu solunsisäisessä metaboliassa farmakologisesti aktiiviseksi uridiinianalogitriphosfaatiksi (GS-461203), jonka NS5B-polymeraasi voi yhdistää HCV-RNA:han ja joka toimii ketjun katkaisijana. GS-461203 (sofosbuviirin aktiivinen metaboliitti) ei ole ihmisen DNA- ja RNA-polymeraasien estäjä eikä mitokondrioiden RNA:n polymeraasin estäjä.

Antiviraalinen aktiivisuus

Ledipasviirin ja sofosbuviriin EC₅₀-arvot kliinisistä isolaateista saatuja, NS5A- ja NS5B-sekvenssejä koodaavia täysimittaisia tai kimeerisiä replikoneja kohtaan on esitetty taulukossa 8. Ihmisen 40 % seerumilla ei ollut vaikutusta sofosbuviriin aktiivisuuteen HCV-virusta vastaan, mutta se alensi ledipasviirin HCV-virusta vastaan suunnattua aktiivisuutta 12-kertaisesti genotyyppiin 1a HCV-replikoneja kohtaan.

Taulukko 8: Ledipasviirin ja sofosbuviriin aktiivisuus kimeerisiä replikoneja kohtaan

Replikonien genotyytit	Ledipasviirin aktiivisuus (EC ₅₀ , nM)		Sofosbuviriin aktiivisuus (EC ₅₀ , nM)	
	Stabiilit replikonit	NS5A-transientit replikonit Mediaani (vaihteluväli) ^a	Stabiilit replikonit	NS5B-transientit replikonit Mediaani (vaihteluväli) ^a
Genotyyppi 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyyppi 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyyppi 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyyppi 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotyyppi 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyyppi 4a	0,39	-	40	-
Genotyyppi 4d	0,60	-	-	-
Genotyyppi 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotyyppi 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotyyppi 6e	264 ^b	-	-	-

a Transientit replikonit, jotka kantavat NS5A- tai NS5B-geenejä potilaan isolaateista.

b Genotyyppiin 2b, 5a, 6a ja 6e NS5A-geenejä kantavia kimeerisiä replikoneja käytettiin ledipasviirin testaukseen ja genotyyppiin 2b, 5a tai 6a NS5B-geenejä kantavia kimeerisiä replikoneja käytettiin sofosbuviriin testaukseen.

Resistenssi

Soluviljelyssä

Soluviljelyssä valikoituneita HCV-replikoneja, joiden ledipasviiriherkkyys on alentunut, tunnetaan genotyyppien 1a ja 1b osalta. Alentunut herkkyys ledipasviirille liitettiin primaariseen NS5A-substituutioon Y93H sekä genotyyppissä 1a että 1b. Lisäksi genotyyppiin 1a replikoneissa kehittyi Q30E-substituutio. NS5A-RAV-varianttien paikkaohjattu mutageneesi osoitti, että substituutioita, joiden aiheuttama muutos herkkyudessa ledipasviirille oli > 100- ja ≤ 1 000-kertainen, olivat Q30H/R, L31I/M/V, P32L ja Y93T genotyyppissä 1a sekä P58D ja Y93S genotyyppissä 1b. Substituutioita, joiden aiheuttama muutos oli > 1 000-kertainen, olivat M28A/G, Q30E/G/K, H58D ja Y93C/H/N/S genotyyppissä 1a sekä A92K ja Y93H genotyyppissä 1b.

HCV-replikoneja, joiden sofosbuviriherkkyys on alentunut, on valikoitunut soluviljelyssä useiden genotyyppien osalta, mukaan lukien 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a. Alentunut herkkyys sofosbuviriin liitettiin primaariseen NS5B-substituutioon S282T kaikissa tutkituissa replikonigenotyypeissä. S282T-substituution paikkaohjattu mutageneesi 8 genotyyppiin replikoneissa tuotti 2-18-kertaisesti alentuneen sofosbuviriherkkyuden ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia 89-99 prosentilla verrattuna vastaavaan villityyppiin.

Kliinisissä tutkimuksissa – aikuiset, genotyyppi 1

Yhdistetyssä analyysissä, jossa potilaat saivat ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta faasin 3 tutkimuksissa (ION-3, ION-1 ja ION-2), 37 potilasta (29 potilasta, joiden genotyyppi oli 1a, ja 8 potilasta, joiden genotyyppi oli 1b) oli otettavissa resistenssianalysiin seuraavista syistä: hoito oli virologisesti epäonnistunut tai he olivat lopettaneet tutkimuslääkkeen varhain ja HCV-RNA oli > 1 000 IU/ml. Lähtötilanteen jälkeisiä NS5A- ja NS5B-syväsekvensointitietoja (määrityksen raja-arvo = 1 %) oli käytettävissä 37 potilaalta 37:stä ja 36 potilaalta 37:stä, tässä järjestyksessä.

Resistenssiin liittyviä NS5A-variantteja (*resistance-associated variants*, RAV) havaittiin lähtötilanteen jälkeisissä isolaateissa 29/37 potilaalla (22/29 potilaalla genotyyppi 1a ja 7/8 potilaalla

genotyyppi 1b), jotka eivät saavuttaneet pitkäkestoista virologista hoitovastetta (*sustained virologic response*, SVR). 29:stä genotyyppin 1a potilaasta, jotka otettiin resistenssianalyysiin 22/29 potilaalla (76 %) oli yksi tai useampi NS5A-RAV-variantti kohdissa K24, M28, Q30, L31, S38 ja Y93 virologisen epäonnistumisen yhteydessä, kun jäljelle jääneillä 7/29 potilaalla ei havaittu yhtään NS5A-RAV-varianttia virologisen epäonnistumisen yhteydessä. Yleisimmät variantit olivat Q30R, Y93H ja L31M. 8:stä genotyyppin 1b potilaasta, jotka otettiin resistenssianalyysiin 7/8 potilaalla (88 %) oli yksi tai useampi NS5A-RAV-variantti kohdissa L31 ja Y93 virologisen epäonnistumisen yhteydessä, kun 1/8 potilaalla ei ollut yhtään NS5A-RAV-varianttia hoidon epäonnistumisen yhteydessä. Yleisin variantti oli Y93H. Niistä 8 potilaasta, joilla ei ollut NS5A-RAV-variantteja virologisen epäonnistumisen kohdalla, 7 potilasta sai 8 viikkoa hoitoa (n = 3 sai ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta; n = 4 sai ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa) ja 1 potilas sai ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta 12 viikon ajan. Potilaiden, joilla oli NS5A-RAV-variantteja virologisen epäonnistumisen yhteydessä, fenotyyppisissä analyyseissa havaittiin lähtötilanteen jälkeisissä isolaateissa 20-kertaisesta ainakin 243-kertaiseen saakka (korkein testattu annos) heikentynyt herkkyys ledipasviirille. Y93H-substituution paikkaohjattu mutageneesi niin genotyyppissä 1a kuin 1b samoin kuin Q30R- ja L31M-substituutio genotyyppissä 1a tuottivat runsaasti alentuneen ledipasviiriherkkyden (EC₅₀-arvon muutos vaihteli 544-kertaisesta 1 677-kertaiseen).

Maksansiirron saaneilla potilailla, joilla oli kompensoitunut maksasairaus, tai potilailla, joilla on dekompensoitunut maksasairaus ennen maksansiirtoa tai maksansiirron jälkeen (SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimukset), todettiin relapsin yhteydessä ainakin yksi seuraavista NS5A-RAV-varianteista: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D ja/tai Y93H/C kahdella potilaalla neljästätoista, joilla oli genotyyppi 1a, ja L31M ja/tai Y93H/N kuudella potilaalla kuudesta, joilla oli genotyyppi 1b.

NS5B-substituutio E237G todettiin kolmella potilaalla (yhellä oli genotyyppi 1b ja kahdella oli genotyyppi 1a) faasin 3 tutkimuksissa (ION-3, ION-1 ja ION-2) ja kolmella potilaalla, joilla oli genotyyppin 1a infektio, SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimuksissa relapsin aikana. E237G-substituutioon liittyi 1,3-kertainen sofosbuviriherkkyyden väheneminen genotyyppi 1a replikonimäärityksessä. Tämän substituution kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

Sofosbuviri-resistenssiin liittyvää S282T-substituutiota NS5B:ssä ei todettu missään faasin 3 tutkimuksista saadussa virologisesti epäonnistuneen hoidon isolaatissa. NS5B:n S282T-substituutio yhdistettynä NS5A-substituutioihin L31M, Y93H ja Q30L havaittiin kuitenkin yhdellä potilaalla virologisen epäonnistumisen yhteydessä 8 viikkoa kestäneen ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon jälkeen faasin 2 tutkimuksessa (LONESTAR). Tämä potilas sai sitten ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa 24 viikon ajan ja saavutti hoidon jälkeen SVR:n.

SIRIUS-tutkimuksessa (ks. ”Kliininen teho ja turvallisuus” jäljempänä) 5 potilaalla, joilla oli genotyyppin 1 infektio, ilmeni relapsi sen jälkeen, kun he olivat saaneet ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa ilman ribaviriinia tai sen kanssa. NS5A-RAV-variantteja todettiin relapsin aikana 5 potilaalla viidestä (genotyyppin 1a osalta: Q30R/H + L31M/V [n = 1] ja Q30R [n = 1]; genotyyppin 1b osalta: Y93H [n = 3]).

Kliinisissä tutkimuksissa – aikuiset, genotyyppi 2, 3, 4, 5 ja 6

NS5A-RAV-variantit: Kliinisessä tutkimuksessa yhdelläkään potilaalla, jolla oli genotyyppin 2 infektio, ei ilmennyt relapsia, minkä vuoksi NS5A-RAV-variantteja koskevaa tietoa epäonnistumisen ajalta ei ole.

Potilailla, joilla oli genotyyppin 3 infektio, ja joilla ilmeni virologinen epäonnistuminen, NS5A-RAV-varianttien kehittymistä (mukaan lukien lähtötilanteessa esiintyneiden RAV-varianttien lisääntyminen) ei yleensä havaittu epäonnistumisen aikana (n = 17).

Genotyyppin 4, 5 ja 6 infektion osalta on tutkittu vain pieniä potilasmääriä (kaikkiaan 5 potilasta, joilla hoito epäonnistui). NS5A-substituutio Y93C ilmeni yhden (1) potilaan HCV-infektiossa (genotyyppi 4), kun taas lähtötilanteessa esiintyneitä NS5A-RAV-variantteja havaittiin epäonnistumisen aikana kaikilla potilailla. SOLAR-2-tutkimuksessa yhdellä potilaalla, jolla oli

genotyyppi 4d, ilmeni NS5B-substituutio E237G relapsin aikana. Tämän substituution kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

NS5B-RAV-variantit: NS5B-substituutio S282T ilmeni HCV-infektioissa seuraavasti: 1/17 potilaalla genotyypin 3 epäonnistuneissa hoidoissa ja vastaavasti 1/3 potilaalla genotyypin 4, 1/1 potilaalla genotyypin 5 ja 1/1 potilaalla genotyypin 6 epäonnistuneissa hoidoissa.

Lähtötilanteen HCV-resistenssiin liittyvien varianttien vaikutus hoidon lopputulokseen

Aikuiset, genotyyppi 1

Analyyseja suorittamalla tutkittiin yhteyttä lähtötilanteessa olemassa olleiden NS5A-RAV-varianttien ja hoidon lopputuloksen välillä. Faasin 3 tutkimusten yhdistetyssä analyysissä 16 %:lla potilaista tunnistettiin lähtötilanteen NS5A-RAV-variantteja populaatio- tai syväsekvensoinnilla alatyypistä riippumatta. Lähtötilanteen NS5A-RAV-variantit olivat ylliedustettuina potilailla, joilla ilmeni relapsi faasin 3 tutkimuksissa (ks. "Kliininen teho ja turvallisuus").

12 viikkoa kestäneen ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon jälkeen (ilman ribaviriinia) aiemmin hoitoa saaneista potilaista (tutkimuksen ION-2 haara 1) 4/4 potilasta, joiden lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien aiheuttama muutos herkkyudessa ledipasvirille oli ≤ 100 -kertainen, saavutti SVR:n. Saman hoitohaaran niistä potilaista, joiden lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien aiheuttama muutos herkkyudessa ledipasvirille oli > 100 -kertainen, 4/13:lla (31 %) ilmeni relapsi verrattuna 3/95:een (3 %) niistä potilaista, joilla ei ollut lainkaan lähtötilanteen RAV-variantteja tai joilla oli ≤ 100 -kertaisen muutoksen aiheuttavia RAV-variantteja.

Kun aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joilla oli kompensoitunut kirroosi, olivat saaneet 12 viikon ajan ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa (SIRIUS, n = 77), 8 potilasta kahdeksasta, joilla oli > 100 -kertaisesti alentuneen ledipasviiriherkkyuden aiheuttavia lähtötilanteen NS5A-RAV-variantteja, saavutti SVR12:n.

Maksansiirron saaneista potilaista, joilla oli kompensoitunut maksasairaus (SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimukset), relapsia ei ilmennyt 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoidon jälkeen potilailla, joilla oli lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja (n = 23). Potilaista, joilla oli dekompensoitunut maksasairaus (ennen maksansiirtoa ja maksansiirron jälkeen), relapsi ilmeni 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoidon jälkeen neljällä potilaalla 16:sta (25 %), jotka saivat aikaan > 100 -kertaisen resistenssin, ja seitsemällä potilaalla 120:sta (6 %), joilla ei ollut lähtötilanteessa lainkaan NS5A-RAV-variantteja tai joilla oli ≤ 100 -kertaisen muutoksen aiheuttavia RAV-variantteja.

Se potilailla havaittu NS5A-RAV-varianttien ryhmä, jossa tapahtui > 100 -kertainen muutos olivat seuraavat substituutiot genotyypissä 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) tai genotyypissä 1b (Y93H). Tällaisten syväsekvensoinnilla havaittujen lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien osuus vaihteli hyvin alhaisesta (määrityksen raja-arvo = 1 %) korkeaan (pääosa plasmapopulaatiosta).

Sofosbuviri-resistenssiin liittyvää S282T-substituutiota ei havaittu minkään potilaan lähtötilanteen NS5B-sekvenssissä faasin 3 tutkimuksissa populaatio- tai syväsekvensoinnilla. SVR saavutettiin kaikilla 24 potilaalla (n = 20, joilla oli L159F+C316N; n = 1, jolla oli L159F ja n = 3, jolla oli N142T), joilla oli resistenssiin nukleosidisille NS5B-estäjille liittyviä lähtötilanteen variantteja.

Aikuiset, genotyyppi 2, 3, 4, 5 ja 6

Tutkimusten pienen koon vuoksi lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien vaikutusta hoidon lopputulokseen niiden potilaiden osalta, joilla oli genotyypin 2, 3, 4, 5 tai 6 CHC, ei ole kokonaan arvioitu. Lopputuloksissa ei havaittu suuria eroja lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien esiintymisen tai esiintymättömyyden mukaan.

Pediatriset potilaat

NS5A- ja/tai NS5B-RAV-varianttien olemassaolo ennen hoitoa ei vaikuttanut hoidon lopputulokseen, sillä kaikki potilaat, joilla oli RAV-variantteja ennen hoidon aloittamista, saavuttivat SVR12:n ja SVR24:n. Yhdellä 8-vuotiaalla tutkittavalla, jolla oli genotyyppi 1a HCV-infektio ja joka ei saavuttanut SVR12:ta, ei ollut lähtötilanteessa nukleosidisten NS5A- tai NS5B-estäjien RAV-variantteja, ja hänellä oli relapsin yhteydessä ilmaantunut NS5A-RAV-variantti Y93H.

Ristiresistenssi

Ledipasviiri oli täysin aktiivinen sofosbuviiriresistenssiin liittyvää S282T-substituutiota vastaan NS5B:ssä, kun taas kaikki ledipasviiriresistenssiin liittyvät substituutiot NS5A:ssa olivat täysin herkkiä sofosbuviirille. Sekä sofosbuviiri että ledipasviiri olivat täysin aktiivisia sellaisia substituutioita vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille suoravaikutteisille eri vaikutusmekanismeihin toimiville viruslääkkeille, kuten esimerkiksi ei-nukleosidisille NS5B-estäjille ja NS3-proteaasineistäjille. Resistenssiä ledipasviiriä kohtaan tuottavat NS5A-substituutiot voivat vähentää muiden NS5A:n estäjien antiviraalista aktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ledipasviirin (LDV) / sofosbuviirin (SOF) tehoa arvioitiin kolmessa avoimessa faasin 3 tutkimuksessa, joista on käytettävissä tiedot kaikkiaan 1 950 potilaasta, joilla oli genotyyppi 1 CHC. Näihin kolmeen faasin 3 tutkimukseen kuului yksi ei-kirroottisilla, aiemmin hoitamattomilla potilailla suoritettu tutkimus (ION-3), yksi kirroottisilla ja ei-kirroottisilla aiemmin hoitamattomilla potilailla suoritettu tutkimus (ION-1) ja yksi tutkimus, johon osallistui kirroottisia ja ei-kirroottisia potilaita, joilla aiempi interferonipohjainen hoito-ohjelma oli epäonnistunut, mukaan lukien hoito-ohjelmat, joihin sisältyi jokin HCV-proteaasineistäjä (ION-2). Näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli kompensoitunut maksasairaus. Kaikissa kolmessa faasin 3 tutkimuksessa arvioitiin ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen tehoa ilman ribaviriinia tai sen kanssa.

Hoidon kesto oli jokaisessa tutkimuksessa ennalta määrätty. Seerumin HCV-RNA-arvot mitattiin kliinisten tutkimusten aikana käyttäen High Pure System -järjestelmän kanssa käytettävää COBAS TaqMan HCV -testiä (versio 2.0). Määrityksen alempi kvantifointiraja (*lower limit of quantification*, LLOQ) oli 25 IU/ml. Ensisijainen päätetapahtuma, jonka avulla pyrittiin määrittämään HCV:n paranemisprosentti, oli SVR, joka määriteltiin seuraavasti: HCV-RNA alle LLOQ:n 12 viikon kohdalla hoidon lopettamisen jälkeen.

Aiemmin hoitamattomat aikuiset, joilla ei ollut kirroosia – ION-3 (tutkimus 0108) – Genotyyppi 1
ION-3-tutkimuksessa verrattiin 8 viikon hoitoa ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteella ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia 12 viikon hoitoon ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteella aiemmin hoitamattomilla, ei-kirroottisilla potilailla, joilla oli genotyyppi 1 CHC. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta hoitoryhmästä ja stratifioitiin HCV-genotyyppiin (1a versus 1b) perusteella.

Taulukko 9: Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot ION-3-tutkimuksessa

Potilaan luokitus	LDV/SOF 8 viikkoa (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 viikkoa (n = 216)	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 216)	YHTEENSÄ (n = 647)
Ikä (vuotta): mediaani (vaihteluväli)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sukupuoli mies	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rotu: Musta/ afrikkalaisamerikkalainen	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Valkoinen	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyyppi 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC-genotyyppi	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)

Potilaan luokitus	LDV/SOF 8 viikkoa (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 viikkoa (n = 216)	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 216)	YHTEENSÄ (n = 647)
<i>FibroTestillä määritetty Metavir-pistemäärä^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Ei tulkittavissa	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a Yhdellä potilaalla 8 viikon LDV/SOF-hoitohaarasta genotyypin 1 alatyypin ei ollut vahvistettu.

b Muut kuin puuttuvat FibroTest -tulokset muunnetaan Metavir-pistemääräksi seuraavasti: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Taulukko 10: Hoitovasteet ION-3-tutkimuksessa

	LDV/SOF 8 viikkoa (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 viikkoa (n = 216)	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Tulokset potilailla ilman SVR:ää</i>			
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/215	0/216	0/216
Relapsi ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Muu ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotyyppi</i>			
Genotyyppi 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyyppi 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

b "Muut" -luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

8 viikon ledipasviiri/sofosbuviri-hoito ilman ribaviriinia oli yhdenvertainen 8 viikon ledipasviiri/sofosbuviri- ja ribaviriinihoidon kanssa (hoitojen välinen ero: 0,9 %; 95 % luottamusväli: -3,9 %-5,7 %) ja 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon kanssa (hoitojen välinen ero: -2,3 %; 97,5 % luottamusväli: -7,2 %-3,6 %). Niillä potilailla, joiden lähtötilanteen HCV-RNA oli < 6 miljoonaa IU/ml, SVR oli 97 % (119/123) kun heitä hoidettiin 8 viikkoa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella ja 96 % (126/131) kun heitä hoidettiin 12 viikkoa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella.

Taulukko 11: Relapsien lukumäärät lähtötilanteen tietojen mukaan ION-3-tutkimuksessa, virologisen epäonnistumisen populaatio*

	LDV/SOF 8 viikkoa (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 viikkoa (n = 210)	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 211)
<i>Sukupuoli</i>			
Mies	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Nainen	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28-genotyyppi</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Muu kuin CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Lähtötilanteen HCV-RNA^a</i>			
HCV-RNA < 6 miljoonaa IU/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV-RNA ≥ 6 miljoonaa IU/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Potilaat, jotka eivät osallistuneet seurantaan tai peruuttivat suostumuksensa, on suljettu pois.

a HCV-RNA-arvot määritettiin käyttäen Roche'n TaqMan -määritystä; potilaan HCV-RNA saattaa vaihdella eri käyntikerroilla.

Aiemmin hoitamattomat, kirroosia sairastavat tai sairastamattomat aikuiset – ION-1 (tutkimus 0102) – Genotyyppi 1

ION-1 oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin 12 ja 24 viikon hoitoa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia 865:lla aiemmin

hoitamattomalla potilaalla, joilla on genotyyppin 1 CHC, mukaan lukien kirroosia sairastavat potilaat (satunnaistettu 1:1:1:1). Satunnaistamisessa ryhmät stratifioitiin kirroosin esiintymisen tai esiintymättömyyden ja HCV-genotyyppin (1a *versus* 1b) mukaan.

Taulukko 12: Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot ION-1-tutkimuksessa

Potilaan luokitus	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 viikkoa (n = 217)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 viikkoa (n = 217)	YHTEENSÄ (n = 865)
Ikä (vuotta): mediaani (vaihteluväli)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sukupuoli mies	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rotu: Musta/ afrikkalaisamerikkalai nen	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Valkoinen	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyyppi 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-genotyyppi	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>FibroTestillä määritetty Metavir-pistemäärä^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Ei tulkittavissa	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

- a Kahdella potilaalla 12 viikon LDV/SOF-hoitoaasta, yhdellä potilaalla 12 viikon LDV/SOF+RBV-hoitoaasta, kahdella potilaalla 24 viikon LDV/SOF-hoitoaasta ja kahdella potilaalla 24 viikon LDV/SOF+RBV-hoitoaasta genotyyppin 1 alatyypin ei ollut vahvistettu.
- b Muut kuin puuttuvat FibroTest -tulokset muunnetaan Metavir-pistemääräksi seuraavasti: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Taulukko 13: Hoitovasteet ION-1-tutkimuksessa

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa (n = 217)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 viikkoa (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Tulokset potilailla ilman SVR:ää</i>				
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relapsi ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Muu ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Valikoitujen alaryhmien SVR-vasteet</i>				
<i>Genotyyppi</i>				
Genotyyppi 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyyppi 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Kirroosi^d</i>				
Ei	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Kyllä	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

- a Yksi potilas suljettiin pois 12 viikon LDV/SOF-hoitoaasta ja yksi potilas suljettiin pois 24 viikon LDV/SOF+RBV-hoitoaasta, koska heillä molemmilla oli genotyyppin 4 CHC infektiio.
- b Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
- c "Muut" -luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).
- d Potilaat, joiden kirroosin tila ei ollut tiedossa, suljettiin pois tästä alaryhmäanalyysistä.

Aiemmin hoitoa saaneet, kirroosia sairastavat tai sairastamattomat aikuiset – ION-2 (tutkimus 0109) – Genotyyppi 1

ION-2 oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin 12 ja 24 viikon hoitoa ledipasviiri/sofosbuviri-almisteella ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia (satunnaistettu 1:1:1:1) genotyyppiin 1 HCV-infektiota sairastavilla, kirroottisilla tai ei-kirroottisilla potilailla, joilla aiempi interferonipohjainen hoito-ohjelma oli epäonnistunut, mukaan lukien hoito-ohjelmat, joihin sisältyi jokin HCV-proteasiinestäjä. Satunnaistamisessa ryhmät stratifioitiin kirroosin esiintymisen tai esiintymättömyyden, HCV-genotyyppiin (1a *versus* 1b) ja aiemman HCV-hoidon tuottaman vasteen (relapsi/läpimurto *versus* ei vastetta).

Taulukko 14: Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot ION-2-tutkimuksessa

Potilaan luokitus	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 viikkoa (n = 111)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 viikkoa (n = 111)	YHTEENSÄ (n = 440)
Ikä (vuotta): mediaani (vaihteluväli)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sukupuoli mies	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rotu:					
Musta/afrikka laisamerikkala inen	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Valkoinen	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyyppi 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Aiempi HCV-hoito</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
HCV- proteasiinestäjä + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC-genotyyppi	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>FibroTestillä määritetty Metavir-pistemäärä^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Ei tulkittavissa	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a Yhdellä potilaalla 24 viikon LDV/SOF-hoitoaaroista ja yhdellä potilaalla 24-viikon LDV/SOF+RBV-hoitoaaroista hoito oli aiemmin epäonnistunut pegyloimattomaan interferoniin pohjautuneessa hoito-ohjelmassa.

b Muut kuin puuttuvat FibroTest -tulokset muunnetaan Metavir-pistemääräksi seuraavasti: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Taulukko 15: Hoitovasteet ION-2-tutkimuksessa

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa (n = 111)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 viikkoa (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Tulokset potilailla ilman SVR:ää</i>				
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relapsi ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Muu ^b	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Valikoitujen alaryhmien SVR-vasteet</i>				
<i>Genotyyppi</i>				
Genotyyppi 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyyppi 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Kirroosi</i>				
Ei	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Kyllä ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa (n = 111)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 viikkoa (n = 111)
<i>Aiempi HCV-hoito</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-proteasiinestäjä + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

- a Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonajassa tarkastuksessa.
- b "Muut" -luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).
- c Potilaat, joiden kirroosin tila ei ollut tiedossa, suljettiin pois tästä alaryhmäanalyyysistä.
- d Metavir-pistemäärä = 4 tai Ishak-pistemäärä $\geq$ 5 maksabiopsialla määritettynä tai FibroTest-pistemäärä, joka oli > 0,75 ja (APRI) > 2.

Taulukossa 16 esitetään valikoitujen alaryhmien relapsien lukumäärät 12 viikon hoito-ohjelmissa (ilman ribaviriinia tai sen kanssa) (ks. myös edellinen kohta "Lähtötilanteen HCV-resistenssin varianttien vaikutus hoidon lopputulokseen"). Ei-kirroottisilla potilailla relapseja ilmeni vain lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien esiintymisen yhteydessä ja ribaviriinia sisältämättömän ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon aikana. Kirroottisilla potilailla relapseja ilmeni molemmissa hoito-ohjelmissa ja lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien puuttuessa ja esiintyessä.

Taulukko 16: Relapsien lukumäärät valikoiduissa alaryhmissä ION-2-tutkimuksessa

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa (n = 111)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 viikkoa (n = 111)
Vasteen saaneiden lukumäärä hoidon päättyessä	108	111	109	110
<i>Kirroosi</i>				
Ei	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Kyllä	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Lähtötilanteen NS5A-resistenssiin liittyvien substituutioiden esiintyminen^c</i>				
Ei	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Kyllä	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

- a Näillä neljällä ei-kirroottisella relapsoijalla oli kaikilla lähtötilanteessa NS5A-resistenssiin liittyviä polymorfismeja.
- b Potilaat, joiden kirroosin tila ei ollut tiedossa, suljettiin pois tästä alaryhmäanalyyysistä.
- c Analyysiin (syväsekvensointi) sisältyi NS5A-resistenssiin liittyviä polymorfismeja, jotka tuottivat > 2,5-kertaisen muutoksen EC₅₀-arvossa (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 genotyyppiin 1a ja L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K ja Y93C/H/N/S genotyyppiin 1b HCV-infektion osalta).
- d 3/3 näistä potilaista oli kirroottista.
- e 0/4 näistä potilaista oli kirroottista.
- f Yhden potilaan, joka saavutti viruskuorman < LLOQ hoidon päättyessä, lähtötilanteen NS5A-tiedot puuttuivat ja hänet suljettiin pois analyysistä.

Aiemmin hoitoa saaneet, kirroosia sairastavat aikuiset - SIRIUS - Genotyyppi 1

SIRIUS-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja joilla oli epäonnistunut ensin pegyloitu interferoni (PEG-IFN) + ribaviriini -hoito ja sen jälkeen pegyloidusta interferonista + ribaviriinista + NS3/4A-proteasiinestäjästä koostunut hoito-ohjelma. Kirroosi määritettiin biopsialla, Fibroscan-määrittelyksellä (> 12,5 kPa) tai FibroTest-määrittelyksellä > 0,75 ja ASAT-verihiutaleet-suhdeindeksillä (APRI) > 2.

Tutkimuksessa (kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu) arvioitiin 24 viikon hoitoa ledipasviiri/sofosbuviri-almisteella (+ ribaviriini-lumelääkkeellä) verrattuna 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoon. Jälkimmäisessä hoitohaarassa olleet potilaat saivat lumelääkettä (ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmän sijasta) 12 ensimmäisen viikon ajan, minkä jälkeen he saivat vaikuttavaa sokkoutettua hoitoa seuraavien 12 viikon ajan. Potilaat stratifioitiin HCV-genotyyppiin (1a *versus* 1b) ja aiemman hoitovasteen (oliko HCV RNA < LLOQ saavutettu) mukaan.

Kaksi hoitoryhmää olivat demografisesti ja lähtötilanteen suhteen tasapainoiset. Mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli: 23-77); 74 % potilaista oli miespuolisia; 97 % oli valkoihoisia; 63 %:lla oli genotyyppin 1a HVC-infektio; 94 %:lla oli muita kuin CC IL28 B -alleleita (CT tai TT).

Tutkimukseen otetuista 155 potilaasta 1 potilas lopetti hoidon lumelääkkeen käytön aikana. SVR12:n saavutti jäljelle jääneistä molempien hoitoryhmien 154 potilaasta kaikkiaan 149, 96 % (74/77) ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa 12 viikon ajan saaneiden potilaiden ryhmästä ja 97 % (75/77) ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 24 viikon ajan saaneiden potilaiden ryhmästä. Kaikki 5 potilasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, relapsoituivat sen jälkeen, kun heillä oli ollut hoidon loppumisen vaste (ks. kohta ”Resistenssi” - ”Kliinisissä tutkimuksissa” edellä).

Aiemmin hoitoa saaneet aikuiset, joilla sofosbuviri + ribaviriini ± PEG-IFN -hoito on epäonnistunut
Kaksi kliinistä tutkimusta tukee käsitystä ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen tehosta potilailla, joilla sofosbuviri + ribaviriini ± PEG-IFN -hoito oli aiemmin epäonnistunut. Tutkimukseen 1118 osallistui 44 potilasta, mukaan lukien 12 kirroottista potilasta, joilla oli genotyyppin 1 infektio ja joilla sofosbuviri + ribaviriini + PEG-IFN -hoito tai sofosbuviri + ribaviriini -hoito oli aiemmin epäonnistunut, ja joita hoidettiin ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmällä 12 viikon ajan; SVR oli 100 % (44/44). Tutkimukseen ION-4 otettiin 13 potilasta, joilla oli samanaikainen genotyyppin 1 HCV/HIV-1-infektio, mukaan lukien 1 kirroottinen potilas, ja joilla sofosbuviri + ribaviriini -hoito oli epäonnistunut; SVR oli 100 % (13/13) kun ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa oli annettu 12 viikkoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio aikuisilla – ION-4

ION-4 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon ajan ilman ribaviriinia annetun ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoitoa saaneilla HCV-potilailla, joilla oli genotyyppin 1 tai 4 CHC ja samanaikainen HIV-1-infektio. Hoitoa aiemmin saaneilla potilailla aiempi hoito PEG-IFN + ribaviriini ± HCV-proteasiinestäjä -yhdistelmällä tai sofosbuviri + ribaviriini ± PEG-IFN -yhdistelmällä oli epäonnistunut. Potilaat saivat vakaata antiretroviraalista HIV-1-hoitoa, johon sisältyi emtritsitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti annettuna efavirensin, rilpiviriinin tai raltegraviirin kanssa.

Mediaani-ikä oli 52 vuotta (vaihteluväli: 26-72); 82 % potilaista oli miespuolisia; 61 % oli valkoihoisia; 34 % oli mustia; 75 %:lla oli genotyyppin 1a HCV-infektio; 2 %:lla oli genotyyppin 4 infektio; 76 %:lla oli muita kuin CC-tyypin IL28B-alleleita (CT tai TT); ja 20 %:lla oli kompensoitunut kirroosi. 55 % potilaista oli saanut aiemmin hoitoa.

Taulukko 17: Hoitovasteet ION-4-tutkimuksessa

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Tulokset potilailla ilman SVR:ää</i>	
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	< 1 % (2/335)
Relapsi ^b	3 % (10/333)
Muu ^c	< 1 % (2/335)
<i>Valikoitujen alaryhmien SVR-vasteet</i>	
Kirroosipotilaat	94 % (63/67)
Aiemmin hoitoa saaneet kirroosipotilaat	98 % (46/47)

a 8 potilasta, joilla oli genotyyppin 4 HCV-infektio, otettiin tutkimukseen; heistä 8/8 saavutti SVR12:n.

b Relapsin määrittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

c ”Muut”-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio aikuisilla – ERADICATE

ERADICATE oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 50 potilaalla, joilla oli genotyyppin 1 CHC ja samanaikainen HIV. Kaikki potilaat olivat CHC:n osalta

aiemmin hoitamattomia eikä heillä ollut kirroosia, 26 % (13/50) potilasta ei ollut saanut aiemmin antiretroviraalista HIV-hoitoa ja 74 % (37/50) potilaista sai samanaikaista antiretroviraalista HIV-hoitoa. Välianalyysin ajankohtana 40 potilasta oli saavuttanut 12. hoidon jälkeisen viikon ja SVR12 oli 98 % (39/40).

Maksansiirtoa odottavat ja maksansiirron saaneet potilaat – SOLAR-1 ja SOLAR-2

SOLAR-1 ja SOLAR-2 olivat kaksi avointa kliinistä tutkimusta, joissa arvioitiin 12 ja 24 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmähoitoa potilailla, joilla on genotyypin 1 tai 4 HCV-infektio ja joille on tehty maksansiirto ja/tai joilla on dekompensoitunut maksasairaus. Näiden kahden tutkimuksen tutkimusasetelmat olivat identtiset. Potilaat sijoitettiin yhteen seitsemästä ryhmästä maksansiirron tilan ja maksan toiminnan heikentymisen vaikeusasteen perusteella (ks. taulukko 18). Potilaat, joiden CPT-pistemäärä oli > 12, suljettiin pois. Potilaat satunnaistettiin jokaisessa ryhmässä 1:1-suhteessa saamaan ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa 12 tai 24 viikon ajan.

Hoitoryhmät olivat demografisesti ja lähtötilanteen suhteen tasapainoiset. Hoitoa saaneita potilaita oli 670, mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli: 21–81 vuotta), 77 % potilaista oli miehiä, 91 % oli valkoihoisia, keskimääräinen painoindeksi oli 28 kg/m² (vaihteluväli: 18–49 kg/m²), 94 %:lla oli genotyypin 1 ja 6 %:lla oli genotyypin 4 HCV-infektio, 78 %:lla potilaista aikaisempi HCV-hoito oli epäonnistunut. Potilaista, joilla oli dekompensoitunut kirroosi (ennen maksansiirtoa tai maksansiirron jälkeen), 64 % kuului seulonnassa CPT-luokkaan B ja 36 % CPT-luokkaan C, 24 %:lla MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) -pistemäärä oli lähtötilanteessa yli 15.

Taulukko 18: Yhdistetyt hoitovasteet (SVR12) SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimuksissa

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

a Kaksitoista potilasta, jotka saivat maksansiirron ennen hoidonjälkeistä viikkoa 12 ja joiden HCV RNA oli < LLOQ viimeisessä mittauksessa ennen maksansiirtoa, suljettiin pois.

b Kaksi potilasta, joilla ei ollut dekompensoitunutta kirroosia ja jotka eivät myöskään saaneet maksansiirtoa, suljettiin pois, koska he eivät täyttäneet minkään hoitoryhmän sisäänottokriteerejä.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibrosoiva kolestaattinen hepatiitti. CPT A = CPT-pistemäärä 5-6 (kompensoitu), CPT B = CPT-pistemäärä 7-9 (dekompensoitu), CPT C = CPT-pistemäärä 10-12 (dekompensoitu).

SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimuksiin osallistui 40 potilasta, joilla oli genotyypin 4 CHC.

Maksansiirron saaneilla potilailla, joilla ei ollut dekompensoitunutta kirroosia, SVR12:n saavutti 92 % (11/12) 12 viikon ajan hoitoa saaneista ja 100 % (10/10) 24 viikon ajan hoitoa saaneista, ja potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi (ennen maksansiirtoa ja maksansiirron jälkeen), SVR12:n saavutti 60 % (6/10) 12 viikon ajan hoitoa saaneista ja 75 % (6/8) 24 viikon ajan hoitoa saaneista. Seitsemästä potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, kolme sai relapsin, kaikilla oli dekompensoitunut kirroosi ja he saivat ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa 12 viikon ajan.

MELD- ja CPT-pistemäärien muutokset lähtötilanteesta hoidonjälkeiseen viikkoon 12 asti analysoitiin kaikilta potilailta, joilla oli dekompensoitunut kirroosi (ennen maksansiirtoa tai maksansiirron jälkeen) ja jotka saavuttivat SVR12:n ja joiden tulokset olivat saatavilla (n = 123), jotta voitiin arvioida SVR12:n vaikutus maksan toimintaan.

MELD-pistemäärään muutos: Potilaista, jotka saavuttivat SVR12:n 12 viikon pituisen ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoidon aikana, 57 %:lla (70/123) MELD-pistemäärä parani ja

19 %:lla (23/123) MELD-pistemäärä pysyi samana lähtötilanteesta hoidonjälkeiselle viikolle 12, 32 potilaasta, joiden MELD-pistemäärä oli ≥ 15 lähtötilanteessa, 59 %:lla (19/32) MELD-pistemäärä oli < 15 hoidonjälkeisellä viikolla 12. MELD-pistemäärissä havaittu paraneminen johtui pääasiassa kokonaisbilirubiiniarvon paranemisesta.

CPT-pistemäärän ja -luokan muutos: Potilaista, jotka saavuttivat SVR12:n 12 viikon pituisen ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoidon aikana, 60 %:lla (74/123) CPT-pistemäärät paranivat ja 34 %:lla (42/123) CPT-pistemäärät eivät muuttuneet lähtötilanteesta hoidonjälkeiselle viikolle 12, 32 potilaasta, joilla oli CPT C -kirroosi lähtötilanteessa, 53 %:lla (17/32) oli CPT B -kirroosi hoidonjälkeisellä viikolla 12, 88 potilaasta, joilla oli CPT B -kirroosi lähtötilanteessa, 25 %:lla (22/88) oli CPT A -kirroosi hoidonjälkeisellä viikolla 12. CPT-pistemäärissä havaittu paraneminen johtui pääasiassa kokonaisbilirubiini- ja albumiiniarvojen paranemisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus genotyypissä 2, 3, 4, 5 ja 6 (ks. myös kohta 4.4)

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta on arvioitu muun kuin genotyypin 1 infektion hoidon osalta pienissä faasin 2 tutkimuksissa, kuten on esitetty seuraavaksi.

Kliinisiin tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli kirroosi tai ei ollut kirroosia, jotka olivat aiemmin hoitamattomia tai joilla aiempi hoito oli epäonnistunut sen jälkeen, kun he olivat saaneet PEG-IFN + ribaviriini +/- HCV-proteaasinestäjähoitoa.

Genotyyppien 2, 4, 5 ja 6 infektion hoitoon kuului ledipasviiri/sofosbuviri ilman ribaviriinia annettuna 12 viikon ajan (taulukko 19). Genotyypin 3 infektiota hoidettiin ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia samoin 12 viikon ajan (taulukko 20).

Taulukko 19: Hoitovasteet (SVR12) annettaessa ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta 12 viikon ajan potilaille, joilla oli genotyypin 2, 4, 5 ja 6 HCV-infektio

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

a TE: hoitoa aiemmin saaneiden potilaiden lukumäärä.

b Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA $< \text{LLOQ}$ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

Taulukko 20: Hoitovasteet (SVR12) potilailla, joilla on genotyypin 3 infektiota (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa		LDV/SOF 12 viikkoa	
	SVR	Relapsi ^a	SVR	Relapsi ^a
<i>Aiemmin hoitamattomat</i>	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Kirroosipotilaat	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
<i>Aiemmin hoitoa saaneet</i>	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NS	NS
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NS	NS
Kirroosipotilaat	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NS	NS

NS: ei tutkittu.

a Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA $< \text{LLOQ}$ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt

Tutkimus 0154 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon pituisen ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon turvallisuutta ja tehoa 18:lla genotyypin 1 HCV-infektiota

sairastavalla potilaalla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ja jotka eivät tarvinneet dialyysihoitoa. Lähtötilanteessa kahdella potilaalla oli kirroosi ja keskimääräinen eGFR oli 24,9 ml/min (vaihteluväli 9,0–39,6). SVR12-hoitovasteen saavutti 18/18 potilasta.

Tutkimus 4063 oli avoin kolmen hoitohaaran kliininen tutkimus, jossa arvioitiin 8, 12 ja 24 viikkoa kestänyttä ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa yhteensä 95 potilaalla, joilla oli genotyyppin 1 (72 %), genotyyppin 2 (22 %), genotyyppin 4 (2 %), genotyyppin 5 (1 %) tai genotyyppin 6 (2 %) krooninen hepatiitti C ja dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus: 45 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio eikä kirroosia, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 8 viikon ajan; 31 potilasta, jotka joko olivat aiemmin saaneet hoitoa ja joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio tai jotka eivät olleet tai olivat saaneet aiemmin hoitoa ja joilla oli genotyyppin 2, 5 tai 6 infektio eikä kirroosia, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan; 19 potilasta, joilla oli genotyyppin 1, 2 tai 4 HCV-infektio ja kompensoitunut kirroosi, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 24 viikon ajan. Lähtötilanteessa yhteensä 95 potilaasta 20 %:lla oli kirroosi, 22 % oli saanut aiemmin hoitoa, 21 % oli saanut munuaissiirteen, 92 % sai hemodialyysihoitoa ja 8 % sai peritoneaalidialyysihoitoa; potilaat olivat saaneet dialyysihoitoa keskimäärin 11,5 vuoden ajan (vaihteluväli 0,2–43,0 vuotta). SVR:n saavutti 93 % potilaista (42/45) 8 viikon ajan ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa saaneessa ryhmässä, 100 % potilaista (31/31) 12 viikon ajan ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa saaneessa ryhmässä ja 79 % potilaista (15/19) 24 viikon ajan ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa saaneessa ryhmässä. Niistä seitsemästä potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, yhdelläkään ei ilmennyt virologista epäonnistumista tai relapsia.

Pediatriset potilaat

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen tehoa HCV-infektion saaneilla vähintään 3-vuotiailla potilailla arvioitiin vaiheen 2 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon otettiin mukaan 226 potilasta: 221 potilasta, joilla oli genotyyppin 1 krooninen hepatiitti C, kaksi potilasta, joilla oli genotyyppin 3 krooninen hepatiitti C, ja kolme potilasta, joilla oli genotyyppin 4 krooninen hepatiitti C (tutkimus 1116) (ks. kohdasta 4.2 tietoja käytöstä pediatriksille potilaille).

12 – < 18 -vuotiaat potilaat:

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta arvioitiin 100:lla genotyyppin 1 HCV-infektion saaneella 12 – < 18 -vuotiaalla potilaalla. Yhteensä 80 potilasta (n = 80) ei ollut saanut hoitoa aiemmin ja 20 potilasta (n = 20) oli saanut hoitoa aiemmin. Kaikkia potilaita hoidettiin ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella 12 viikon ajan.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset aiemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla tutkittavilla. Mediaani-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli 12–17). Potilaista 63 % oli naisia, 91 % valkoisia, 7 % mustia, 2 % aasialaisia ja 13 % latinalaisamerikkalaisia. Keskimääräinen ruumiinpaino oli 61,3 kg (vaihteluväli 33,0–126,0 kg). 55 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV:n RNA-pitoisuudet olivat vähintään 800 000 IU/ml. 81 %:lla oli genotyyppin 1a HCV-infektio ja yhdellä aiemmin hoitamattomalla potilaalla oli todettu kirroosi. Suurin osa potilaista (84 %) oli saanut infektion vertikaalisen siirtymisen kautta.

SVR12-hoitovasteen osuus oli kaiken kaikkiaan 98 % (98 % [78/80] potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa ja 100 % [20/20] aiemmin hoitoa saaneilla potilailla). Yhteensä 2 potilasta 100:sta (2 %), joista kumpikaan ei ollut saanut hoitoa aiemmin, ei saavuttanut SVR12-hoitovastetta (seurannassa katoamisen takia). Yhdelläkään potilaalla ei ollut virologista epäonnistumista.

6 – < 12 -vuotiaat potilaat:

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta arvioitiin 92:lla genotyyppin 1, 3 tai 4 HCV-infektiota sairastavalla 6 – < 12 -vuotiaalla potilaalla. Yhteensä 72 potilasta (78 %) ei ollut saanut hoitoa aiemmin ja 20 potilasta (22 %) oli saanut hoitoa aiemmin. 89 potilasta (joista 87:llä oli genotyyppin 1 ja 2:lla oli genotyyppin 4 HCV-infektio) sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan, yksi aiemmin hoitoa saanut potilas, jolla oli genotyyppin 1 HCV-infektio ja kirroosi, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 24 viikon ajan, ja kaksi aiemmin hoitoa saanutta potilasta, joilla oli genotyyppin 3 HCV-infektio, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa ja ribaviriinia 24 viikon ajan.

Mediaani-ikä oli 9 vuotta (vaihteluväli 6–11). Potilaista 59 % oli poikia, 79 % valkoisia, 8 % mustia, 5 % aasialaisia ja 10 % latinalaisamerikkalaisia. Keskimääräinen ruumiinpaino oli 32,8 kg (vaihteluväli 17,5–76,4 kg). 59 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV:n RNA-pitoisuudet olivat vähintään 800 000 IU/ml. 84 %:lla oli genotyyppi 1a HCV-infektio; 2 potilaalla (yhdeällä aiemmin hoitamattomalla, yhdellä aiemmin hoitoa saaneella) oli todettu kirroosi. Suurin osa potilaista (97 %) oli saanut infektion vertikaalisen siirtymisen kautta.

SVR:n saavutti yhteensä 99 % potilaista (99 % [88/89] ryhmässä, jossa annettiin ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan, 100 % [1/1] ryhmässä, jossa annettiin ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 24 viikon ajan, ja 100 % [2/2] ryhmässä, jossa annettiin ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa ja ribaviriinia 24 viikon ajan). Yksi aiemmin hoitamaton potilas, jolla oli genotyyppi 1 HCV-infektio ja kirroosi ja joka sai Harvoni-hoitoa 12 viikon ajan, ei saavuttanut SVR12:ta ja hänellä ilmeni relapsi.

3 – < 6 -vuotiaat potilaat:

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta arvioitiin 34:llä genotyyppi 1 (n = 33) tai genotyyppi 4 (n = 1) HCV-infektiota sairastavalla 3 – < 6 -vuotiaalla potilaalla. Kaikki potilaat olivat aiemmin hoitamattomia ja saivat ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan. Mediaani-ikä oli 5 vuotta (vaihteluväli 3–5). Potilaista 71 % oli tyttöjä, 79 % valkoisia, 3 % mustia, 6 % aasialaisia ja 18 % latinalaisamerikkalaisia. Keskimääräinen ruumiinpaino oli 19,2 kg (vaihteluväli 10,7–33,6 kg). 56 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV:n RNA-pitoisuudet olivat vähintään 800 000 IU/ml. 82 %:lla oli genotyyppi 1a HCV-infektio. Kenelläkään potilaista ei ollut todettua kirroosia. Kaikki potilaat (100 %) olivat saaneet infektion vertikaalisen siirtymisen kautta.

SVR:n saavutti yhteensä 97 % (97 % [32/33] potilaista, joilla oli genotyyppi 1 HCV-infektio, ja 100 % [1/1] potilaista, joilla oli genotyyppi 4 HCV-infektio). Yksi potilas, joka keskeytti tutkimushoidon ennenaikaisesti viiden päivän kuluttua, koska lääkkeen maku oli epänormaali, ei saavuttanut SVR-vastetta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sen jälkeen kun ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta oli annettu HCV-infektiota sairastaville potilaille suun kautta, ledipasviirin mediaani plasman huippupitoisuus havaittiin 4,0 tuntia annoksen jälkeen. Sofosbuviri imeytyi nopeasti, ja sen mediaani plasman huippupitoisuus havaittiin ~ 1 tuntia annoksen jälkeen. GS-331007:n mediaani plasman huippupitoisuus havaittiin 4 tuntia annoksen jälkeen.

HCV-infektiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ledipasviirin (n = 2 113) geometrinen keskimääräinen vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 7 290 ng•h/ml, sofosbuviriin (n = 1 542) 1 320 ng•h/ml, ja GS-331007:n (n = 2 113) 12 000 ng•h/ml. Ledipasviirin, sofosbuviriin ja GS-331007:n vakaan tilan C_{max} oli 323, 618 ja 707 ng/ml, tässä järjestyksessä. Sofosbuviriin ja GS-331007:n AUC₀₋₂₄ ja C_{max} olivat samanlaiset terveillä aikuisilla ja HCV-infektiopotilailla. Verrattuna terveisiin henkilöihin (n = 191), HCV-infektiopotilailla ledipasviirin AUC₀₋₂₄ oli 24 % alhaisempi ja C_{max} 32 % alhaisempi. Ledipasviirin AUC on suhteessa annoksen suuruuteen annosvälillä 3-100 mg. Sofosbuviriin ja GS-331007:n AUC-arvot ovat lähes suhteessa annokseen annosvälillä 200 mg-400 mg.

Ruokailun vaikutus

Paastotilaan verrattuna yhden ledipasviiri/sofosbuviri-annoksen antaminen kohtalaisesti rasvaa sisältävän tai runsasrasvaisen aterian kanssa suurensi sofosbuviriin AUC_{0-inf} -arvoa noin 2-kertaiseksi, mutta ei merkittävästi vaikuttanut sofosbuviriin C_{max}-arvoon. GS-331007:n tai ledipasviirin altistukset eivät muuttuneet kummankaan ateriatyyppiin yhteydessä. Harvoni-valmistetta voidaan antaa ruokailuajoista riippumatta.

Jakautuminen

Ledipasviiri sitoutuu > 99,8-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Kun terveille henkilöille oli annettu yksi 90 mg:n [¹⁴C]-ledipasviiriannos, [¹⁴C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde vaihteli välillä 0,51-0,66.

Sofosbuviiri sitoutuu noin 61-65-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta vaihteluvälillä 1 µg/ml-20 µg/ml. GS-331007:n sitoutuminen proteiineihin oli hyvin vähäistä ihmisen plasmassa. Kun terveille henkilöille oli annettu yksi 400 mg:n [¹⁴C]-sofosbuviiriannos, [¹⁴C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde oli noin 0,7.

Biotransformaatio

In vitro ei ole todettu ledipasviirin metaboliaa, joka tapahtuisi ihmisen CYP-entsyymien CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4 kautta. Havaintoja tuntemattoman mekanismin kautta tapahtuvasta hitaasta oksidatiivisesta metaboliasta on tehty. 90 mg:n [¹⁴C]-ledipasviirikerta-annoksen jälkeen systeeminen altistus johtui lähes yksinomaan (> 98 %) lähtöyhdisteestä. Muuttumaton ledipasviiri on myös ensisijainen ulosteissa havaittu valmisteen muoto.

Sofosbuviiri metabolisoituu laajalti maksassa, missä se muodostaa farmakologisesti aktiivisen nukleosidianalogitriofosfaatin GS-461203. Sen aktiivista metaboliittia ei havaita. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyy karboksyyliesteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen katepsiini A tai karboksyyliesteriäsi 1, ja histidiinitriadinukleotidiä sitovan proteiinin 1 suorittama fosforamidaatin pilkkominen, mitä seuraa fosforylaatio pyrimidiininukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleosidirakenteinen metaboliitti, GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloida ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteessa GS-331007:n osuus systeemisestä kokonaisaltistuksesta on noin 85 %.

Eliminaatio

Yhden suun kautta otetun 90 mg:n [¹⁴C]-ledipasviiriannoksen jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo ulosteessa ja virtsassa oli 87 %, josta suurin osa erittyi ulosteeseen (86 %). Ulosteisiin erittyneen muuttumattoman ledipasviirin osuus oli keskimäärin 70 % annetusta annoksesta ja oksidatiivisen metaboliitin M19:n osuus oli 2,2 % annoksesta. Nämä tiedot viittaavat siihen, että ledipasviiri eliminoidaan pääasiassa muuttumattomana sapen mukana, ja vähäisessä määrin (noin 1 %) munuaisten kautta. Ledipasviirin terminaalisen puoliintumisaajan mediaani ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen antamisen jälkeen oli terveillä vapaaehtoisilla paastotilassa 47 tuntia.

Yhden suun kautta otetun 400 mg:n [¹⁴C]-sofosbuviiriannoksen jälkeen annoksen kokonaiskertymän keskiarvo oli yli 92 %, josta noin 80 % erittyi virtsaan, 14 % ulosteisiin ja 2,5 % uloshengitysilmaan. Suurin osa virtsaan erittyneestä sofosbuviirista oli GS-331007:ta (78 %), kun 3,5 % erittyi sofosbuviirina. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-331007:n pääasiallinen eliminaatioreitti ja että suuri osa erittyy aktiivisesti. Sofosbuviirin terminaalisen puoliintumisaajan mediaani ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen annon jälkeen oli 0,5 tuntia ja GS-331007:n vastaavasti 27 tuntia.

Ledipasviiri tai sofosbuviiri eivät kumpikaan ole maksaan kertymistä välittävien kuljettajaproteiinien, orgaanisten kationien kuljettajien (*organic cation transporter*, OTC) 1, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 tai OATP1B3 substraatteja. GS-331007 ei ole munuaisten kuljettajaproteiinien, mukaan lukien orgaanisten anionin kuljettaja (OAT) 1 tai OAT3 tai OCT2, substraatti.

Ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin *in vitro*

Klinikalla saavutetuilla pitoisuuksilla ledipasviiri ei estä maksan kuljettimia, mukaan lukien: OATP 1B1 tai 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, monilääke- ja toksisten yhdisteiden ekstruusion (*multidrug and toxic compound extrusion*, MATE) 1 kuljettajat, monilääkeresistentti proteiini (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 tai MRP4. Sofosbuviri ja GS-331007 eivät ole lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1 estäjiä eikä GS-331007 ole OAT1:n, OCT2:n eikä MATE1:n estäjä.

Sofosbuviri ja GS-331007 eivät ole CYP- tai uridiinidifosfaattiglukuronosyltransferaasi (UGT) 1A1 -entsyymien estäjiä tai indusioijia.

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Rotu ja sukupuoli

Ledipasviirilla, sofosbuvirilla tai GS-331007:lla ei ole havaittu rodusta johtuvia kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä eroja. Sofosbuvirilla tai GS-331007:lla ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä sukupuolesta johtuvia farmakokineettisiä eroja. Ledipasviirin AUC-arvo oli 77 % suurempi ja C_{max} -arvo 58 % suurempi naisilla kuin miehillä, mutta sukupuolen ja ledipasviirin altistusten suhdetta ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että analysoiduilla 18-80-vuotiailla HCV-infektioineilla potilailla iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ledipasviirin, sofosbuvirin tai GS-331007:n altistukseen. Ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen klinisiin tutkimuksiin osallistui 235 vähintään 65-vuotiaasta potilasta (8,6 % potilaiden kokonaismäärästä).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Taulukossa 21 on yhteenveto jäljempänä kuvatuista, heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutuksista altistuksiin Harvoni-valmisteen eri aineosille verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Taulukko 21: Heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutukset altistukseen (AUC) sofosbuvirille, GS-331007:lle ja ledipasviirille verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali

	HCV-negatiiviset tutkittavat					Tutkittavat, joilla on HCV-infektio	
	Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR ≥ 50 ja < 80 ml/min/1,73 m ²)	Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m ²)	Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus		Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus
				Annos annettiin 1 tunti ennen dialyysiä	Annos annettiin 1 tunti dialyysin jälkeen		
Sofosbuviri	1,6-kertainen ↑	2,1-kertainen ↑	2,7-kertainen ↑	1,3-kertainen ↑	1,6-kertainen ↑	~ 2-kertainen ↑	1,9-kertainen ↑
GS-331007	1,6-kertainen ↑	1,9-kertainen ↑	5,5-kertainen ↑	≥ 10 -kertainen ↑	≥ 20 -kertainen ↑	~ 6-kertainen ↑	23-kertainen ↑
Ledipasviiri	-	-	↔	-	-	-	1,6-kertainen ↑

↔ tarkoittaa, ettei ledipasviirialtistuksessa ollut kliinisesti merkitsevää muutosta.

Ledipasviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 90 mg:n kerta-annosta HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ($eGFR < 30$ ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla mediaani [vaihteluväli] $CrCl$ 22 [17-29] ml/min).

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuviriannoksen jälkeen HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli lievästi ($eGFR \geq 50$ ja < 80 ml/min/1,73 m²), kohtalaisesti ($eGFR \geq 30$ ja < 50 ml/min/1,73 m²), vaikeasti ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) heikentynyt munuaisten toiminta ja potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD, verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²). GS-331007 poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, jolloin sen erittymiskerroin on noin 53 %. Kun sofosbuviriä oli annettu 400 mg:n kerta-annos, 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta sofosbuviriannoksesta.

Aikuisilla HCV-infektiopotilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ja jotka saivat ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan ($n = 18$), ledipasviirin, sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikka vastasi farmakokinetiikkaa, joka havaittiin HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Ledipasviirin, sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa tutkittiin aikuisilla potilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus. Potilaat saivat ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa ($n = 94$) 8, 12 tai 24 viikon ajan, ja farmakokineettisiä tuloksia verrattiin ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa koskeneissa vaiheen 2/3 tutkimuksissa saatuihin tuloksiin potilailla, joilla munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt.

Heikentynyt maksan toiminta

Ledipasviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 90 mg:n kerta-annosta HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka C). Altistus ledipasviirille plasmassa (AUC_{inf}) oli samanlainen potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, ja verrokeilla, joilla oli normaali maksan toiminta. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisilla HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta altistukseen ledipasviirille.

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun 400 mg sofosbuviriannoksia oli annettu 7 vuorokauden ajan aikuisille HCV-infektiopotilaille, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B ja C). Verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, sofosbuviriin AUC_{0-24} oli 126 % ja 143 % korkeampi potilailla, joilla oli kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt maksan toiminta vastaavasti, kun taas GS-331007:n AUC_{0-24} oli 18 % ja 9 % korkeampi, vastaavasti. Populaatiofarmakokineettinen analyysi HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta altistukseen sofosbuviriin ja GS-331007:lle.

Ruumiinpaino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ruumiinpainolla ei ollut merkittävää vaikutusta sofosbuviriin altistukseen. Altistus ledipasviirille vähenee ruumiinpainon lisääntyessä, mutta vaikutusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Pediatriset potilaat

Ledipasviirin, sofosbuviriin ja GS-331007:n altistukset vähintään 3-vuotiailla pediatriisilla potilailla olivat samanlaisia kuin vaiheen 2/3 tutkimuksissa aikuisilla ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen annon jälkeen. Kaikkien tarkasteltujen farmakokineettisten parametrien 90 %:n luottamusvälit geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon suhteille olivat ennalta määritettyjen samankaltaisuusrajojen sisällä (ero alle kaksinkertainen eli 50–200 %), lukuun ottamatta vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla todettua ledipasviirin C_{tau} -arvoa, joka oli 84 % suurempi (90 %:n luottamusväli 168–203 %), mutta tämän ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellistä.

Ledipasviirin, sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty alle 3-vuotiailla pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ledipasviiri

Rotilla ja koirilla tehdyissä ledipasviiritutkimuksissa ei tunnistettu toksisuuden kohde-elimää AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 7-kertaisia ihmisen altistukseen käytettäessä suositeltua kliinistä annosta.

Ledipasviiri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja rotan mikronukleustesti *in vivo*.

Ledipasviiri ei ollut karsinogeeninen rasH2-siirtogeenisilla hiirillä tehdyssä 26 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa ja rotilla tehdyssä 2 vuoden karsinogeenisuustutkimuksessa altistuksen ollessa hiirillä korkeintaan 26 kertaa suurempi ja rotilla korkeintaan 8 kertaa suurempi kuin ihmisen altistus.

Ledipasviirillä ei ollut haittavaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen. Naarasrotilla keltarauhasten ja implantaatiokohtien keskimääräinen lukumäärä väheni hieman emon altistuksen ollessa 6-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen käytettäessä suositeltua kliinistä annosta. Tasolla, jolla vaikutusta ei havaittu, AUC-altistus ledipasviirille oli uroksilla noin 7- ja naarailla noin 3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen käytettäessä suositeltua kliinistä annosta.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa ledipasviirilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin emolle toksista annosta, kehittyvillä rottien jälkeläisillä todettiin keskimääräistä ruumiinpainon laskua ja painon nousua kun ne altistuivat *in utero* (emolle annetun annoksen kautta) ja laktaation aikana (emon maidon kautta), kun emon altistus oli 4-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen käytettäessä suositeltua kliinistä annosta. Jälkeläisissä ei havaittu vaikutuksia eloonjäämiseen, fyysiseen tai käyttäytymisen kehitykseen tai lisääntymiskykyyn emon altistuksen ollessa samanlainen kuin ihmisten altistus käytettäessä suositeltua kliinistä annosta.

Kun ledipasviiria annettiin imettäville rotille, sitä löydettiin imevien rottien plasmasta, mikä todennäköisesti johtuu ledipasviirin erittymisestä maidon kautta.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on osoitettu, että ledipasviiri on mahdollisesti erittäin pysyvä ja erittäin bioakkumuloituva (vPvB) ympäristössä (ks. kohta 6.6).

Sofosbuviri

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annoksen toksikologisissa tutkimuksissa korkeat annokset 1:1 diastereomeeriseosta aiheuttivat maksaan (koirilla) ja sydämeen (rotilla) kohdistuvia haittavaikutuksia sekä gastrointestinaalisia reaktioita (koirilla). Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviri-altistusta ei voitu havaita luultavasti korkeasta esteraasiaktiivisuudesta johtuen. Altistus pääasialliselle metaboliitille, GS-331007:lle, haittavaikutuksia aiheuttavalla annoksella oli kuitenkin 16 kertaa (rotilla) ja 71 kertaa (koirilla) korkeampi kuin kliininen altistus sofosbuvirille annoksen ollessa 400 mg. Maksa- ja sydänlöydöksiä ei havaittu pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa altistuksen ollessa 5 kertaa (rotilla) ja 16 kertaa (koirilla) suurempi kuin kliininen altistus. Maksa- ja sydänlöydöksiä ei havaittu 2-vuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa altistuksen ollessa 17 kertaa (hiirillä) ja 9 kertaa (rotilla) suurempi kuin kliininen altistus.

Sofosbuviri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja hiiren mikronukleustesti *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehty karsinogeenisuustutkimukset eivät osoita karsinogeenista potentiaalia annettaessa sofosbuviiria hiirille korkeintaan 600 mg/kg/vrk ja rotille 750 mg/kg/vrk. Näissä tutkimuksissa GS-331007-altistus oli korkeintaan 17 kertaa (hiirillä) ja 9 kertaa (rotilla) korkeampi kuin 400 mg sofosbuviiria saaneiden potilaiden kliininen altistus.

Sofosbuviirilla ei ollut vaikutusta alkion/sikiön elinkelpoisuuteen tai hedelmällisyyteen rotilla eikä se ollut teratogeeninen rotille ja kaneille tehdyissä kehitystutkimuksissa. Sofosbuviirilla ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehittymiseen rotilla. Kaneille tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviirialtistus oli 6 kertaa korkeampi kuin odotettu kliininen altistus. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviirialtistusta ei voitu määrittää, mutta ihmisen pääasialliseen metaboliittiin perustuvat altistumarginaali oli noin 5 kertaa korkeampia kuin 400 mg sofosbuviiria saaneiden potilaiden kliininen altistus.

Sofosbuviirista peräisin oleva aines läpäisi istukan raskaana olevilla rotilla ja erittyi imettävien rottien maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kopovidoni
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi
Makrogoli
Talkki
Paraoranssi (E110) (vain Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteinen tabletti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

6 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Harvoni-tabletit toimitetaan suurtiheyksisissä polyetyleni- (HDPE) purkeissa, joissa on polypropyleenista valmistettu turvasuljin, ja jotka sisältävät 28 kalvopäällysteistä tablettia, silikageelikuivausaineen ja polyesteripehmusteen.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla:

- ulkopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (yksi purkki)
- ja vain 90 mg/400 mg tablettien osalta ulkopakkaus, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 28 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa ympäristöriskin (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. marraskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. elokuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harvoni 33,75 mg/150 mg päällystetyt rakeet, annospussi
Harvoni 45 mg/200 mg päällystetyt rakeet, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Harvoni 33,75 mg/150 mg päällystetyt rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 33,75 mg ledipasviiria ja 150 mg sofosbuviriia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää 220 mg laktoosia (monohydraattina).

Harvoni 45 mg/200 mg päällystetyt rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 45 mg ledipasviiria ja 200 mg sofosbuviriia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää 295 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Päällystetyt rakeet, annospussi.

Oranssit päällystetyt rakeet annospussissa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Harvoni on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C -infektion (CHC) hoitoon aikuisille ja vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Hepatiitti C -viruksen (HCV) genotyyppikohtaisen aktiivisuuden osalta ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Harvoni-hoito on aloitettava ja toteutettava CHC:tä sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun Harvoni-annos vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille perustuu painoon (katso tarkemmat tiedot taulukosta 2), ja se voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Taulukko 1: Harvoni-hoidon suositeltu kesto ja samanaikaisesti annettavan ribaviriinin käyttösuositukset tietyissä alaryhmissä

Potilasryhmä (sisältää potilaat, joilla on samanaikainen HIV-infektio)	Hoito ja kesto
<i>Aikuiset ja vähintään 3-vuotiaat pediatriset potilaat^a, joilla on genotyyppin 1, 4, 5 tai 6 CHC</i>	
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	Harvoni 12 viikon ajan. - 8 viikon Harvoni-hoitoa voidaan harkita aiemmin hoitamattomille potilaille, joilla on genotyyppin 1 infektio (ks. kohta 5.1, ION-3-tutkimus).
Potilaat, joilla on kompensoitunut kirroosi	Harvoni + ribaviriini ^{b,c} 12 viikon ajan tai Harvoni (ilman ribaviriinia) 24 viikon ajan. - 12 viikon Harvoni-hoitoa (ilman ribaviriinia) voidaan harkita potilaille, joilla katsotaan olevan pieni sairauden kliinisen etenemisen riski ja joilla on jäljellä muita uusintahoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.4).
Potilaat, jotka ovat saaneet maksansiirron ja joilla ei ole kirroosia tai joilla on kompensoitunut kirroosi	Harvoni + ribaviriini ^{b,c} 12 viikon ajan (ks. kohta 5.1). - 12 viikon Harvoni-hoitoa (ilman ribaviriinia) (potilailla, joilla ei ole kirroosia) tai 24 viikon Harvoni-hoitoa (kirroosipotilailla) voidaan harkita potilaille, joille ribaviriini ei sovi tai jotka eivät siedä sitä.
Potilaat, joilla on dekompensoitunut kirroosi, riippumatta siitä, ovatko he saaneet maksansiirron	Harvoni + ribaviriini ^d 12 viikon ajan (ks. kohta 5.1). - 24 viikon Harvoni-hoitoa (ilman ribaviriinia) voidaan harkita potilaille, joille ribaviriini ei sovi tai jotka eivät siedä sitä.
<i>Aikuiset ja vähintään 3-vuotiaat pediatriset potilaat^a, joilla on genotyyppin 3 CHC</i>	
Potilaat, joilla on kompensoitunut kirroosi ja/tai joiden hoito on aiemmin epäonnistunut	Harvoni + ribaviriini ^b 24 viikon ajan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

a Katso vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden painoon perustuvat Harvoni-valmisteen annossuositukset taulukosta 2.

b Aikuiset: ribaviriinia painon mukaan (< 75 kg = 1 000 mg ja ≥ 75 kg = 1 200 mg) suun kautta annettuna, kahteen annokseen jaettuna ruuan kanssa.

c Pediatriset potilaat: ribaviriinin annossuositukset ovat alla olevassa taulukossa 4.

d Ribaviriinin annostusohjeet aikuisille potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi, ovat alla olevassa taulukossa 3.

Taulukko 2: Vähintään 3-vuotiaiden suun kautta otettavia Harvoni-rakeita käyttävien pediatristen potilaiden annossuositukset*

Ruumiinpaino (kg)	Annospussissa olevien suun kautta otettavien rakeiden annostus	Päivittäinen ledipasviiri/sofosbuviri-annos
≥ 35	kaksi 45 mg/200 mg annospussia rakeita kerran vuorokaudessa	90 mg/400 mg/vrk
17 – < 35	yksi 45 mg/200 mg annospussi rakeita kerran vuorokaudessa	45 mg/200 mg/vrk
< 17	yksi 33,75 mg/150 mg annospussi rakeita kerran vuorokaudessa	33,75 mg/150 mg/vrk

* Harvoni-valmistetta on saatavilla myös 45 mg/200 mg ja 90 mg/400 mg kalvopäällysteisinä tabletteina (ks. kohta 5.1). Katso lisätietoja kalvopäällysteisten Harvoni-tablettien valmisteyhteenvedoista.

Taulukko 3: Ribaviriinin annostusohjeet, kun se annetaan Harvoni-valmisteen kanssa aikuisille potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi

Potilas	Ribaviriiniannos*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) -luokan B kirroosi ennen maksansiirtoa	1 000 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on < 75 kg, ja 1 200 mg potilaille, joiden paino on ≥ 75 kg
CPT-luokan C kirroosi ennen maksansiirtoa	Aloitusannos on 600 mg. Jos aloitusannos on hyvin siedetty, annos voidaan suurentaa korkeintaan 1 000–1 200 mg:aan vuorokaudessa (1 000 mg:aan potilailla, joiden paino on < 75 kg, ja 1 200 mg:aan potilailla, joiden paino on ≥ 75 kg). Jos aloitusannos ei ole hyvin siedetty, annosta on pienennettävä kliinisen tarpeen mukaan hemoglobiiniarvojen perusteella.
CPT-luokan B tai C kirroosi, maksansiirron saanut	

* Jos normaalisoidumpaa ribaviriiniannosta (painon ja munuaisten toiminnan mukaan) ei voida saavuttaa siedettävyyden vuoksi, on harkittava 24 viikon hoitoa Harvoni-valmisteella ja ribaviriinilla relapsiriskin minimoimiseksi.

Kun aikuisille annetaan ribaviriinia Harvoni-valmisteen lisäksi, lue myös ribaviriinin valmisteyhteenveto.

Vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille suositellaan seuraavaa ribaviriiniannosta, kun ribaviriinin päivittäinen annos on jaettu kahteen annokseen ja ribaviriini annetaan ruuan kanssa:

Taulukko 4: Ribaviriinin annostusohjeet, kun se annetaan Harvoni-valmisteen kanssa vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille

Ruumiinpaino kg	Ribaviriiniannos*
< 47	15 mg/kg/vrk
47–49	600 mg/vrk
50–65	800 mg/vrk
66–74	1 000 mg/vrk
> tai = 75	1 200 mg/vrk

* Ribaviriinin vuorokausiannos perustuu painoon ja annetaan suun kautta kahteen annokseen jaettuna ruuan kanssa.

Ribaviriiniannoksen muuttaminen aikuisilla, joilla annos on 1 000–1 200 mg vuorokaudessa

Jos Harvoni-valmistetta käytetään yhdistelmänä ribaviriinin kanssa ja potilaalla ilmenee vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy ribaviriiniin, ribaviriiniannosta on tarvittaessa muutettava tai sen käyttö on lopetettava, kunnes haittavaikutus lieventyy tai sen vaikeusaste pienenee. Taulukossa 5 annetaan annosmuutoksiin ja hoidon lopettamiseen liittyviä ohjeita, jotka perustuvat potilaan hemoglobiinipitoisuuteen ja sydänstatukseen.

Taulukko 5: Ohjeet ribaviriiniannoksen muuttamiseksi, kun sitä annetaan yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa aikuisille

Laboratorioarvot	Pienennä ribaviriiniannos 600 mg:aan/vrk, jos	Lopeta ribaviriinihoito, jos:
Hemoglobiiniarvo potilailla, joilla ei ole sydänsairautta	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobiiniarvo potilailla, joilla anamneesissa vakaa sydänsairaus	hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl minkä tahansa neljän viikon hoitojakson aikana	< 12 g/dl huolimatta hoidosta pienennetyllä annoksella 4 viikon ajan

Kun ribaviriinihoito on keskeytetty joko poikkeavien laboratorioarvojen tai kliinisten oireiden vuoksi, ribaviriinihoito voidaan yrittää aloittaa uudelleen 600 mg:n vuorokausiannoksella, minkä jälkeen vuorokausiannos suurennetaan 800 mg:aan. Ei kuitenkaan ole suositeltavaa suurentaa ribaviriiniannosta alun perin määrättyyn annokseen (1 000–1 200 mg vuorokaudessa).

Alle 3-vuotiaat pediatriiset potilaat

Harvoni-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Väliin jäänyt annos

Potilaille on kerrottava, että jos he oksentavat 5 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, on otettava ylimääräinen annos. Jos he oksentavat yli 5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, ylimääräinen annos ei ole tarpeen (ks. kohta 5.1).

Jos annos jää ottamatta eikä normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 18:aa tuntia, potilasta kehoitetaan ottamaan ylimääräinen annos mahdollisimman pian ja ottamaan seuraava annos normaaliin aikaan. Jos normaalista ajankohdasta on kulunut yli 18 tuntia, potilasta kehoitetaan odottamaan ja ottamaan seuraava annos normaaliin aikaan. Potilasta on kehoitettava olemaan ottamatta kaksinkertaista annosta.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Harvoni-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta.

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai dialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (*end stage renal disease*, ESRD). Harvoni-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Harvoni-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh–Turcotte (CPT) -luokka A, B tai C) (ks. kohta 5.2). Ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen turvallisuus ja teho on vahvistettu potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

Harvoni voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Suun kautta otettavien Harvoni-rakeiden nielemistä voidaan helpottaa ruuan tai veden avulla alla kuvatulla tavalla. Harvoni voidaan myös niellä ilman ruokaa tai vettä.

Harvoni-rakeiden ottaminen ruuan kanssa nielemisen helpottamiseksi

Nielemisen helpottamiseksi rakeet voidaan ottaa ruuan kanssa. Tällöin potilasta on neuvottava ripottelemaan rakeet yhdelle tai useammalle lusikalliselle huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää pehmeää ja ei-hapanta ruokaa. Potilaita on neuvottava ottamaan Harvoni-rakeet 30 minuutin kuluessa niiden sekoittamisesta varovasti ruokaan. Kitkerän maun välttämiseksi annokset on nieltävä pureskelematta. Ei-happamia ruokia ovat esimerkiksi suklaakastike, perunamuusi ja jäätelö.

Harvoni-rakeiden ottaminen veden kanssa nielemisen helpottamiseksi

Kun potilas ottaa rakeet veden kanssa, hänelle on kerrottava, että rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä veden kanssa.

Harvoni-rakeiden ottaminen ilman ruokaa tai vettä.

Kun potilas ottaa rakeet ilman ruokaa tai vettä, hänelle on kerrottava, että rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä. Potilasta on neuvottava nielemään koko annos pureskelematta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Antaminen yhdessä rosuvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Käyttö voimakkaiden P-gp:n indusoidijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita suoliston P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusoidijia (karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja makikuisma). Yhteiskäyttö vähentää merkittävästi ledipasviirin ja sofosbuviriin pitoisuuksia plasmassa ja voi johtaa Harvoni-valmisteen tehon häviämiseen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harvoni-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden sofosbuviriin sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Genotyyppikohtainen aktiivisuus

Eri HCV-genotyypeille suositellut hoito-ohjelmat, ks. kohta 4.2. Genotyyppikohtainen virologinen ja kliininen aktiivisuus, ks. kohta 5.1.

Kliinisiä tietoja Harvoni-valmisteen käytön tueksi aikuisilla, joilla on genotyyppin 3 HCV-infektio, on niukasti (ks. kohta 5.1). 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviriin + ribaviriini -yhdistelmähoidon suhteellista tehoa verrattuna 24 viikon sofosbuviriin + ribaviriini -yhdistelmähoitoon ei ole tutkittu.

Konservatiivista 24 viikon hoitoa suositellaan kaikille aiemmin hoitoa saaneille genotyyppin 3 potilaille sekä aiemmin hoitamattomille genotyyppin 3 potilaille, joilla on kirroosi (ks. kohta 4.2). Genotyyppin 3 infektiossa Harvoni-valmisteen käyttöä (aina samanaikaisesti ribaviriinin kanssa) tulee harkita vain potilaille, joilla katsotaan olevan suuri sairauden kliinisen etenemisen riski ja joilla ei ole jäljellä muita hoitovaihtoehtoja.

Kliinisiä tietoja Harvoni-valmisteen käytön tueksi aikuisilla, joilla on genotyyppin 2 ja 6 HCV-infektio, on niukasti (ks. kohta 5.1).

Vaikea bradykardia ja johtumishäiriö

Vaikeita, hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviriin sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa. Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa HCV-hoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää potilailla, joita hoidetaan Harvoni-valmisteella, vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisaajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös niille potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viime kuukauden aikana ja joille on tarkoitus aloittaa Harvoni-hoito.

Kaikkia potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti tai ovat äskettäin käyttäneet amiodaronia, on varoitettava bradykardian ja johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

Käyttö diabetespotilaille

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa virukseen vaikuttavalla lääkeaineella. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niillä diabetespotilailla, joille aloitetaan hoito virukseen vaikuttavalla lääkeaineella, glukoosipitoisuutta on seurattava tarkoin varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava virukseen vaikuttavan lääkehoidon aloittamisesta.

Samanaikainen HCV/HBV (hepatiitti B -virus) -infektio

Virukseen vaikuttavien lääkeaineiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista, ja osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. Samanaikaisesti HBV- ja HCV-infektioita sairastavilla potilailla on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Aikaisemmin hepatiitti C -virukseen vaikuttaville lääkeaineille altistuneiden potilaiden hoito

Suurimmassa osassa tapauksista potilailla, joilla ledipasviiri/sofosbuviri-hoito epäonnistuu, havaitaan ledipasviiriherkkyyttä merkittävästi alentavien NS5A-resistenttien mutaatioiden valikoitumista (ks. kohta 5.1). Rajalliset tiedot osoittavat, että tällaiset NS5A-mutaatiot eivät palaudu pitkäaikaisseurannassa. Tällä hetkellä ei ole tietoja, jotka osoittavat NS5A-estäjän sisältävän uusintahoidon ohjelman tehon sellaisilla potilailla, joilla ledipasviiri/sofosbuviri-hoito on epäonnistunut. Vastaavasti tällä hetkellä ei ole tietoja, jotka osoittavat NS3/4A-proteaasineestäjän tehon potilailla, joilla NS3/4A-proteaasineestäjän sisältävä hoito on aiemmin epäonnistunut. Nämä potilaat saattavat siten olla HCV-infektion hoidossa riippuvaisia muihin ryhmiin kuuluvista lääkevalmisteista. Näin ollen pitempää hoitoaikaa tulee harkita potilaille, joiden jäljellä olevat uusintahoitovaihtoehdot ovat epävarmat.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Harvoni-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Kun Harvoni-valmistetta käytetään yhdessä ribaviiriin kanssa potilailla, joiden kreatiniinin poistuma (CrCl) on < 50 ml/min (ks. kohta 5.2), on tarpeen tutustua myös ribaviiriin valmisteyhteenvetoon.

Aikuiset, jotka sairastavat dekompensoitua kirroosia ja/tai odottavat maksansiirtoa tai ovat saaneet maksansiirron

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on genotyyppi 5 ja 6 HCV-infektio ja jotka sairastavat dekompensoitua kirroosia ja/tai odottavat maksansiirtoa tai ovat saaneet maksansiirron. Harvoni-hoitoa on arvioitava sen mukaan, mitkä ovat hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit kullekin yksittäiselle potilaalle.

Käyttö kohtalaisten P-gp:n indusoidijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia suoliston P-gp:n indusoidijia (esim. okskarbatsepiini), saattavat vähentää ledipasviirin ja sofosbuviriin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä Harvoni-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Käyttö tiettyjen antiretroviraalisten HIV-hoito-ohjelmien kanssa

Harvoni-valmisteen on osoitettu suurentavan tenofoviirialtistusta, etenkin kun sitä käytetään yhdessä sellaisen HIV-hoito-ohjelman kanssa, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilifumaraattia ja jotakin farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia). Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta yhteiskäytössä Harvoni-valmisteen ja farmakokineettisen tehostajan kanssa ei ole varmistettu. Mahdolliset hyödyt ja riskit, jotka liittyvät Harvoni-valmisteen samanaikaiseen antoon yhdessä elvitegraviiria/kobisistaattia/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävien kiinteäannoksisten yhdistelmätablettien tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja tehostetun HIV-proteaasinestäjän (esim. atsanaviirin tai darunaviirin) kanssa, on huomioitava etenkin potilailla, joilla on suurentunut munuaisten toimintahäiriön riski. Potilaita, jotka saavat Harvoni-valmistetta samanaikaisesti elvitegraviirin/kobisistaatin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja tehostetun HIV-proteaasinestäjän kanssa, on tarkkailtava tenofoviiriin liittyvien haittavaikutusten varalta. Katso munuaisten toiminnan tarkkailuun liittyviä suosituksia tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin tai elvitegraviirin/kobisistaatin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin valmisteyhteenvedoista.

Käyttö HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa

Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa voi suurentaa huomattavasti statiinin pitoisuuksia, mikä lisää myopatian ja rhabdomyolyyysin riskiä (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Harvoni-valmisteen käyttöä alle 3-vuotiaille pediatrisille potilaille ei suositella, koska sen turvallisuutta ja tehoa tässä väestöryhmässä ei ole varmistettu.

Apuaineet

Harvoni sisältää paraoranssia (E110), atsoväriainetta, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Se sisältää myös laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Harvoni sisältää ledipasviiria ja sofosbuviriä, kaikki näitä yksittäisiä vaikuttavia aineita käytettäessä havaitut yhteisvaikutukset voivat esiintyä myös Harvoni-valmistetta käytettäessä.

Harvoni-hoidon mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ledipasviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjä *in vitro* ja se saattaa lisätä näiden kuljettajaproteiinien samanaikaisesti annettujen substraattien imeytymistä suolistosta.

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus Harvoni-hoitoon

Ledipasviiri ja sofosbuviri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n ja BCRP:n substraatteja, kun taas GS-331007 ei ole.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita P-gp:n indusioijia (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja mäkikuisma), saattavat merkittävästi vähentää ledipasviirin ja sofosbuviriin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen, ja niiden käyttö on siksi vasta-aiheista Harvoni-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia suoliston P-gp:n indusioijia (esim. okskarbatsepiini), saattavat vähentää ledipasviirin ja sofosbuviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä Harvoni-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä P-gp:ta ja/tai BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä ledipasviirin ja sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa lisäämättä GS-331007:n pitoisuutta plasmassa. Harvoni-valmistetta voidaan antaa yhdessä P-gp:n ja/tai BCRP:n estäjien kanssa. Kliinisesti merkittäviä ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, jotka välittyvät CYP450- tai UGT1A1 -entsyymien kautta, ei ole odotettavissa.

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

Koska maksan toiminta voi muuttua Harvoni-hoidon aikana, INR-arvoja on syytä seurata tarkasti.

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus maksassa metaboloituvien lääkkeisiin

Hepatiitti C -viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset virukseen vaikuttavan hoidon aikana saattavat vaikuttaa maksassa metaboloituvien lääkkeiden (esimerkiksi immuunisalpaajien, kuten kalsineuriinin estäjien) farmakokinetiikkaan.

Harvoni-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Taulukossa 6 luetellaan vahvistetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (jossa 90 % luottamusväli [CI] geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon [*geometric least-squares mean*, GLSM] suhteelle oli ennalta määriteltujen vastaavuusrajojen sisällä: "↔", yläpuolella "↑", tai alapuolella "↓"). Kuvatut lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, joissa on tutkittu joko ledipasviiri/sofosbuviiri-valmistetta, tai ledipasviiria ja sofosbuviiria yksittäisinä vaikuttavina aineina, tai ne ovat ennustettuja lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa esiintyä ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen käytön yhteydessä. Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 6: Harvoni-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HAPONESTOLÄÄKKEET		
		Ledipasviirin liukoisuus vähenee pH:n noustessa. Mahalaukun pH:ta nostavien lääkevalmisteiden odotetaan pienentävän ledipasviirin pitoisuutta.
<i>Antasidit</i>		
Esim. alumiini- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviiri ↔ GS-331007 (Mahalaukun pH:n nousu)	On suositeltavaa pitää antasidin ja Harvoni-valmisteen antamisen välillä 4 tunnin väli.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>H₂-reseptorin antagonistit</i>		
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos)/ ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) ^c / sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^{c, d} Famotidiini annosteltuna samanaikaisesti Harvoni-valmisteen kanssa ^d Simetidiini ^c Nitsatidiini ^c Ranitidiini ^c	Ledipasviiri ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuviri ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Mahalaukun pH:n nousu)	H ₂ -reseptorin antagonistteja voidaan antaa samanaikaisesti tai porrastettuna Harvoni-valmisteen kanssa annoksina, jotka eivät ylitä kahdesti päivässä otettua famotidiini 40 mg -annostelua vastaavia annoksia.
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos)/ ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) ^c / sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^{c, d} Famotidiini annosteltuna 12 tuntia ennen Harvoni-valmistetta ^d	Ledipasviiri ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuviri ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Mahalaukun pH:n nousu)	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) ^c / sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^c Omepratsoli annosteltuna samanaikaisesti Harvoni-valmisteen kanssa Lansopratsoli ^c Rabepratsoli ^c Pantopratsoli ^c Esomepratsoli ^c	Ledipasviiri ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuviri ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Mahalaukun pH:n nousu)	Protonipumpun estäjää voidaan ottaa omepratsoli 20 mg:aa vastaavina annoksina samanaikaisesti Harvoni-valmisteen kanssa. Protonipumpun estäjiä ei pidä ottaa ennen Harvoni-valmistetta.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Amiodaroni	Vaikutusta amiodaronin, sofosbuviriin ja ledipasviiriin pitoisuuksiin ei tunneta.	Amiodaronin samanaikainen antaminen sofosbuviriä sisältävän hoidon kanssa saattaa aiheuttaa vakavan oireisen bradykardian. Käytettävä vain, jos vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tiivistä seuranta suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan Harvoni-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Digoksiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Digoksiini ↔ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n esto)	Harvoni-valmisteen samanaikainen antaminen digoksiinin kanssa saattaa lisätä digoksiinin pitoisuutta. Annettaessa digoksiinia yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa on noudatettava varovaisuutta ja digoksiinin hoito-ohjeiden pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Dabigatraanieteksiläti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Dabigatraani ↔ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n esto)	Kliininen tarkkailu, verenvuodon ja anemian merkkien valvonta, on suositeltavaa, kun dabigatraanieteksilätiä annetaan yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa. Koagulaatiotestillä voidaan tunnistaa potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski suurentuneen dabigatraanialtistuksen vuoksi.
K-vitamiinin antagonistit	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinien antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta muuttuu Harvoni-hoidon aikana.
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (ei saatavilla) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (ei saatavilla) (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista karbamatsepiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Okskarbatsepiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen samanaikaisen annon okskarbatsepiinin kanssa odotetaan laskevan ledipasviirin ja sofosbuvirin pitoisuutta, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
ANTIMYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) ^d	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> Rifampisiini ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Havaittu:</i> Ledipasviiri ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/ sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^d	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> Rifampisiini ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (P-gp:n induktio)	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Rifabutiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (ei saatavilla) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (ei saatavilla) (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifabutiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Rifapentiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen samanaikaisen annon rifapentiinin kanssa odotetaan laskevan ledipasviirin ja sofosbuvirin pitoisuutta, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami (2,5 mg:n kerta-annos) / ledipasviiri (90 mg:n kerta-annos) Ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa)	<i>Havaittu:</i> Midatsolaami ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (CYP3A:n esto) Midatsolaami ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (CYP3A:n induktio) <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007	Harvoni- tai midatsolaamiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia- alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYMIN ESTÄJÄT</i>		
Efavirentsi/ emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifuma raatti (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^c / sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Efavirentsi ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtrisitabiini ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofoviiri ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasviiri ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuviri ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Harvoni- tai efavirentsi-/ emtrisitabiini-/ tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Emtrisitabiini/ rilpiviriini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200 mg/ 25 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^{c/} sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Emtrisitabiini ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpiviriini ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofoviiri ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasviiri ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuviri ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Harvoni- tai emtrisitabiini-/ rilpiviriini-/ tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Abakaviiri/ lamivudiini (600 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^{c/} sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Abakaviiri ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudiini ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasviiri ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuviri ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Harvoni- tai abakaviiri-/lamivudiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: HIV-PROTEAASINESTÄJÄT</i>		
Atatsanaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (300 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^{c/} sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Atatsanaviiri ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasviiri ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuviri ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Harvoni- tai (ritonaviirilla tehostetun) atatsanaviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Tietoja yhdistelmästä tenofoviiri/emtrisitabiini + atatsanaviiri/ritonaviiri on annettu seuraavassa.
Atatsanaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (300 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa)^{c/} sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa)^{c, d} Annosteltu samanaikaisesti^f	Atatsanaviiri ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonaviiri ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtrisitabiini ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofoviiri ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasviiri ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuviri ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa suurensi tenofoviirin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta käytettäessä Harvoni-valmistetta ja jotakin farmakokineettistä tehostajaa (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) ei ole varmistettu. Yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava tiiviisti, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohta 4.4). Myös atatsanaviiripitoisuudet suurentuvat, mikä aiheuttaa bilirubiinitason nousun/keltaisuuden riskin. Tämä riski on vielä suurempi, jos ribaviriinia käytetään osana HCV-hoitoa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Darunaviiri ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasviiri ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Harvoni- tai (ritonaviirilla tehostetun) darunaviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Tietoja yhdistelmästä tenofoviiri/emtrisitabiini + darunaviiri/ritonaviiri on annettu seuraavassa.
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa)/ sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa)	Darunaviiri ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuviri ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa)^{c/} sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa)^{c, d} Annosteltu samanaikaisesti^f	Darunaviiri ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonaviiri ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtrisitabiini ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofoviiri ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasviiri ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuviri ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa käytetyn darunaviirin/ritonaviirin kanssa suurensi tenofoviirin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta käytettäessä Harvoni-valmistetta ja jotakin farmakokineettistä tehostajaa (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) ei ole varmistettu. Yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava tiiviisti, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Lopinaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Lopinaviiri ↑ Ritonaviiri ↔ Emtrisitabiini ↑ Tenofoviiri ↑ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007	Harvoni-valmisteen antamisen yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa käytetyn lopinaviirin/ritonaviirin kanssa odotetaan suurentavan tenofoviirin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta käytettäessä Harvoni-valmistetta ja jotakin farmakokineettistä tehostajaa (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) ei ole varmistettu. Yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava tiiviisti, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohta 4.4).
Tipranaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen samanaikaisen annon (ritonaviirilla tehostetun) tipranaviirin kanssa odotetaan laskevan ledipasviirin pitoisuutta, mikä johtaa Harvoni-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: INTEGRAASINESTÄJÄT		
Raltegraviiri (400 mg kahdesti vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Raltegraviiri ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasviiri ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Harvoni- tai raltegraviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Raltegraviiri (400 mg kahdesti vuorokaudessa)/ sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Raltegraviiri ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuviri ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Elvitegraviiri/ kobisistaatti/ emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg kerran vuorokaudessa)/ ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^c / sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^c	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Emtrisitabiini ↑ Tenofoviiri <i>Havaittu:</i> Elvitegraviiri ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobisistaatti ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasviiri ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuviri ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Annettaessa yhdessä elvitegraviirin/ kobisistaatin/ emtrisitabiinin/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa Harvoni-valmisteen odotetaan suurentavan tenofoviirin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta käytettäessä Harvoni-valmistetta ja jotakin farmakokineettistä tehostajaa (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) ei ole varmistettu. Yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava tiiviisti, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohta 4.4).
Dolutegraviiri	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Dolutegraviiri ↔ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
KASVIROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Ledipasviiri ↓ Sofosbuviri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Harvoni-valmisteen käyttö on vasta-aiheista mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.3).
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Rosuvastatiini ^g	↑ Rosuvastatiini (Lääkkeiden kuljettajaproteiinien OATP ja BCRP esto)	Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa huomattavasti rosuvastatiinin pitoisuuksia (monikertainen AUC:n nousu), mikä liitetään suurentuneeseen myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyysin, riskiin. Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä rosuvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Pravastatiini ^g	↑ Pravastatiini	Harvoni-valmisteen antaminen yhdessä pravastatiinin kanssa voi suurentaa huomattavasti pravastatiinin pitoisuuksia, mikä liitetään suurentuneeseen myopatian riskiin. Näiden potilaiden kliininen ja biokemiallinen tarkkailu on suositeltavaa ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).
Muut statiinit	<i>Odotettavissa:</i> ↑ Statiinit	Yhteisvaikutuksia muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa ei voida sulkea pois. Annettaessa yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa statiinien annoksen pienentämistä on harkittava ja statiinien haittavaikutuksia on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).
NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET		
Metadoni	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Ledipasviiri	Harvoni- tai metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Metadoni (Metadoni-ylläpitohoito [30-130 mg/vrk])/sofosbuviiiri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^d	R-metadoni ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadoni ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuviiiri ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini ^g	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Ledipasviiri ↔ Siklosporiini	Harvoni- tai siklosporiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tämän jälkeen huolellinen seuranta ja mahdollisesti siklosporiiniannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen.
Siklosporiini (600 mg:n kerta-annos)/sofosbuviiiri (400 mg:n kerta-annos) ^h	Siklosporiini ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuviiiri ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli) ^{a,b}	Harvoni-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Takrolimuusi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Ledipasviiri	Harvoni- tai takrolimuusiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tämän jälkeen huolellinen seuranta ja mahdollisesti takrolimuusiannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen.
Takrolimuusi (5 mg:n kerta-annos)/sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^h	Takrolimuusi ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuviri ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<i>SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET</i>		
Norgestimaatti/etinyyliestradioli (norgestimaatti 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyyliestradioli 0,025 mg)/ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Norelgestromiini ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestreeli ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinyyliestradioli ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Norgestimaatti/etinyyliestradioli (norgestimaatti 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyyliestradioli 0,025 mg)/sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^d	Norelgestromiini ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestreeli ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinyyliestradioli ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a Farmakokineettisten parametrien keskimääräinen suhde (90 % CI) lääkevalmisteilla, joita annettiin samanaikaisesti pelkästään yhden tutkimuslääkkeen kanssa tai yhdistettynä kummankin tutkimuslääkkeen kanssa. Ei vaikutusta = 1,00.

b Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.

c Annettu Harvoni-valmisteena.

d Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70-143 %.

e Nämä lääkevalmisteet kuuluvat sellaiseen ryhmään, jossa samanlaisia yhteisvaikutuksia voitiin ennustaa.

f Atatsanaviirin/ritonaviirin + emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin tai darunaviirin/ritonaviirin + emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja Harvoni-valmisteen porrastettu anto (12 tunnin välein) tuotti samanlaisia tuloksia.

g Tässä tutkimuksessa oli mukana myös kaksi muuta suoraan vaikuttavaa viruslääkettä.

h Bioekvivalenssi-/vastaavuusraja 80-125 %.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kun Harvoni-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, naispotilaiden samoin kuin miespotilaiden naispartnerien tulee äärimmäisen tarkasti välttää raskaaksi tulemista. Ribaviriinilla on osoitettu olevan merkittävä, epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttava vaikutus kaikissa eläinlajeissa, joita on altistettu ribaviriinille. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tai heidän miespartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen, kuten ribaviriinin valmisteyhteenvedossa suositellaan. Katso lisätietoja ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) ledipasviirin, sofosbuviirin tai Harvoni-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Rotilla ja kaneilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia sikiön kehitykseen ledipasviiria tai sofosbuviiria käytettäessä. Ei ole kuitenkaan ollut mahdollista täysin arvioida sofosbuviirin altistusmarginaalia rotilla verrattuna altistukseen ihmisillä käytettäessä suositeltua kliinistä annosta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Harvoni-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ledipasviiri tai sofosbuviiri ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet ledipasviirin sekä sofosbuviirin metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi Harvoni-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja Harvoni-valmisteen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu ledipasviirin tai sofosbuviirin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Jos ribaviriinia käytetään yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa, vasta-aiheet koskien ribaviriinin käyttöä raskauden ja imetyksen aikana ovat voimassa (katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Harvoni-valmisteella (käytettynä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa) ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että väsymys on ledipasviiri/sofosbuviiri-hoitoa saavilla potilailla yleisempää kuin lumelääkettä saavilla potilailla.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo aikuisilla

Harvoni-valmisteen turvallisuusarviointi perustui pääasiassa faasin 3 kliinisistä tutkimuksista saatuihin yhdistettyihin tietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui 1 952 potilasta, jotka saivat Harvoni-valmistetta 8, 12 tai 24 viikon ajan (mukaan lukien 872 potilasta, jotka saivat Harvoni-valmistetta yhdessä ribanaviirin kanssa). Tutkimuksissa ei käytetty vertailuvalmistetta.

Hoidon haittavaikutusten vuoksi pysyvästi keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 0 %, < 1 % ja 1 % ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta 8, 12 ja 24 viikon ajan saaneilla potilailla ja < 1 %, 0 % ja 2 % ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmähoitoa 8, 12 ja 24 viikon ajan saaneilla potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa väsymys ja päänsärky olivat ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa saaneilla potilailla yleisempiä kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Kun ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta tutkittiin ribaviriinin kanssa, ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmähoitoon yleisimmät haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia ribaviriinin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä odotettujen haittavaikutusten esiintymistiheys tai vaikeusaste noussut.

Luettelo haittatapahtumista

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu käytettäessä Harvoni-valmistetta (taulukko 7). Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 7: Haittavaikutukset, jotka on havaittu Harvoni-hoidon yhteydessä

Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleinen	päänsärky
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleinen	ihottuma
Tuntematon	angioedeema
<i>Yleisoireet:</i>	
Hyvin yleinen	väsymys

Aikuiset, jotka sairastavat dekompensoitua kirroosia ja/tai odottavat maksansiirtoa tai ovat saaneet maksansiirron

Ribaviriinin kanssa samanaikaisesti 12 tai 24 viikon ajan annetun ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen turvallisuusprofiilia arvioitiin kahdessa avoimessa tutkimuksessa (SOLAR-1 ja SOLAR-2) aikuisilla, joilla on dekompensoitunut maksasairaus ja/tai jotka ovat saaneet maksansiirron. Uusia haittavaikutuksia ei havaittu potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi ja/tai jotka olivat saaneet maksansiirron ja jotka saivat ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmähoitoa. Vaikka haittavaikutuksia, mukaan lukien vakavia haittavaikutuksia, ilmeni useammin tässä tutkimuksessa verrattuna tutkimuksiin, joista oli suljettu pois dekompensoituneet potilaat ja/tai potilaat, jotka olivat saaneet maksansiirron, havaitut haittavaikutukset olivat sellaisia, joita odotetaan pitkälle edenneen maksasairauden ja/tai elinsiirron kliinisinä seurauksina tai ne olivat yhdenmukaisia ribaviriinin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. tämän tutkimuksen yksityiskohdat kohdasta 5.1).

39 %:lla ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmällä hoidetuista potilaista hemoglobiini laski hoidon aikana arvoon < 10 g/dl ja 13 %:lla arvoon $< 8,5$ g/dl. Ribaviriinihoito lopetettiin 15 %:lla potilaista.

7 %:lla maksansiirron saaneista immuunisalpaajalääkitystä muutettiin.

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt

Avoimessa tutkimuksessa (tutkimus 0154) ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa annettiin 12 viikon ajan 18 potilaalle, joilla oli genotyyppi 1 krooninen hepatiitti C ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Tässä niukassa kliinisessä turvallisuustietoa koskevassa aineistossa haittatapahtumien esiintyvyys ei ollut selvästi suurempi verrattuna siihen, mitä on odotettavissa potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Harvoni-valmisteen turvallisuutta on arvioitu 12 viikon pituisessa ei-kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 95 potilasta, joilla on dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (tutkimus 4063). Tässä tutkimuksessa altistus sofosbuviriin metaboliitille GS-331007 oli 20-kertainen, mikä ylitti pitoisuudet, joilla haittavaikutuksia on havaittu prekliinisissä tutkimuksissa. Tässä niukassa kliinisiä tietoja koskevassa turvallisuusaineistossa haittatapahtumien ja kuolemien esiintyvyys ei ollut selvästi suurempi verrattuna siihen, mitä on odotettavissa ESRD-potilailla.

Pediatriset potilaat

Harvoni-valmisteen turvallisuus ja teho vähintään 3-vuotiailla pediatriisilla potilailla perustuu vaiheen 2 avoimesta kliinisestä tutkimuksesta (tutkimus 1116) saatuihin tietoihin. Tutkimukseen otettiin mukaan 226 potilasta, jotka saivat ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta 12 tai 24 viikon ajan tai ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta ja ribaviriinia 24 viikon ajan. Haittavaikutukset olivat vastaavanlaisia kuin kliinisissä tutkimuksissa ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta saaneilla aikuisilla (ks. taulukko 7).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt

Vaikeita bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun Harvoni-valmistetta käytetään yhdessä amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ihosairaudet

Esiintymistiheys tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu ledipasviiriannos oli 120 mg kahdesti päivässä 10 päivän ajan ja suurin dokumentoitu sofosbuviriannos oli 1 200 mg:n kerta-annos. Näissä terveille vapaaehtoisille tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia vaikutuksia näillä annostasoilla, ja haittavaikutukset olivat esiintymistiheydeltään ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin lumelääkeryhmistä ilmoitetut haittavaikutukset. Tätä korkeampien annosten vaikutuksia ei tunneta.

Spesifistä vastalääkettä Harvoni-valmisteen yliannostukseen ei tunneta. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytysoireiden varalta. Harvoni-valmisteen yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Hemodialyysi ei todennäköisesti saa aikaan ledipasviirin merkittävää poistumista, koska ledipasviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Hemodialyysillä voidaan tehokkaasti poistaa sofosbuviriin pääasiallista kiertävää metaboliittia GS-331007:ta; tällöin erittymissuhde on 53 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP51

Vaikutusmekanismi

Ledipasviiri on hepatiitti C -viruksen (HCV) estäjä, jonka vaikutus kohdistuu HCV:n NS5A-proteiiniin. NS5A on oleellinen RNA:n replikaatiossa ja HCV-virionien kokoamisessa. Tällä hetkellä ei voida biokemiallisesti vahvistaa, että ledipasviiri estäisi NS5A:ta, koska NS5A ei toimi entsymaattisesti. Resistenssin selektio- ja ristiresistenssitutkimuksissa *in vitro* on osoitettu, että ledipasviirin vaikutus kohdistuu NS5A:han.

Sofosbuviri on HCV:n NS5B RNA -riippuvaisen RNA-polymeraasin pan-genotyyppinen estäjä. Tämä polymeraasi on oleellinen virusreplikaation kannalta. Sofosbuviri on nukleotidirakenteinen aihiolääke, joka muuttuu solunsisäisessä metaboliassa farmakologisesti aktiiviseksi uridiinianalogitritofosfaatiksi (GS-461203), jonka NS5B-polymeraasi voi yhdistää HCV-RNA:han ja joka toimii ketjun katkaisijana. GS-461203 (sofosbuviriin aktiivinen metaboliitti) ei ole ihmisen DNA- ja RNA-polymeraasien estäjä eikä mitokondrioiden RNA:n polymeraasin estäjä.

Antiviraalinen aktiivisuus

Ledipasviirin ja sofosbuviriin EC₅₀-arvot kliinisistä isolaateista saatuja, NS5A- ja NS5B-sekvenssejä koodaavia täysimittaisia tai kimeerisiä replikoneja kohtaan on esitetty taulukossa 8. Ihmisen 40 % seerumilla ei ollut vaikutusta sofosbuviriin aktiivisuuteen HCV-virusta vastaan, mutta se alensi ledipasviirin HCV-virusta vastaan suunnattua aktiivisuutta 12-kertaisesti genotyyppiin 1a HCV-replikoneja kohtaan.

Taulukko 8: Ledipasviirin ja sofosbuviriin aktiivisuus kimeerisiä replikoneja kohtaan

Replikonien genotyyppi	Ledipasviirin aktiivisuus (EC ₅₀ , nM)		Sofosbuviriin aktiivisuus (EC ₅₀ , nM)	
	Stabiilit replikonit	NS5A-transientit replikonit Mediaani (vaihteluväli) ^a	Stabiilit replikonit	NS5B-transientit replikonit Mediaani (vaihteluväli) ^a
Genotyyppi 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyyppi 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyyppi 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyyppi 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotyyppi 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyyppi 4a	0,39	-	40	-
Genotyyppi 4d	0,60	-	-	-
Genotyyppi 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotyyppi 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotyyppi 6e	264 ^b	-	-	-

a Transientit replikonit, jotka kantavat NS5A- tai NS5B-geenejä potilaan isolaateista.

b Genotyyppiin 2b, 5a, 6a ja 6e NS5A-geenejä kantavia kimeerisiä replikoneja käytettiin ledipasviirin testaukseen ja genotyyppiin 2b, 5a tai 6a NS5B-geenejä kantavia kimeerisiä replikoneja käytettiin sofosbuviriin testaukseen.

Resistenssi

Soluviljelyssä

Soluviljelyssä valikoituneita HCV-replikoneja, joiden ledipasviiriherkkyys on alentunut, tunnetaan genotyyppien 1a ja 1b osalta. Alentunut herkkyys ledipasviirille liitettiin primaariseen NS5A-substituutioon Y93H sekä genotyyppissä 1a että 1b. Lisäksi genotyyppiin 1a replikoneissa kehittyi Q30E-substituutio. NS5A-RAV-varianttien paikkaohjattu mutageneesi osoitti, että substituutioita, joiden aiheuttama muutos herkkyudessa ledipasviirille oli > 100- ja ≤ 1 000-kertainen, olivat Q30H/R, L31I/M/V, P32L ja Y93T genotyyppissä 1a sekä P58D ja Y93S genotyyppissä 1b. Substituutioita, joiden aiheuttama muutos oli > 1 000-kertainen, olivat M28A/G, Q30E/G/K, H58D ja Y93C/H/N/S genotyyppissä 1a sekä A92K ja Y93H genotyyppissä 1b.

HCV-replikoneja, joiden sofosbuviriherkkyys on alentunut, on valikoitunut soluviljelyssä useiden genotyyppien osalta, mukaan lukien 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a. Alentunut herkkyys sofosbuviriin

liitettiin primaariseen NS5B-substituutioon S282T kaikissa tutkituissa replikonigenotyypeissa. S282T-substituutioon paikkaohjattu mutageneesi 8 genotyypin replikoneissa tuotti 2-18-kertaisesti alentuneen sofosbuviriherkkyyden ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia 89-99 prosentilla verrattuna vastaavaan villityyppiin.

Kliinisissä tutkimuksissa – aikuiset, genotyyppi 1

Yhdistetyssä analyysissä, jossa potilaat saivat ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta faasin 3 tutkimuksissa (ION-3, ION-1 ja ION-2), 37 potilasta (29 potilasta, joiden genotyyppi oli 1a, ja 8 potilasta, joiden genotyyppi oli 1b) oli otettavissa resistenssianalyysiin seuraavista syistä: hoito oli virologisesti epäonnistunut tai he olivat lopettaneet tutkimuslääkkeen varhain ja HCV-RNA oli > 1 000 IU/ml. Lähtötilanteen jälkeisiä NS5A- ja NS5B-syväsekvensointitietoja (määrityksen raja-arvo = 1 %) oli käytettävissä 37 potilaalta 37:stä ja 36 potilaalta 37:stä, tässä järjestyksessä.

Resistenssiin liittyviä NS5A-variantteja (*resistance-associated variants*, RAV) havaittiin lähtötilanteen jälkeisissä isolaateissa 29/37 potilaalla (22/29 potilaalla genotyyppi 1a ja 7/8 potilaalla genotyyppi 1b), jotka eivät saavuttaneet pitkäkestoista virologista hoitovastetta (*sustained virologic response*, SVR). 29:stä genotyypin 1a potilaasta, jotka otettiin resistenssianalyysiin 22/29 potilaalla (76 %) oli yksi tai useampi NS5A-RAV-variantti kohdissa K24, M28, Q30, L31, S38 ja Y93 virologisen epäonnistumisen yhteydessä, kun jäljelle jääneillä 7/29 potilaalla ei havaittu yhtään NS5A-RAV-varianttia virologisen epäonnistumisen yhteydessä. Yleisimmät variantit olivat Q30R, Y93H ja L31M. 8:stä genotyypin 1b potilaasta, jotka otettiin resistenssianalyysiin 7/8 potilaalla (88 %) oli yksi tai useampi NS5A-RAV-variantti kohdissa L31 ja Y93 virologisen epäonnistumisen yhteydessä, kun 1/8 potilaalla ei ollut yhtään NS5A-RAV-varianttia hoidon epäonnistumisen yhteydessä. Yleisin variantti oli Y93H. Niistä 8 potilaasta, joilla ei ollut NS5A-RAV-variantteja virologisen epäonnistumisen kohdalla, 7 potilasta sai 8 viikkoa hoitoa (n = 3 sai ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta; n = 4 sai ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa) ja 1 potilas sai ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta 12 viikon ajan. Potilaiden, joilla oli NS5A-RAV-variantteja virologisen epäonnistumisen yhteydessä, fenotyypisissä analyyseissa havaittiin lähtötilanteen jälkeisissä isolaateissa 20-kertaisesta ainakin 243-kertaiseen saakka (korkein testattu annos) heikentynyt herkkyys ledipasvirille. Y93H-substituutioon paikkaohjattu mutageneesi niin genotyypissä 1a kuin 1b samoin kuin Q30R- ja L31M-substituutio genotyypissä 1a tuottivat runsaasti alentuneen ledipasviiriherkkyyden (EC₅₀-arvon muutos vaihteli 544-kertaisesta 1 677-kertaiseen).

Maksansiirron saaneilla potilailla, joilla oli kompensoitunut maksasairaus, tai potilailla, joilla on dekompensoitunut maksasairaus ennen maksansiirtoa tai maksansiirron jälkeen (SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimukset), todettiin relapsin yhteydessä ainakin yksi seuraavista NS5A-RAV-varianteista: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D ja/tai Y93H/C kahdellatoista potilaalla neljästätoista, joilla oli genotyyppi 1a, ja L31M ja/tai Y93H/N kuudella potilaalla kuudesta, joilla oli genotyyppi 1b.

NS5B-substituutio E237G todettiin kolmella potilaalla (yhellä oli genotyyppi 1b ja kahdella oli genotyyppi 1a) faasin 3 tutkimuksissa (ION-3, ION-1 ja ION-2) ja kolmella potilaalla, joilla oli genotyypin 1a infektiot, SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimuksissa relapsin aikana. E237G-substituutioon liittyi 1,3-kertainen sofosbuviriherkkyyden väheneminen genotyyppi 1a replikonimäärityksessä. Tämän substituutioon kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

Sofosbuviri-resistenssiin liittyvää S282T-substituutiota NS5B:ssä ei todettu missään faasin 3 tutkimuksista saadussa virologisesti epäonnistuneen hoidon isolaatissa. NS5B:n S282T-substituutio yhdistettynä NS5A-substituutioihin L31M, Y93H ja Q30L havaittiin kuitenkin yhdellä potilaalla virologisen epäonnistumisen yhteydessä 8 viikkoa kestäneen ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon jälkeen faasin 2 tutkimuksessa (LONESTAR). Tämä potilas sai sitten ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa 24 viikon ajan ja saavutti hoidon jälkeen SVR:n.

SIRIUS-tutkimuksessa (ks. ”Kliininen teho ja turvallisuus” jäljempänä) 5 potilaalla, joilla oli genotyypin 1 infektiot, ilmeni relapsi sen jälkeen, kun he olivat saaneet ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa ilman ribaviriinia tai sen kanssa. NS5A-RAV-variantteja todettiin relapsin aikana 5 potilaalla viidestä

(genotyypin 1a osalta: Q30R/H + L31M/V [n = 1] ja Q30R [n = 1]; genotyypin 1b osalta: Y93H [n = 3]).

Kliinisissä tutkimuksissa – aikuiset, genotyyppi 2, 3, 4, 5 ja 6

NS5A-RAV-variantit: Kliinisessä tutkimuksessa yhdelläkään potilaalla, jolla oli genotyypin 2 infektio, ei ilmennyt relapsia, minkä vuoksi NS5A-RAV-variantteja koskevaa tietoa epäonnistumisen ajalta ei ole.

Potilailla, joilla oli genotyypin 3 infektio, ja joilla ilmeni virologinen epäonnistuminen, NS5A-RAV-varianttien kehittymistä (mukaan lukien lähtötilanteessa esiintyneiden RAV-varianttien lisääntyminen) ei yleensä havaittu epäonnistumisen aikana (n = 17).

Genotyypin 4, 5 ja 6 infektion osalta on tutkittu vain pieniä potilasmääriä (kaikkiaan 5 potilasta, joilla hoito epäonnistui). NS5A-substituutio Y93C ilmeni yhden (1) potilaan HCV-infektiossa (genotyyppi 4), kun taas lähtötilanteessa esiintyneitä NS5A-RAV-variantteja havaittiin epäonnistumisen aikana kaikilla potilailla. SOLAR-2-tutkimuksessa yhdellä potilaalla, jolla oli genotyyppi 4d, ilmeni NS5B-substituutio E237G relapsin aikana. Tämän substituution kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

NS5B-RAV-variantit: NS5B-substituutio S282T ilmeni HCV-infektioissa seuraavasti: 1/17 potilaalla genotyypin 3 epäonnistuneissa hoidoissa ja vastaavasti 1/3 potilaalla genotyypin 4, 1/1 potilaalla genotyypin 5 ja 1/1 potilaalla genotyypin 6 epäonnistuneissa hoidoissa.

Lähtötilanteen HCV-resistenssiin liittyvien varianttien vaikutus hoidon lopputulokseen

Aikuiset, genotyyppi 1

Analyseja suorittamalla tutkittiin yhteyttä lähtötilanteessa olemassa olleiden NS5A-RAV-varianttien ja hoidon lopputuloksen välillä. Faasin 3 tutkimusten yhdistetyssä analyysissä 16 %:lla potilaista tunnistettiin lähtötilanteen NS5A-RAV-variantteja populaatio- tai syväsekvensoinnilla alatyypistä riippumatta. Lähtötilanteen NS5A-RAV-variantit olivat yliedustettuina potilailla, joilla ilmeni relapsi faasin 3 tutkimuksissa (ks. "Kliininen teho ja turvallisuus").

12 viikkoa kestäneen ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon jälkeen (ilman ribaviriinia) aiemmin hoitoa saaneista potilaista (tutkimuksen ION-2 haara 1) 4/4 potilasta, joiden lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien aiheuttama muutos herkkydessä ledipasviirille oli ≤ 100 -kertainen, saavutti SVR:n. Saman hoitohaaran niistä potilaista, joiden lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien aiheuttama muutos herkkydessä ledipasviirille oli > 100 -kertainen, 4/13:lla (31 %) ilmeni relapsi verrattuna 3/95:een (3 %) niistä potilaista, joilla ei ollut lainkaan lähtötilanteen RAV-variantteja tai joilla oli ≤ 100 -kertaisen muutoksen aiheuttavia RAV-variantteja.

Kun aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joilla oli kompensoitunut kirroosi, olivat saaneet 12 viikon ajan ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa (SIRIUS, n = 77), 8 potilasta kahdeksasta, joilla oli > 100 -kertaisesti alentuneen ledipasviiriherkkyden aiheuttavia lähtötilanteen NS5A-RAV-variantteja, saavutti SVR12:n.

Maksansiirron saaneista potilaista, joilla oli kompensoitunut maksasairaus (SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimukset), relapsia ei ilmennyt 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoidon jälkeen potilailla, joilla oli lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja (n = 23). Potilaista, joilla oli dekompensoitunut maksasairaus (ennen maksansiirtoa ja maksansiirron jälkeen), relapsi ilmeni 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoidon jälkeen neljällä potilaalla 16:sta (25 %), jotka saivat aikaan > 100 -kertaisen resistenssin, ja seitsemällä potilaalla 120:sta (6 %), joilla ei ollut lähtötilanteessa lainkaan NS5A-RAV-variantteja tai joilla oli ≤ 100 -kertaisen muutoksen aiheuttavia RAV-variantteja.

Se potilailla havaittu NS5A-RAV-varianttien ryhmä, jossa tapahtui > 100 -kertainen muutos olivat seuraavat substituutiot genotyypissä 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) tai genotyypissä 1b (Y93H). Tällaisten syväsekvensoinnilla havaittujen lähtötilanteen

NS5A-RAV-varianttien osuus vaihteli hyvin alhaisesta (määrityksen raja-arvo = 1 %) korkeaan (pääosa plasmapopulaatiosta).

Sofosbuviiresistenssiin liittyvää S282T-substituutiota ei havaittu minkään potilaan lähtötilanteen NS5B-sekvenssissä faasin 3 tutkimuksissa populaatio- tai syväsekvensoinnilla. SVR saavutettiin kaikilla 24 potilaalla (n = 20, joilla oli L159F+C316N; n = 1, jolla oli L159F ja n = 3, jolla oli N142T), joilla oli resistenssiin nukleosidisille NS5B-estäjille liittyviä lähtötilanteen variantteja.

Aikuiset, genotyyppi 2, 3, 4, 5 ja 6

Tutkimusten pienen koon vuoksi lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien vaikutusta hoidon lopputulokseen niiden potilaiden osalta, joilla oli genotyypin 2, 3, 4, 5 tai 6 CHC, ei ole kokonaan arvioitu. Lopputuloksissa ei havaittu suuria eroja lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien esiintymisen tai esiintymättömyyden mukaan.

Pediatriset potilaat

NS5A- ja/tai NS5B-RAV-varianttien olemassaolo ennen hoitoa ei vaikuttanut hoidon lopputulokseen, sillä kaikki potilaat, joilla oli RAV-variantteja ennen hoidon aloittamista, saavuttivat SVR12:n ja SVR24:n. Yhdellä 8-vuotiaalla tutkittavalla, jolla oli genotyypin 1a HVC-infektio ja joka ei saavuttanut SVR12:ta, ei ollut lähtötilanteessa nukleosidisten NS5A- tai NS5B-estäjien RAV-variantteja, ja hänellä oli relapsin yhteydessä ilmaantunut NS5A-RAV-variantti Y93H.

Ristiresistenssi

Ledipasviiri oli täysin aktiivinen sofosbuviiresistenssiin liittyvää S282T-substituutiota vastaan NS5B:ssä, kun taas kaikki ledipasviiri-resistenssiin liittyvät substituuotit NS5A:ssa olivat täysin herkkiä sofosbuviiirille. Sekä sofosbuviiiri että ledipasviiri olivat täysin aktiivisia sellaisia substituuotia vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille suoravaikutteisille eri vaikutusmekanismeihin toimiville virusräkkeille, kuten esimerkiksi ei-nukleosidisille NS5B-estäjille ja NS3-proteaasineistäjille. Resistenssiä ledipasviiriä kohtaan tuottavat NS5A-substituutiot voivat vähentää muiden NS5A:n estäjien antiviraalista aktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ledipasviirin (LDV) / sofosbuviiirin (SOF) tehoa arvioitiin kolmessa avoimessa faasin 3 tutkimuksessa, joista on käytettävissä tiedot kaikkiaan 1 950 potilaasta, joilla oli genotyyppi 1 CHC. Näihin kolmeen faasin 3 tutkimukseen kuului yksi ei-kirroottisilla, aiemmin hoitamattomilla potilailla suoritettu tutkimus (ION-3), yksi kirroottisilla ja ei-kirroottisilla aiemmin hoitamattomilla potilailla suoritettu tutkimus (ION-1) ja yksi tutkimus, johon osallistui kirroottisia ja ei-kirroottisia potilaita, joilla aiempi interferonipohjainen hoito-ohjelma oli epäonnistunut, mukaan lukien hoito-ohjelmat, joihin sisältyi jokin HCV-proteaasineistäjä (ION-2). Näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli kompensoitunut maksasairaus. Kaikissa kolmessa faasin 3 tutkimuksessa arvioitiin ledipasviiri/sofosbuviiiri-valmisteen tehoa ilman ribaviiriä tai sen kanssa.

Hoidon kesto oli jokaisessa tutkimuksessa ennalta määrätty. Seerumin HCV-RNA-arvot mitattiin kliinisten tutkimusten aikana käyttäen High Pure System -järjestelmän kanssa käytettävää COBAS TaqMan HCV -testiä (versio 2.0). Määrityksen alempi kvantifiointiraja (*lower limit of quantification*, LLOQ) oli 25 IU/ml. Ensisijainen päätetapahtuma, jonka avulla pyrittiin määrittämään HCV:n paranemisprosentti, oli SVR, joka määriteltiin seuraavasti: HCV-RNA alle LLOQ:n 12 viikon kohdalla hoidon lopettamisen jälkeen.

Aiemmin hoitamattomat aikuiset, joilla ei ollut kirroosia – ION-3 (tutkimus 0108) – Genotyyppi 1
ION-3-tutkimuksessa verrattiin 8 viikon hoitoa ledipasviiri/sofosbuviiiri-valmisteella ribaviiriin kanssa tai ilman ribaviiriä 12 viikon hoitoon ledipasviiri/sofosbuviiiri-valmisteella aiemmin hoitamattomilla, ei-kirroottisilla potilailla, joilla oli genotyyppi 1 CHC. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta hoitoryhmästä ja stratifioitiin HCV-genotyypin (1a versus 1b) perusteella.

Taulukko 9: Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot ION-3-tutkimuksessa

Potilaan luokitus	LDV/SOF 8 viikkoa (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 viikkoa (n = 216)	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 216)	YHTEENSÄ (n = 647)
Ikä (vuotta): mediaani (vaihteluväli)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sukupuoli mies	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rotu:	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Musta/afrikkalaisamerikkalainen				
Valkoinen	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyyppi 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC-genotyyppi	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>FibroTestillä määritetty Metavir-pistemäärä^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Ei tulkittavissa	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a Yhdellä potilaalla 8 viikon LDV/SOF-hoitohaarasta genotyypin 1 alatyypin ei ollut vahvistettu.

b Muut kuin puuttuvat FibroTest -tulokset muunnetaan Metavir-pistemääräksi seuraavasti: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Taulukko 10: Hoitovasteet ION-3-tutkimuksessa

	LDV/SOF 8 viikkoa (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 viikkoa (n = 216)	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Tulokset potilailla ilman SVR:ää</i>			
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/215	0/216	0/216
Relapsi ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Muu ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotyyppi</i>			
Genotyyppi 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyyppi 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

b "Muut" -luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

8 viikon ledipasviiri/sofosbuviri-hoito ilman ribaviriinia oli yhdenvertainen 8 viikon ledipasviiri/sofosbuviri- ja ribaviriinihoidon kanssa (hoitojen välinen ero: 0,9 %; 95 % luottamusväli: -3,9 %-5,7 %) ja 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon kanssa (hoitojen välinen ero: -2,3 %; 97,5 % luottamusväli: -7,2 %-3,6 %). Niillä potilailla, joiden lähtötilanteen HCV-RNA oli < 6 miljoonaa IU/ml, SVR oli 97 % (119/123) kun heitä hoidettiin 8 viikkoa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella ja 96 % (126/131) kun heitä hoidettiin 12 viikkoa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella.

Taulukko 11: Relapsien lukumäärät lähtötilanteen tietojen mukaan ION-3-tutkimuksessa, virologisen epäonnistumisen populaatio*

	LDV/SOF 8 viikkoa (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 viikkoa (n = 210)	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 211)
<i>Sukupuoli</i>			
Mies	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Nainen	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28-genotyyppi</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Muu kuin CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Lähtötilanteen HCV-RNA^a</i>			
HCV-RNA < 6 miljoonaa IU/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV-RNA ≥ 6 miljoonaa IU/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Potilaat, jotka eivät osallistuneet seurantaan tai peruuttivat suostumuksensa, on suljettu pois.

a HCV-RNA-arvot määritettiin käyttäen Roche'n TaqMan -määritystä; potilaan HCV-RNA saattaa vaihdella eri käyntikerroilla.

Aiemmin hoitamattomat, kirroosia sairastavat tai sairastamattomat aikuiset – ION-1 (tutkimus 0102) – Genotyyppi 1

ION-1 oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin 12 ja 24 viikon hoitoa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia 865:lla aiemmin hoitamattomalla potilaalla, joilla on genotyypin 1 CHC, mukaan lukien kirroosia sairastavat potilaat (satunnaistettu 1:1:1:1). Satunnaistamisessa ryhmät stratifioitiin kirroosin esiintymisen tai esiintymättömyyden ja HCV-genotyypin (1a versus 1b) mukaan.

Taulukko 12: Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot ION-1-tutkimuksessa

Potilaan luokitus	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 viikkoa (n = 217)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 viikkoa (n = 217)	YHTEENS Ä (n = 865)
Ikä (vuotta): mediaani (vaihteluväli)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sukupuoli mies	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rotu:	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Musta/afrikkalaisamerikkalainen					
Valkoinen	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyyppi 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-genotyyppi	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>FibroTestillä määritetty Metavir-pistemäärä^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Ei tulkittavissa	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a Kahdella potilaalla 12 viikon LDV/SOF-hoitoaasta, yhdellä potilaalla 12 viikon LDV/SOF+RBV-hoitoaasta, kahdella potilaalla 24 viikon LDV/SOF-hoitoaasta ja kahdella potilaalla 24 viikon LDV/SOF+RBV-hoitoaasta genotyypin 1 alatyypin ei ollut vahvistettu.

b Muut kuin puuttuvat FibroTest -tulokset muunnetaan Metavir-pistemääräksi seuraavasti: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Taulukko 13: Hoitovasteet ION-1-tutkimuksessa

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa (n = 217)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 viikkoa (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Tulokset potilailla ilman SVR:ää</i>				
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relapsi ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Muu ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Valikoitujen alaryhmien SVR-vasteet</i>				
<i>Genotyyppi</i>				
Genotyyppi 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyyppi 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Kirroosi^d</i>				
Ei	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Kyllä	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a Yksi potilas suljettiin pois 12 viikon LDV/SOF-hoitohaarasta ja yksi potilas suljettiin pois 24 viikon LDV/SOF+RBV-hoitohaarasta, koska heillä molemmilla oli genotyyppi 4 CHC infektiota.

b Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

c "Muut" -luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

d Potilaat, joiden kirroosin tila ei ollut tiedossa, suljettiin pois tästä alaryhmäanalyyseistä.

Aiemmin hoitoa saaneet, kirroosia sairastavat tai sairastamattomat aikuiset – ION-2 (tutkimus 0109) – Genotyyppi 1

ION-2 oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin 12 ja 24 viikon hoitoa ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia (satunnaistettu 1:1:1:1) genotyyppiin 1 HCV-infektiota sairastavilla, kirroottisilla tai ei-kirroottisilla potilailla, joilla aiempi interferonipohjainen hoito-ohjelma oli epäonnistunut, mukaan lukien hoito-ohjelmat, joihin sisältyi jokin HCV-proteasiinestäjä. Satunnaistamisessa ryhmät stratifioitiin kirroosin esiintymisen tai esiintymättömyyden, HCV-genotyyppiin (1a *versus* 1b) ja aiemman HCV-hoidon tuottaman vasteen (relapsi/läpimurto *versus* ei vastetta).

Taulukko 14: Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot ION-2-tutkimuksessa

Potilaan luokitus	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 viikkoa (n = 111)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 viikkoa (n = 111)	YHTEENSÄ (n = 440)
Ikä (vuotta): mediaani (vaihteluväli)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sukupuoli mies	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rotu: Musta/ afrikkalaisamerikkala inen	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Valkoinen	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyyppi 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)

Potilaan luokitus	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 viikkoa (n = 111)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 viikkoa (n = 111)	YHTEENSÄ (n = 440)
<i>Aiempi HCV-hoito</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
HCV-proteasainestäjä + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC-genotyyppi	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>FibroTestillä määritetty Metavir-pistemäärä^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Ei tulkittavissa	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a Yhdellä potilaalla 24 viikon LDV/SOF-hoitoaaroista ja yhdellä potilaalla 24-viikon LDV/SOF+RBV-hoitoaaroista hoito oli aiemmin epäonnistunut pegyloimattomaan interferoniin pohjautuneessa hoito-ohjelmassa.

b Muut kuin puuttuvat FibroTest -tulokset muunnetaan Metavir-pistemääräksi seuraavasti: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Taulukko 15: Hoitovasteet ION-2-tutkimuksessa

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa (n = 111)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 viikkoa (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Tulokset potilailla ilman SVR:ää</i>				
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relapsi ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Muu ^b	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Valikoitujen alaryhmien SVR-vasteet</i>				
<i>Genotyyppi</i>				
Genotyyppi 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyyppi 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Kirroosi</i>				
Ei	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Kyllä ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Aiempi HCV-hoito</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-proteasainestäjä + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

b "Muut" -luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

c Potilaat, joiden kirroosin tila ei ollut tiedossa, suljettiin pois tästä alaryhmäanalyyseistä.

d Metavir-pistemäärä = 4 tai Ishak-pistemäärä ≥ 5 maksabiopsialla määritettynä tai FibroTest-pistemäärä, joka oli > 0,75 ja (APRI) > 2.

Taulukossa 16 esitetään valikoitujen alaryhmien relapsien lukumäärät 12 viikon hoito-ohjelmissa (ilman ribaviriinia tai sen kanssa) (ks. myös edellinen kohta "Lähtötilanteen HCV-resistenssin varianttien vaikutus hoidon lopputulokseen"). Ei-kirroottisilla potilailla relapseja ilmeni vain lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien esiintymisen yhteydessä ja ribaviriinia sisältämättömän ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon aikana. Kirroottisilla potilailla relapseja ilmeni molemmissa hoito-ohjelmissa ja lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien puuttuessa ja esiintyessä.

Taulukko 16: Relapsien lukumäärät valikoiduissa alaryhmissä ION-2-tutkimuksessa

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa (n = 111)	LDV/SOF 24 viikkoa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 viikkoa (n = 111)
Vasteen saaneiden lukumäärä hoidon päättyessä	108	111	109	110
<i>Kirroosi</i>				
Ei	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Kyllä	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Lähtötilanteen NS5A-resistenssiin liittyvien substitutioiden esiintyminen^c</i>				
Ei	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Kyllä	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a Näillä neljällä ei-kirroottisella relapsoijalla oli kaikilla lähtötilanteessa NS5A-resistenssiin liittyviä polymorfismeja.

b Potilaat, joiden kirroosin tila ei ollut tiedossa, suljettiin pois tästä alaryhmäanalyyseistä.

c Analyysiin (syväsekvensointi) sisältyi NS5A-resistenssiin liittyviä polymorfismeja, jotka tuottivat > 2,5-kertaisen muutoksen EC₅₀-arvossa (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 genotyyppin 1a ja L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K ja Y93C/H/N/S genotyyppin 1b HCV-infektion osalta).

d 3/3 näistä potilaista oli kirroottista.

e 0/4 näistä potilaista oli kirroottista.

f Yhden potilaan, joka saavutti viruskuorman < LLOQ hoidon päättyessä, lähtötilanteen NS5A-tiedot puuttuivat ja hänet suljettiin pois analyyseistä.

Aiemmin hoitoa saaneet, kirroosia sairastavat aikuiset - SIRIUS - Genotyyppi 1

SIRIUS-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja joilla oli epäonnistunut ensin pegyloitu interferoni (PEG-IFN) + ribaviriini -hoito ja sen jälkeen pegyloidusta interferonista + ribaviriinista + NS3/4A-proteasiinestäjästä koostunut hoito-ohjelma. Kirroosi määritettiin biopsialla, Fibroscan-määrittelyllä (> 12,5 kPa) tai FibroTest-määrittelyllä > 0,75 ja ASAT:verihäviötaaleet-suhdeindeksillä (APRI) > 2.

Tutkimuksessa (kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu) arvioitiin 24 viikon hoitoa ledipasviiri/sofosbuviri- valmisteella (+ ribaviriini-lumelääkkeellä) verrattuna 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoon. Jälkimmäisessä hoitohaarassa olleet potilaat saivat lumelääkettä (ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmän sijasta) 12 ensimmäisen viikon ajan, minkä jälkeen he saivat vaikuttavaa sokkoutettua hoitoa seuraavien 12 viikon ajan. Potilaat stratifioitiin HCV-genotyyppin (1a *versus* 1b) ja aiemman hoitovasteen (oliko HCV RNA < LLOQ saavutettu) mukaan.

Kaksi hoitoryhmää olivat demografisesti ja lähtötilanteen suhteen tasapainoiset. Mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli: 23-77); 74 % potilaista oli miespuolisia; 97 % oli valkoihoisia; 63 %:lla oli genotyyppin 1a HVC-infektio; 94 %:lla oli muita kuin CC IL28 B -alleleita (CT tai TT).

Tutkimukseen otetuista 155 potilaasta 1 potilas lopetti hoidon lumelääkkeen käytön aikana. SVR12:n saavutti jäljelle jääneistä molempien hoitoryhmien 154 potilaasta kaikkiaan 149, 96 % (74/77) ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa 12 viikon ajan saaneiden potilaiden ryhmästä ja 97 % (75/77) ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 24 viikon ajan saaneiden potilaiden ryhmästä. Kaikki 5 potilasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, relapsoituivat sen jälkeen, kun heillä oli ollut hoidon loppumisen vaste (ks. kohta ”Resistenssi” - ”Kliinisissä tutkimuksissa” edellä).

Aiemmin hoitoa saaneet aikuiset, joilla sofosbuviri + ribaviriini ± PEG-IFN -hoito on epäonnistunut

Kaksi kliinistä tutkimusta tukee käsitystä ledipasviiri/sofosbuviri- valmisteen tehosta potilailla, joilla sofosbuviri + ribaviriini ± PEG-IFN -hoito oli aiemmin epäonnistunut. Tutkimukseen 1118 osallistui 44 potilasta, mukaan lukien 12 kirroottista potilasta, joilla oli genotyyppin 1 infektio ja joilla sofosbuviri + ribaviriini + PEG-IFN -hoito tai sofosbuviri + ribaviriini -hoito oli aiemmin epäonnistunut, ja joita hoidettiin ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmällä 12 viikon ajan; SVR oli 100 % (44/44). Tutkimukseen ION-4 otettiin 13 potilasta, joilla oli samanaikainen genotyyppin 1 HCV/HIV-1-infektio, mukaan lukien 1 kirroottinen potilas, ja joilla sofosbuviri + ribaviriini -hoito oli epäonnistunut; SVR oli 100 % (13/13) kun ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa oli annettu 12 viikkoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio aikuisilla – ION-4

ION-4 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon ajan ilman ribaviriinia annetun ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoitoa saaneilla HCV-potilailla, joilla oli genotyyppin 1 tai 4 HCV ja samanaikainen HIV-1-infektio. Hoitoa aiemmin saaneilla potilailla aiempi hoito PEG-IFN + ribaviriini ± HCV-proteasainestäjä -yhdistelmällä tai sofosbuviri + ribaviriini ± PEG-IFN -yhdistelmällä oli epäonnistunut. Potilaat saivat vakaata antiretroviraalista HIV-1-hoitoa, johon sisältyi emtritsitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti annettuna efavirentsin, rilpiviriinin tai raltegraviriin kanssa.

Mediaani-ikä oli 52 vuotta (vaihteluväli: 26-72); 82 % potilaista oli miespuolisia; 61 % oli valkoihoisia; 34 % oli mustia; 75 %:lla oli genotyyppin 1a HCV-infektio; 2 %:lla oli genotyyppin 4 infektio; 76 %:lla oli muita kuin CC-tyypin IL28B-alleeleita (CT tai TT); ja 20 %:lla oli kompensoitunut kirroosi. 55 % potilaista oli saanut aiemmin hoitoa.

Taulukko 17: Hoitovasteet ION-4-tutkimuksessa

	LDV/SOF 12 viikkoa (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Tulokset potilailla ilman SVR:ää</i>	
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	< 1 % (2/335)
Relapsi ^b	3 % (10/333)
Muu ^c	< 1 % (2/335)
<i>Valikoitujen alaryhmien SVR-vasteet</i>	
Kirroosipotilaat	94 % (63/67)
Aiemmin hoitoa saaneet kirroosipotilaat	98 % (46/47)

a 8 potilasta, joilla oli genotyyppin 4 HCV-infektio, otettiin tutkimukseen; heistä 8/8 saavutti SVR12:n.

b Relapsin määrittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

c ”Muut”-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR:ää eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio aikuisilla – ERADICATE

ERADICATE oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 50 potilaalla, joilla oli genotyyppin 1 HCV ja samanaikainen HIV. Kaikki potilaat olivat CHC:n osalta aiemmin hoitamattomia eikä heillä ollut kirroosia, 26 % (13/50) potilasta ei ollut saanut aiemmin antiretroviraalista HIV-hoitoa ja 74 % (37/50) potilaista sai samanaikaista antiretroviraalista HIV-hoitoa. Välianalyysin ajankohtana 40 potilasta oli saavuttanut 12. hoidon jälkeisen viikon ja SVR12 oli 98 % (39/40).

Maksansiirtoa odottavat ja maksansiirron saaneet potilaat – SOLAR-1 ja SOLAR-2

SOLAR-1 ja SOLAR-2 olivat kaksi avointa kliinistä tutkimusta, joissa arvioitiin 12 ja 24 viikon ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -yhdistelmähoitoa potilailla, joilla on genotyyppin 1 tai 4 HCV-infektio ja joille on tehty maksansiirto ja/tai joilla on dekompensoitunut maksasairaus. Näiden kahden tutkimuksen tutkimusasetelmat olivat identtiset. Potilaat sijoitettiin yhteen seitsemästä ryhmästä maksansiirron tilan ja maksan toiminnan heikentymisen vaikeusasteen perusteella (ks. taulukko 18). Potilaat, joiden CPT-pistemäärä oli > 12, suljettiin pois. Potilaat satunnaistettiin jokaisessa ryhmässä 1:1-suhteessa saamaan ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa 12 tai 24 viikon ajan.

Hoitoryhmät olivat demografisesti ja lähtötilanteen suhteen tasapainoiset. Hoitoa saaneita potilaita oli 670, mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli: 21–81 vuotta), 77 % potilaista oli miehiä, 91 % oli valkoihoisia, keskimääräinen painoindeksi oli 28 kg/m² (vaihteluväli: 18–49 kg/m²), 94 %:lla oli genotyyppin 1 ja 6 %:lla oli genotyyppin 4 HCV-infektio, 78 %:lla potilaista aikaisempi HCV-hoito oli epäonnistunut. Potilaista, joilla oli dekompensoitunut kirroosi (ennen maksansiirtoa tai maksansiirron jälkeen), 64 % kuului seulonnassa CPT-luokkaan B ja 36 % CPT-luokkaan C, 24 %:lla MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) -pistemäärä oli lähtötilanteessa yli 15.

Taulukko 18: Yhdistetyt hoitovasteet (SVR12) SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimuksissa

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

a Kaksitoista potilasta, jotka saivat maksansiirron ennen hoidonjälkeistä viikkoa 12 ja joiden HCV RNA oli < LLOQ viimeisessä mittauksessa ennen maksansiirtoa, suljettiin pois.

b Kaksi potilasta, joilla ei ollut dekompensoitunutta kirroosia ja jotka eivät myöskään saaneet maksansiirtoa, suljettiin pois, koska he eivät täyttäneet minkään hoitoryhmän sisäänottokriteerejä.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibrosoiva kolestaattinen hepatiitti. CPT A = CPT-pistemäärä 5-6 (kompensoitu), CPT B = CPT-pistemäärä 7-9 (dekompensoitu), CPT C = CPT-pistemäärä 10-12 (dekompensoitu).

SOLAR-1- ja SOLAR-2-tutkimuksiin osallistui 40 potilasta, joilla oli genotyyppi 4 CHC.

Maksansiirron saaneilla potilailla, joilla ei ollut dekompensoitunutta kirroosia, SVR12:n saavutti 92 % (11/12) 12 viikon ajan hoitoa saaneista ja 100 % (10/10) 24 viikon ajan hoitoa saaneista, ja potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi (ennen maksansiirtoa ja maksansiirron jälkeen), SVR12:n saavutti 60 % (6/10) 12 viikon ajan hoitoa saaneista ja 75 % (6/8) 24 viikon ajan hoitoa saaneista. Seitsemästä potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, kolme sai relapsin, kaikilla oli dekompensoitunut kirroosi ja he saivat ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoitoa 12 viikon ajan.

MELD- ja CPT-pistemäärien muutokset lähtötilanteesta hoidonjälkeiseen viikkoon 12 asti analysoitiin kaikilta potilailta, joilla oli dekompensoitunut kirroosi (ennen maksansiirtoa tai maksansiirron jälkeen) ja jotka saavuttivat SVR12:n ja joiden tulokset olivat saatavilla (n = 123), jotta voitiin arvioida SVR12:n vaikutus maksan toimintaan.

MELD-pistemäärään muutos: Potilaista, jotka saavuttivat SVR12:n 12 viikon pituisen ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoidon aikana, 57 %:lla (70/123) MELD-pistemäärä parani ja 19 %:lla (23/123) MELD-pistemäärä pysyi samana lähtötilanteesta hoidonjälkeiselle viikolle 12, 32 potilaasta, joiden MELD-pistemäärä oli ≥ 15 lähtötilanteessa, 59 %:lla (19/32) MELD-pistemäärä oli < 15 hoidonjälkeisellä viikolla 12. MELD-pistemäärissä havaittu paraneminen johtui pääasiassa kokonaisbilirubiiniarvon paranemisesta.

CPT-pistemäärän ja -luokan muutos: Potilaista, jotka saavuttivat SVR12:n 12 viikon pituisen ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini -hoidon aikana, 60 %:lla (74/123) CPT-pistemäärät paranivat ja 34 %:lla (42/123) CPT-pistemäärät eivät muuttuneet lähtötilanteesta hoidonjälkeiselle viikolle 12, 32 potilaasta, joilla oli CPT C -kirroosi lähtötilanteessa, 53 %:lla (17/32) oli CPT B -kirroosi hoidonjälkeisellä viikolla 12, 88 potilaasta, joilla oli CPT B -kirroosi lähtötilanteessa, 25 %:lla (22/88) oli CPT A -kirroosi hoidonjälkeisellä viikolla 12. CPT-pistemäärissä havaittu paraneminen johtui pääasiassa kokonaisbilirubiini- ja albumiiniarvojen paranemisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus genotyyppissä 2, 3, 4, 5 ja 6 (ks. myös kohta 4.4)

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta on arvioitu muun kuin genotyyppi 1 infektion hoidon osalta pienissä faasin 2 tutkimuksissa, kuten on esitetty seuraavaksi.

Kliinisiin tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli kirroosi tai ei ollut kirroosia, jotka olivat aiemmin hoitamattomia tai joilla aiempi hoito oli epäonnistunut sen jälkeen, kun he olivat saaneet PEG-IFN + ribaviriini +/- HCV-proteaasinestäjähoitoa.

Genotyyppien 2, 4, 5 ja 6 infektion hoitoon kuului ledipasviiri/sofosbuviri ilman ribaviriinia annettuna 12 viikon ajan (taulukko 19). Genotyyppin 3 infektiota hoidettiin ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia samoin 12 viikon ajan (taulukko 20).

Taulukko 19: Hoitovasteet (SVR12) annettaessa ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta 12 viikon ajan potilaille, joilla oli genotyyppin 2, 4, 5 ja 6 HCV-infektio

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

a TE: hoitoa aiemmin saaneiden potilaiden lukumäärä.

b Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

Taulukko 20: Hoitovasteet (SVR12) potilailla, joilla on genotyyppin 3 infektio (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 viikkoa		LDV/SOF 12 viikkoa	
	SVR	Relapsi ^a	SVR	Relapsi ^a
<i>Aiemmin hoitamattomat</i>	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Kirroosipotilaat	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
<i>Aiemmin hoitoa saaneet</i>	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NS	NS
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NS	NS
Kirroosipotilaat	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NS	NS

NS: ei tutkittu.

a Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt

Tutkimus 0154 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon pituisen ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon turvallisuutta ja tehoa 18:lla genotyyppin 1 HCV-infektiota sairastavalla potilaalla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ja jotka eivät tarvitse dialyysihoitoa. Lähtötilanteessa kahdella potilaalla oli kirroosi ja keskimääräinen eGFR oli 24,9 ml/min (vaihteluväli 9,0–39,6). SVR12-hoitovasteen saavutti 18/18 potilasta.

Tutkimus 4063 oli avoin kolmen hoitohaaran kliininen tutkimus, jossa arvioitiin 8, 12 ja 24 viikkoa kestänyttä ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa yhteensä 95 potilaalla, joilla oli genotyyppin 1 (72 %), genotyyppin 2 (22 %), genotyyppin 4 (2 %), genotyyppin 5 (1 %) tai genotyyppin 6 (2 %) krooninen hepatiitti C ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus: 45 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio eikä kirroosia, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 8 viikon ajan; 31 potilasta, jotka joko olivat aiemmin saaneet hoitoa ja joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio tai jotka eivät olleet tai olivat saaneet aiemmin hoitoa ja joilla oli genotyyppin 2, 5 tai 6 infektio eikä kirroosia, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan; 19 potilasta, joilla oli genotyyppin 1, 2 tai 4 HCV-infektio ja kompensoitunut kirroosi, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 24 viikon ajan. Lähtötilanteessa yhteensä 95 potilaasta 20 %:lla oli kirroosi, 22 % oli saanut aiemmin hoitoa, 21 % oli saanut munuaissiirteen, 92 % sai hemodialyysihoitoa ja 8 % sai peritoneaaldialyysihoitoa; potilaat olivat saaneet dialyysihoitoa keskimäärin 11,5 vuoden ajan (vaihteluväli 0,2–43,0 vuotta). SVR:n saavutti 93 % potilaista (42/45) 8 viikon ajan ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa saaneessa ryhmässä, 100 % potilaista (31/31) 12 viikon ajan ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa saaneessa ryhmässä ja 79 % potilaista (15/19) 24 viikon ajan

ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa saaneessa ryhmässä. Niistä seitsemästä potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, yhdelläkään ei ilmennyt virologista epäonnistumista tai relapsia.

Pediatriset potilaat

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen tehoa HCV-infektion saaneilla vähintään 3-vuotiailla potilailla arvioitiin vaiheen 2 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon otettiin mukaan 226 potilasta: 221 potilasta, joilla oli genotyyppi 1 krooninen hepatiitti C, kaksi potilasta, joilla oli genotyyppi 3 krooninen hepatiitti C, ja kolme potilasta, joilla oli genotyyppi 4 krooninen hepatiitti C (tutkimus 1116) (ks. kohdasta 4.2 tietoja käytöstä pediatriksille potilaille).

12 – < 18 -vuotiaat potilaat:

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta arvioitiin 100:lla genotyyppi 1 HCV-infektion saaneella 12 – < 18 -vuotiaalla potilaalla. Yhteensä 80 potilasta (n = 80) ei ollut saanut hoitoa aiemmin ja 20 potilasta (n = 20) oli saanut hoitoa aiemmin. Kaikkia potilaita hoidettiin ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteella 12 viikon ajan.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset aiemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla tutkittavilla. Mediaani-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli 12–17). Potilaista 63 % oli naisia, 91 % valkoisia, 7 % mustia, 2 % aasialaisia ja 13 % latinalaisamerikkalaisia. Keskimääräinen ruumiinpaino oli 61,3 kg (vaihteluväli 33,0–126,0 kg). 55 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV:n RNA-pitoisuudet olivat vähintään 800 000 IU/ml. 81 %:lla oli genotyyppi 1a HCV-infektio ja yhdellä aiemmin hoitamattomalla potilaalla oli todettu kirroosi. Suurin osa potilaista (84 %) oli saanut infektion vertikaalisen siirtymisen kautta.

SVR12-hoitovasteen osuus oli kaiken kaikkiaan 98 % (98 % [78/80] potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa ja 100 % [20/20] aiemmin hoitoa saaneilla potilailla). Yhteensä 2 potilasta 100:sta (2 %), joista kumpikaan ei ollut saanut hoitoa aiemmin, ei saavuttanut SVR12-hoitovastetta (seurannassa katoamisen takia). Yhdelläkään potilaalla ei ollut virologista epäonnistumista.

6 – < 12 -vuotiaat potilaat:

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta arvioitiin 92:lla genotyyppi 1, 3 tai 4 HCV-infektiota sairastavalla 6 – < 12 -vuotiaalla potilaalla. Yhteensä 72 potilasta (78 %) ei ollut saanut hoitoa aiemmin ja 20 potilasta (22 %) oli saanut hoitoa aiemmin. 89 potilasta (joista 87:llä oli genotyyppi 1 ja 2:lla oli genotyyppi 4 HCV-infektio) sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan, yksi aiemmin hoitoa saanut potilas, jolla oli genotyyppi 1 HCV-infektio ja kirroosi, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 24 viikon ajan, ja kaksi aiemmin hoitoa saanutta potilasta, joilla oli genotyyppi 3 HCV-infektio, sai ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa ja ribaviriinia 24 viikon ajan. Mediaani-ikä oli 9 vuotta (vaihteluväli 6–11). Potilaista 59 % oli poikia, 79 % valkoisia, 8 % mustia, 5 % aasialaisia ja 10 % latinalaisamerikkalaisia. Keskimääräinen ruumiinpaino oli 32,8 kg (vaihteluväli 17,5–76,4 kg). 59 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV:n RNA-pitoisuudet olivat vähintään 800 000 IU/ml. 84 %:lla oli genotyyppi 1a HCV-infektio; 2 potilaalla (yhdellä aiemmin hoitamattomalla, yhdellä aiemmin hoitoa saaneella) oli todettu kirroosi. Suurin osa potilaista (97 %) oli saanut infektion vertikaalisen siirtymisen kautta.

SVR:n saavutti yhteensä 99 % potilaista (99 % [88/89] ryhmässä, jossa annettiin ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan, 100 % [1/1] ryhmässä, jossa annettiin ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 24 viikon ajan, ja 100 % [2/2] ryhmässä, jossa annettiin ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa ja ribaviriinia 24 viikon ajan). Yksi aiemmin hoitamaton potilas, jolla oli genotyyppi 1 HCV-infektio ja kirroosi ja joka sai Harvoni-hoitoa 12 viikon ajan, ei saavuttanut SVR12:ta ja hänellä ilmeni relapsi.

3 – < 6 -vuotiaat potilaat:

Ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta arvioitiin 34:llä genotyyppi 1 (n = 33) tai genotyyppi 4 (n = 1) HCV-infektiota sairastavalla 3 – < 6 -vuotiaalla potilaalla. Kaikki potilaat olivat aiemmin hoitamattomia ja saivat ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan. Mediaani-ikä oli 5 vuotta (vaihteluväli 3–5). Potilaista 71 % oli tyttöjä, 79 % valkoisia, 3 % mustia, 6 % aasialaisia ja 18 % latinalaisamerikkalaisia. Keskimääräinen ruumiinpaino oli 19,2 kg (vaihteluväli 10,7–33,6 kg).

56 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV:n RNA-pitoisuudet olivat vähintään 800 000 IU/ml. 82 %:lla oli genotyyppin 1a HCV-infektio. Kenelläkään potilaista ei ollut todettua kirroosia. Kaikki potilaat (100 %) olivat saaneet infektion vertikaalisen siirtymisen kautta.

SVR:n saavutti yhteensä 97 % (97 % [32/33] potilaista, joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, ja 100 % [1/1] potilaista, joilla oli genotyyppin 4 HCV-infektio). Yksi potilas, joka keskeytti tutkimushoidon ennenaikaisesti viiden päivän kuluttua, koska lääkkeen maku oli epänormaali, ei saavuttanut SVR-vastetta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sen jälkeen kun ledipasviiri/sofosbuviri-valmistetta oli annettu HCV-infektiota sairastaville potilaille suun kautta, ledipasviirin mediaani plasman huippupitoisuus havaittiin 4,0 tuntia annoksen jälkeen. Sofosbuviri imeytyi nopeasti, ja sen mediaani plasman huippupitoisuus havaittiin ~ 1 tuntia annoksen jälkeen. GS-331007:n mediaani plasman huippupitoisuus havaittiin 4 tuntia annoksen jälkeen.

HCV-infektiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ledipasviirin (n = 2 113) geometrinen keskimääräinen vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 7 290 ng•h/ml, sofosbuviriin (n = 1 542) 1 320 ng•h/ml, ja GS-331007:n (n = 2 113) 12 000 ng•h/ml. Ledipasviirin, sofosbuviriin ja GS-331007:n vakaan tilan C_{max} oli 323, 618 ja 707 ng/ml, tässä järjestyksessä. Sofosbuviriin ja GS-331007:n AUC₀₋₂₄ ja C_{max} olivat samanlaiset terveillä aikuisilla ja HCV-infektiopotilailla. Verrattuna terveisiin henkilöihin (n = 191), HCV-infektiopotilailla ledipasviirin AUC₀₋₂₄ oli 24 % alhaisempi ja C_{max} 32 % alhaisempi. Ledipasviirin AUC on suhteessa annoksen suuruuteen annosvälillä 3-100 mg. Sofosbuviriin ja GS-331007:n AUC-arvot ovat lähes suhteessa annokseen annosvälillä 200 mg-400 mg.

Ruokailun vaikutus

Paastotilaan verrattuna yhden ledipasviiri/sofosbuviri-annoksen antaminen kohtalaisesti rasvaa sisältävän tai runsasrasvaisen aterian kanssa suurensi sofosbuviriin AUC_{0-inf}-arvoa noin 2-kertaiseksi, mutta ei merkittävästi vaikuttanut sofosbuviriin C_{max}-arvoon. GS-331007:n tai ledipasviirin altistukset eivät muuttuneet kummankaan ateriatyyppin yhteydessä. Harvoni-valmistetta voidaan antaa ruokailuajoista riippumatta.

Jakautuminen

Ledipasviiri sitoutuu > 99,8-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Kun terveille henkilöille oli annettu yksi 90 mg:n [¹⁴C]-ledipasviiriannos, [¹⁴C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde vaihteli välillä 0,51-0,66.

Sofosbuviri sitoutuu noin 61-65-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta vaihteluvälillä 1 µg/ml-20 µg/ml. GS-331007:n sitoutuminen proteiineihin oli hyvin vähäistä ihmisen plasmassa. Kun terveille henkilöille oli annettu yksi 400 mg:n [¹⁴C]-sofosbuviriannos, [¹⁴C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde oli noin 0,7.

Biotransformaatio

In vitro ei ole todettu ledipasviirin metaboliaa, joka tapahtuisi ihmisen CYP-entsyymien CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4 kautta. Havaintoja tuntemattoman mekanismin kautta tapahtuvasta hitaasta oksidatiivisesta metaboliasta on tehty. 90 mg:n [¹⁴C]-ledipasviirikerta-annoksen jälkeen systeeminen altistus johtui lähes yksinomaan (> 98 %) lähtöyhdisteestä. Muuttumaton ledipasviiri on myös ensisijainen ulosteissa havaittu valmisteen muoto.

Sofosbuviri metaboloituu laajalti maksassa, missä se muodostaa farmakologisesti aktiivisen nukleosidianalogitriofosfaatin GS-461203. Sen aktiivista metaboliittia ei havaita. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyy karboksyyliesteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen

katepsiini A tai karboksyyliesteri 1, ja histidiinitriadinukleotidiä sitovan proteiinin 1 suorittama fosforamidaatin pilkkominen, mitä seuraa fosforylaatio pyrimidiininukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleosidirakenteinen metaboliitti, GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloida ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteessa GS-331007:n osuus systeemisestä kokonaisaltistuksesta on noin 85 %.

Eliminaatio

Yhden suun kautta otetun 90 mg:n [¹⁴C]-ledipasviiriannoksen jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo ulosteessa ja virtsassa oli 87 %, josta suurin osa erittyi ulosteeseen (86 %). Ulosteisiin erittyneen muuttumattoman ledipasviirin osuus oli keskimäärin 70 % annetusta annoksesta ja oksidatiivisen metaboliitin M19:n osuus oli 2,2 % annoksesta. Nämä tiedot viittaavat siihen, että ledipasviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomana sapen mukana, ja vähäisessä määrin (noin 1 %) munuaisten kautta. Ledipasviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen antamisen jälkeen oli terveillä vapaaehtoisilla paastotilassa 47 tuntia.

Yhden suun kautta otetun 400 mg:n [¹⁴C]-sofosbuviriannoksen jälkeen annoksen kokonaiskertymän keskiarvo oli yli 92 %, josta noin 80 % erittyi virtsaan, 14 % ulosteisiin ja 2,5 % uloshengitysilmaan. Suurin osa virtsaan erittyneestä sofosbuvirista oli GS-331007:ta (78 %), kun 3,5 % erittyi sofosbuvirina. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-331007:n pääasiallinen eliminaatioreitti ja että suuri osa erittyy aktiivisesti. Sofosbuvirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen annon jälkeen oli 0,5 tuntia ja GS-331007:n vastaavasti 27 tuntia.

Ledipasviiri tai sofosbuviri eivät kumpikaan ole maksaan kertymistä välittävien kuljettajaproteiinien, orgaanisten kationien kuljettajien (*organic cation transporter*, OTC) 1, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 tai OATP1B3 substraatteja. GS-331007 ei ole munuaisten kuljettajaproteiinien, mukaan lukien orgaanisten anionin kuljettaja (OAT) 1 tai OAT3 tai OCT2, substraatti.

Ledipasviiri/sofosbuviri-hoidon mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin *in vitro*

Klinikalla saavutetuilla pitoisuuksilla ledipasviiri ei estä maksan kuljettimia, mukaan lukien: OATP 1B1 tai 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, monilääke- ja toksisten yhdisteiden ekstruusion (*multidrug and toxic compound extrusion*, MATE) 1 kuljettajat, monilääkeresistentti proteiini (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 tai MRP4. Sofosbuviri ja GS-331007 eivät ole lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1 estäjiä eikä GS-331007 ole OAT1:n, OCT2:n eikä MATE1:n estäjä.

Sofosbuviri ja GS-331007 eivät ole CYP- tai uridiinidifosfaattiglukuronosyltransferaasi (UGT) 1A1 -entsyymien estäjiä tai indusioijia.

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Rotu ja sukupuoli

Ledipasviirilla, sofosbuvirilla tai GS-331007:lla ei ole havaittu rodusta johtuvia kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä eroja. Sofosbuvirilla tai GS-331007:lla ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä sukupuolesta johtuvia farmakokineettisiä eroja. Ledipasviirin AUC-arvo oli 77 % suurempi ja C_{max}-arvo 58 % suurempi naisilla kuin miehillä, mutta sukupuolen ja ledipasviirin altistusten suhdetta ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä.

Läkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että analysoiduilla 18-80-vuotiailla HCV-infektoituneilla potilailla iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ledipasviirin,

sofosbuviriin tai GS-331007:n altistukseen. Ledipasviiri/sofosbuviri-valmisteen klinisiin tutkimuksiin osallistui 235 vähintään 65-vuotiaasta potilasta (8,6 % potilaiden kokonaismäärästä).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Taulukossa 21 on yhteenveto jäljempänä kuvatuista, heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutuksista altistuksiin Harvoni-valmisteen eri aineosille verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Taulukko 21: Heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutukset altistukseen (AUC) sofosbuviriin, GS-331007:lle ja ledipasviiriin verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali

	HCV-negatiiviset tutkittavat					Tutkittavat, joilla on HCV-infektio	
	Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $\geq$ 50 ja < 80 ml/min/1,73 m ²)	Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $\geq$ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m ²)	Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysinä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus		Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysinä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus
				Annos annettiin 1 tunti ennen dialyysia	Annos annettiin 1 tunti dialyysin jälkeen		
Sofosbuviri	1,6-kertainen ↑	2,1-kertainen ↑	2,7-kertainen ↑	1,3-kertainen ↑	1,6-kertainen ↑	~ 2-kertainen ↑	1,9-kertainen ↑
GS-331007	1,6-kertainen ↑	1,9-kertainen ↑	5,5-kertainen ↑	$\geq$ 10-kertainen ↑	$\geq$ 20-kertainen ↑	~ 6-kertainen ↑	23-kertainen ↑
Ledipasviiri	-	-	↔	-	-	-	1,6-kertainen ↑

↔ tarkoittaa, ettei ledipasviirialtistuksessa ollut kliinisesti merkitsevää muutosta.

Ledipasviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 90 mg:n kerta-annosta HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla mediaani [vaihteluväli] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuviriannoksen jälkeen HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli lievästi (eGFR $\geq$ 50 ja < 80 ml/min/1,73 m²), kohtalaisesti (eGFR $\geq$ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²), vaikeasti (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) heikentynyt munuaisten toiminta ja potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD, verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, jolloin sen erittymiskerroin on noin 53 %. Kun sofosbuviriä oli annettu 400 mg:n kerta-annos, 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta sofosbuviriannoksesta.

Aikuisilla HCV-infektiopotilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ja jotka saivat ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa 12 viikon ajan (n = 18), ledipasviiriin, sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikka vastasi farmakokinetiikkaa, joka havaittiin HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Ledipasviiriin, sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa tutkittiin aikuisilla potilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysinä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus. Potilaat saivat ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa (n = 94) 8, 12 tai 24 viikon ajan, ja farmakokineettisiä tuloksia verrattiin ledipasviiri/sofosbuviri-hoitoa koskeneissa vaiheen 2/3 tutkimuksissa saatuihin tuloksiin potilailla, joilla munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt.

Heikentynyt maksan toiminta

Ledipasviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 90 mg:n kerta-annosta HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka C). Altistus ledipasviirille plasmassa (AUC_{inf}) oli samanlainen potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, ja verrokeilla, joilla oli normaali maksan toiminta. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisilla HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta altistukseen ledipasviirille.

Sofosbuviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun 400 mg sofosbuviiriannoksia oli annettu 7 vuorokauden ajan aikuisille HCV-infektiopotilaille, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B ja C). Verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, sofosbuviirin AUC_{0-24} oli 126 % ja 143 % korkeampi potilailla, joilla oli kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt maksan toiminta vastaavasti, kun taas GS-331007:n AUC_{0-24} oli 18 % ja 9 % korkeampi, vastaavasti. Populaatiofarmakokineettinen analyysi HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta altistukseen sofosbuviirille ja GS-331007:lle.

Ruumiinpaino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ruumiinpainolla ei ollut merkittävää vaikutusta sofosbuviirin altistukseen. Altistus ledipasviirille vähenee ruumiinpainon lisääntyessä, mutta vaikutusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Pediatriset potilaat

Ledipasviirin, sofosbuviirin ja GS-331007:n altistukset vähintään 3-vuotiailla pediatriksilla potilailla olivat samanlaisia kuin vaiheen 2/3 tutkimuksissa aikuisilla ledipasviiri/sofosbuviiri-valmisteen annon jälkeen. Kaikkien tarkasteltujen farmakokineettisten parametrien 90 %:n luottamusvälit geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon suhteille olivat ennalta määritettyjen samankaltaisuusrajoiden sisällä (ero alle kaksinkertainen eli 50–200 %), lukuun ottamatta vähintään 12-vuotiailla pediatriksilla potilailla todettua ledipasviirin C_{tau} -arvoa, joka oli 84 % suurempi (90 %:n luottamusväli 168–203 %), mutta tämän ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellistä.

Ledipasviirin, sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty alle 3-vuotiailla pediatriksilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ledipasviiri

Rotilla ja koirilla tehdyissä ledipasviiritutkimuksissa ei tunnistettu toksisuuden kohde-elimä AUC -altistuksilla, jotka olivat noin 7-kertaisia ihmisen altistukseen käytettäessä suositeltua kliinistä annosta.

Ledipasviiri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja rotan mikronukleustesti *in vivo*.

Ledipasviiri ei ollut karsinogeeninen rasH2-siirtogeenisilla hiirillä tehdyssä 26 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa ja rotilla tehdyssä 2 vuoden karsinogeenisuustutkimuksessa altistuksen ollessa hiirillä korkeintaan 26 kertaa suurempi ja rotilla korkeintaan 8 kertaa suurempi kuin ihmisen altistus.

Ledipasviirillä ei ollut haittavaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen. Naarasrotilla keltarauhasten ja implantaatiokohtien keskimääräinen lukumäärä väheni hieman emon altistuksen ollessa 6-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen käytettäessä suositeltua kliinistä annosta. Tasolla, jolla vaikutusta ei havaittu, AUC -altistus ledipasviirille oli uroksilla noin 7- ja naarailla noin 3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen käytettäessä suositeltua kliinistä annosta.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa ledipasviirilla ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin emolle toksista annosta, kehittyvillä rottien jälkeläisillä todettiin keskimääräistä ruumiinpainon laskua ja painon nousua kun ne altistuivat *in utero* (emolle annetun annoksen kautta) ja laktaation aikana (emon maidon kautta), kun emon altistus oli 4-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen käytettäessä suositeltua kliinistä annosta. Jälkeläisissä ei havaittu vaikutuksia eloonjäämiseen, fyysiseen tai käyttäytymisen kehitykseen tai lisääntymiskykyyn emon altistuksen ollessa samanlainen kuin ihmisten altistus käytettäessä suositeltua kliinistä annosta.

Kun ledipasviiria annettiin imettäville rotille, sitä löydettiin imevien rottien plasmasta, mikä todennäköisesti johtuu ledipasviirin erittymisestä maidon kautta.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on osoitettu, että ledipasviiri on mahdollisesti erittäin pysyvä ja erittäin bioakkumuloituva (vPvB) ympäristössä (ks. kohta 6.6).

Sofosbuviri

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annoksen toksikologisissa tutkimuksissa korkeat annokset 1:1 diastereomeeriseosta aiheuttivat maksaan (koirilla) ja sydämeen (rotilla) kohdistuvia haittavaikutuksia sekä gastrointestinaalisia reaktioita (koirilla). Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviri-altistusta ei voitu havaita luultavasti korkeasta esteraasiaktiivisuudesta johtuen. Altistus pääasialliselle metaboliitille, GS-331007:lle, haittavaikutuksia aiheuttavalla annoksella oli kuitenkin 16 kertaa (rotilla) ja 71 kertaa (koirilla) korkeampi kuin kliininen altistus sofosbuvirille annoksen ollessa 400 mg. Maksa- ja sydänlöydöksiä ei havaittu pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa altistuksen ollessa 5 kertaa (rotilla) ja 16 kertaa (koirilla) suurempi kuin kliininen altistus. Maksa- ja sydänlöydöksiä ei havaittu 2-vuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa altistuksen ollessa 17 kertaa (hiirillä) ja 9 kertaa (rotilla) suurempi kuin kliininen altistus.

Sofosbuviri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutagenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja hiiren mikronukleustesti *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoita karsinogeenista potentiaalia annettaessa sofosbuviriä hiirille korkeintaan 600 mg/kg/vrk ja rotille 750 mg/kg/vrk. Näissä tutkimuksissa GS-331007-altistus oli korkeintaan 17 kertaa (hiirillä) ja 9 kertaa (rotilla) korkeampi kuin 400 mg sofosbuviriä saaneiden potilaiden kliininen altistus.

Sofosbuvirilla ei ollut vaikutusta alkion/sikiön elinkelpoisuuteen tai hedelmällisyyteen rotilla eikä se ollut teratogeeninen rotille ja kaneille tehdyissä kehitystutkimuksissa. Sofosbuvirilla ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehittymiseen rotilla. Kaneille tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviri-altistus oli 6 kertaa korkeampi kuin odotettu kliininen altistus. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviri-altistusta ei voitu määrittää, mutta ihmisen pääasialliseen metaboliittiin perustuvat altistusmarginaali oli noin 5 kertaa korkeampia kuin 400 mg sofosbuviriä saaneiden potilaiden kliininen altistus.

Sofosbuvirista peräisin oleva aines läpäisi istukan raskaana olevilla rotilla ja erittyi imettävien rottien maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rakeiden ytimet

Kopovidoni
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri
Talkki
Kolloidinen vedetön piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Harvoni 33,75 mg/150 mg ja 45 mg/200 mg päällystetyt rakeet toimitetaan koteloissa olevissa polyesteristä/alumiinista/polyeteenikalvosta valmistetuissa annospusseissa. Yksi kotelo sisältää 28 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa ympäristöriskin (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/958/004

EU/1/14/958/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. marraskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. elokuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT
EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA
EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA
TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden velvoitteiden mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa ja jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit
ledipasviiri/sofosbuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg ledipasviiria ja 400 mg sofosbuviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja paraoranssia (E110). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia.

84 (3 purkkia, joissa kussakin 28 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/958/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/958/002 84 (3 purkkia, joissa kussakin 28 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit [Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harvoni 45 mg/200 mg kalvopäällysteiset tabletit
ledipasviiri/sofosbuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg ledipasviiria ja 200 mg sofosbuviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/958/003 28 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Harvoni 45 mg/200 mg kalvopäällysteiset tabletit [Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELON PAKKAUSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harvoni 33,75 mg/150 mg päällystetyt rakeet, annospussi
ledipasviiri/sofosbuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi päällystettyjä rakeita sisältää 33,75 mg ledipasviiria ja 150 mg sofosbuviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 annospussia kotelossa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/958/004 28 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Harvoni 33,75 mg/150 mg päällystetyt rakeet, annospussi [Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**PIENESSÄ SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harvoni 33,75 mg/150 mg päällystetyt rakeet, annospussi
ledipasviiri/sofosbuviiri
Suun kautta

2 ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

GILEAD

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELON PAKKAUSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harvoni 45 mg/200 mg päällystetyt rakeet, annospussi
ledipasviiri/sofosbuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi päällystettyjä rakeita sisältää 45 mg ledipasviiria ja 200 mg sofosbuviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 annospussia kotelossa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/958/005 28 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Harvoni 45 mg/200 mg päällystetyt rakeet, annospussi [Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**PIENESSÄ SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harvoni 45 mg/200 mg päällystetyt rakeet, annospussi
ledipasviiri/sofosbuviiri
Suun kautta

2 ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

GILEAD

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Harvoni 45 mg/200 mg kalvopäällysteiset tabletit

ledipasviiri/sofosbuviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Harvoni on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Harvoni-valmistetta
3. Miten Harvoni-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Harvoni-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos Harvoni-valmistetta on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tässä pakkausselosteessa olevat tiedot koskevat lastasi (eli sinuttelu on tulkittava siten, että sillä viitataan lapseesi eikä sinuun).

1. Mitä Harvoni on ja mihin sitä käytetään

Harvoni on lääke, joka sisältää vaikuttavia aineita ledipasviiria ja sofosbuviiria. Harvoni-valmistetta annetaan hoidettaessa kroonista (pitkäaikaista) hepatiitti C -virusinfektiota **aikuisilla ja vähintään 3-vuotiailla lapsilla.**

Hepatiitti C on viruksen aiheuttama infektio maksassa. Lääkkeen vaikuttavat aineet estävät yhdessä kahden sellaisen proteiinin toiminnan, joita virus tarvitsee kasvaakseen ja lisääntyäkseen, mahdollistaen näin infektion poistumisen pysyvästi kehosta.

Harvoni-valmistetta käytetään toisinaan toisen lääkkeen, ribaviriinin, kanssa.

On hyvin tärkeää, että luet myös niiden lääkkeiden pakkausselosteet, joita tulet ottamaan yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa. Jos sinulla on kysyttävää käyttämästäsi lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Harvoni-valmistetta

Älä ota Harvoni-valmistetta

- **jos olet allerginen** ledipasviirille, sofosbuviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - **rifampisiini ja rifabutiini** (infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, hoitoon käytettäviä antibiootteja)
 - **mäkikuisma** (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
 - **karbamatsapiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettäviä lääkkeitä)
 - **rosuvastatiini** (kohonneen kolesterolin hoitoon käytettävä lääke).

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **älä ota Harvoni-valmistetta ja kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri tietää, koskeeko jokin seuraavista kohdista sinua. Nämä kohdat otetaan huomioon ennen Harvoni-hoidon aloittamista.

- **muut maksaongelmat** kuin hepatiitti C, esimerkiksi
 - **jos odotat maksansiirtoa**
 - **jos sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio**, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin
- **munuaisvaivat tai munuaisdialyysihoito**, sillä Harvoni-valmistetta ei ole täysin tutkittu potilailla, joilla on vakavia munuaisvaivoja
- **meneillään oleva hoito HIV-infektion vuoksi**, sillä lääkäri saattaa haluta valvoa vointiasi tarkemmin.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Harvoni-valmistetta, jos:

- käytät tällä hetkellä tai olet käyttänyt muutaman viime kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon, sillä se saattaa aiheuttaa sykkeen hengenvaarallista hidastumista. Jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri voi harkita eri lääkettä. Jos Harvoni-hoito on tarpeen, sydämen toiminnan lisäseurantaa saatetaan tarvita.
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Harvoni-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Harvoni-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille heti, jos parhaillaan käytät tai olet viimeksi kuluneiden kuukausien aikana käyttänyt jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos koet hoidon aikana joitakin seuraavista oireista:

- hidas tai epäsäännöllinen syke tai rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen
- rintakipu
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- pyörrytys tai pyörtäminen.

Verikokeet

Lääkäri antaa sinulle lähetteen verikokeeseen ennen Harvoni-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päätyttyä. Tämän avulla:

- lääkäri voi päättää, pitääkö sinun käyttää Harvoni-valmistetta ja miten pitkään
- lääkäri voi varmistaa, että hoito on tehonnut ja että olet päässyt eroon hepatiitti C -viruksesta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille. Harvoni-valmisteen käyttöä alle 3-vuotiaille lapsilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Harvoni

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Varfariiniä ja muita samankaltaisia K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttavia lääkkeitä käytetään veren ohentamiseen. Lääkärisi saattaa lyhentää verikokeiden ottoväliä, jotta veresi hyytymiskykyä voidaan tarkkailla.

Hepatiitti C -virusinfektion hoito voi muuttaa maksan toimintaa, mikä voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin (esim. immuunijärjestelmää heikentäviin lääkkeisiin). Harvoni-hoidon aloittamisen jälkeen lääkärin saattaa olla tarpeen tarkkailla huolellisesti näiden muiden käyttämiesi lääkkeiden vaikutuksia ja muuttaa lääkitystäsi.

Jos olet epävarma siitä, voitko ottaa jotakin muuta lääkettä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Joidenkin lääkkeiden kanssa ei saa ottaa Harvoni-valmistetta:

- **Älä ota mitään muuta lääkettä, joka sisältää sofosbuviriä (yksi Harvoni-valmisteen vaikuttavista aineista).**
- **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - **amiodaroni**, käytetään rytmihäiriöiden hoitoon
 - **tenofoviiridisoproksiilifumaraatti** tai lääke, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, käytetään HIV-infektion hoitoon
 - **digoksiini**, käytetään sydänvaivojen hoitoon
 - **dabigatraani**, käytetään veren ohentamiseen
 - **statiinit**, käytetään kohonneen kolesterolin hoitoon
 - **rifapentiini** (infektioiden, mm. tuberkuloosin, hoitoon käytettävä antibiootti)
 - **okskarbatsepiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettävä lääke)
 - **tipranaviiri** (käytetään HIV-infektion hoitoon).

Harvoni-valmisteen ottaminen jonkin edellä mainitun lääkkeen kanssa saattaa estää lääkkeiden vaikutusta tai pahentaa haittavaikutuksia. Lääkärin on ehkä annettava sinulle toista lääkettä tai muutettava käyttämäsi lääkkeen annosta.

- Jos käytät **mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin** hoitoon käytettäviä lääkkeitä, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta**. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi:
 - antasidit (kuten esimerkiksi alumiini-/magnesiumhydroksidi tai kalsiumkarbonaatti). Nämä on otettava vähintään 4 tuntia ennen Harvoni-valmistetta tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.
 - protonipumpun estäjät (kuten esimerkiksi omepratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli). Nämä on otettava samaan aikaan Harvoni-valmisteen kanssa. Älä ota protonipumpun estäjiä ennen Harvoni-valmisteen ottamista. Lääkäri voi määrätä sinulle eri lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.
 - H₂-reseptorin antagonistit (kuten esimerkiksi famotidiini, simetidiini, nitsatidiini tai ranitidiini). Lääkäri voi määrätä sinulle eri lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.

Nämä lääkkeet voivat vähentää ledipasviirin määrää veressäsi. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri joko antaa sinulle jotakin muuta lääkettä mahaavan, närästyksen tai happorefluksin hoitoon, tai neuvo, miten ja milloin sinun pitää ottaa nykyistä lääkettäsi.

Raskaus ja ehkäisy

Harvoni-valmisteen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskautta on vältettävä, jos Harvoni-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohdan hyvin huolellisesti. Ribaviriini voi olla erittäin vahingollista sikiölle. Sukupuolisessa kanssakäymisessä on sen vuoksi noudatettava erityisiä varotoimia, mikäli on olemassa pienikin raskauden mahdollisuus.

- Sinun tai kumppanisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää ribaviriinin kanssa annettavan Harvoni-hoidon aikana ja jonkin aikaa sen jälkeen. On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohdan hyvin huolellisesti. Kysy lääkäriltä, mikä on tehokas ja sinulle sopiva ehkäisymenetelmä.
- Jos sinä tulet raskaaksi tai kumppanisi tulee raskaaksi Harvoni- ja ribaviriinihoidon aikana tai sitä seuraavina kuukausina, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Imetys

Älä imetä Harvoni-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyvätkö Harvoni-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta, ledipasviiri tai sofosbuviri, äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet väsymystä Harvoni-valmisteen ottamisen jälkeen, vältä keskittymistä vaativia toimia äläkä esimerkiksi aja autolla tai polkupyörällä tai käytä koneita.

Harvoni 90 mg/400 mg ja 45 mg/200 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia

- Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita

- Kerro ennen tämän lääkkeen ottamista lääkärille, jos olet allerginen paraoranssille, josta käytetään myös koodia "E110".

Harvoni sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Harvoni-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos

Harvoni-valmistetta on otettava lääkärin ohjeiden mukaan. Suositeltu Harvoni-annos aikuisille on yksi 90 mg/400 mg kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo, kuinka monta viikkoa sinun pitää ottaa Harvoni-valmistetta.

Suosittelun Harvoni-annos vähintään 3-vuotiaille lapsille perustuu painoon. Ota Harvoni-valmiste lääkärin ohjeiden mukaan.

Tabletti (tabletit) on nieltävä kokonaisena ruuan kanssa tai tyhjään mahaan. Älä pureskele, murskaa tai puolita tablettia, sillä se maistuu hyvin kitkerältä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos tablettien nieleminen on sinulle vaikeaa.

Jos käytät antasidia, ota se vähintään 4 tuntia ennen Harvoni-valmistetta tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Jos käytät jotakin protonipumpun estäjää, ota protonipumpun estäjä samaan aikaan kuin Harvoni-valmiste. Älä ota sitä ennen Harvoni-valmisteen ottamista.

Jos oksennat Harvoni-valmisteen ottamisen jälkeen, sillä voi olla vaikutusta Harvoni-valmisteen määrään veressäsi. Tällöin Harvoni-valmisteen teho saattaa heikentyä.

- Jos oksennat **alle 5 tunnin sisällä** Harvoni-valmisteen ottamisesta, ota toinen annos.
- Jos oksennat **yli 5 tunnin kuluttua** Harvoni-valmisteen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista annosta ennen kuin tulee aika ottaa seuraava annos.

Jos otat enemmän Harvoni-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian suuren annoksen, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen saadaksesi ohjeita. Pidä tablettipurkki mukana, jotta sinun on helppo kertoa, mitä valmistetta olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Harvoni-valmistetta

On tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää ottamatta.

Jos annos jää ottamatta, laske, kuinka kauan edellisestä Harvoni-annoksen ottamisesta on:

- **Jos** Harvoni-valmisteen tavallisesta ottamisajankohdasta **on kulunut alle 18 tuntia**, ota annos mahdollisimman pian. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **Jos** Harvoni-valmisteen tavallisesta ottamisajankohdasta **on kulunut 18 tuntia tai enemmän**, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta lähes samaan aikaan).

Älä lopeta Harvoni-valmisteen ottamista

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On hyvin tärkeää, että jatkat hoitoa kuurin loppuun asti, jotta lääkkeellä saavutettaisiin parhaat tulokset hepatiitti C -virusinfektion hoidossa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Jos otat Harvoni-valmistetta, voit saada yhden tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- päänsärky
- väsymys.

Yleiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- ihottuma.

Muita vaikutuksia, joita voi ilmetä Harvoni-hoidon aikana

Seuraavien hättavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (angioedeema).

Muut hättavaikutukset, joita saatetaan havaita sofosbuviriin hoidon aikana:

Seuraavien hättavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- laajalle levinnyt vaikea hilseilevä ihottuma, johon saattaa liittyä kuumetta, flunssan kaltaisia oireita ja rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Harvoni-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Harvoni sisältää

- **Vaikuttavat aineet ovat** ledipasviiri ja sofosbuviri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg ledipasviiria ja 400 mg sofosbuviriä tai 45 mg ledipasviiria ja 200 mg sofosbuviriä.

- **Muut aineet ovat**

Tabletin ydin:

kopovidoni, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli, talkki ja vain 90 mg/400 mg tabletin osalta paraoransi (E110)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Harvoni 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, vinoneliönmuotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella "7985". Tabletin pituus on noin 19 mm ja leveys noin 10 mm.

Harvoni 45 mg/200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, kapselinmuotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella "HRV". Tabletin pituus on noin 14 mm ja leveys noin 7 mm.

Kussakin purkissa on silikageeliä (kuivausainetta), joka on pidettävä purkissa, jotta se suojaaisi tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön, eikä sitä saa niellä.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla:

- ulkopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (yksi purkki) (90 mg/400 mg ja 45 mg/ 200 mg kalvopäällysteiset tabletit)
- ulkopakkaus, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 28 tablettia) (vain 90 mg/400 mg kalvopäällysteiset tabletit). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/ Belgique/ Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Harvoni 33,75 mg/150 mg päällystetyt rakeet, annospussi

Harvoni 45 mg/200 mg päällystetyt rakeet, annospussi

ledipasviiri/sofosbuviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Harvoni on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Harvoni-valmistetta
3. Miten Harvoni-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Harvoni-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos Harvoni-valmistetta on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tässä pakkausselosteessa olevat tiedot koskevat lastasi (eli sinuttelu on tulkittava siten, että sillä viitataan lapseesi eikä sinuun).

1. Mitä Harvoni on ja mihin sitä käytetään

Rakeina annettava Harvoni on lääke, joka sisältää vaikuttavia aineita ledipasviiria ja sofosbuviiria. Harvoni-valmistetta annetaan hoidettaessa kroonista (pitkäaikaista) hepatiitti C -virusinfektiota **aikuisilla ja vähintään 3-vuotiailla lapsilla.**

Hepatiitti C on viruksen aiheuttama infektio maksassa. Lääkkeen vaikuttavat aineet estävät yhdessä kahden sellaisen proteiinin toiminnan, joita virus tarvitsee kasvaakseen ja lisääntyäkseen, mahdollistaen näin infektion poistumisen pysyvästi kehosta.

Harvoni-valmistetta käytetään toisinaan toisen lääkkeen, ribaviriinin, kanssa.

On hyvin tärkeää, että luet myös niiden lääkkeiden pakkausselosteet, joita tulet ottamaan yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa. Jos sinulla on kysyttävää käyttämästäsi lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Harvoni-valmistetta

Älä ota Harvoni-valmistetta

- **jos olet allerginen** ledipasviirille, sofosbuviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).
- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - **rifampisiini ja rifabutiini** (infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, hoitoon käytettäviä antibiootteja)
 - **mäkikuisma** (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
 - **karbamatsepsiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettäviä lääkkeitä)
 - **rosuvastatiini** (kohonneen kolesterolin hoitoon käytettävä lääke).

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **älä ota Harvoni-valmistetta ja kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri tietää, koskeeko jokin seuraavista kohdista sinua. Nämä kohdat otetaan huomioon ennen Harvoni-hoidon aloittamista.

- **muut maksaongelmat** kuin hepatiitti C, esimerkiksi
 - **jos odotat maksansiirtoa**
 - **jos sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio**, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin
- **munuaisvaivat tai munuaisdialyysihoito**, sillä Harvoni-valmistetta ei ole täysin tutkittu potilailla, joilla on vakavia munuaisvaivoja
- **meneillään oleva hoito HIV-infektion vuoksi**, sillä lääkäri saattaa haluta valvoa vointiasi tarkemmin.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Harvoni-valmistetta, jos:

- käytät tällä hetkellä tai olet käyttänyt muutaman viime kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon, sillä se saattaa aiheuttaa sykkeen hengenvaarallista hidastumista. Jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri voi harkita eri lääkettä. Jos Harvoni-hoito on tarpeen, sydämen toiminnan lisäseurantaa saatetaan tarvita.
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Harvoni-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Harvoni-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille heti, jos parhaillaan käytät tai olet viimeksi kuluneiden kuukausien aikana käyttänyt jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos koet hoidon aikana jotakin seuraavista oireista:

- hidas tai epäsäännöllinen syke tai rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen
- rintakipu
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- pyörrytys tai pyörtyminen.

Verikokeet

Lääkäri antaa sinulle lähetteen verikokeeseen ennen Harvoni-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päätyttyä. Tämän avulla:

- lääkäri voi päättää, pitääkö sinun käyttää Harvoni-valmistetta ja miten pitkään
- lääkäri voi varmistaa, että hoito on tehonnut ja että olet päässyt eroon hepatiitti C -viruksesta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille. Harvoni-valmisteen käyttöä alle 3-vuotiaille lapsilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Harvoni

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Varfariiniä ja muita samankaltaisia K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttavia lääkkeitä käytetään veren ohentamiseen. Lääkärisi saattaa lyhentää verikokeiden ottoväliä, jotta veresi hyytymiskykyä voidaan tarkkailla.

Hepatiitti C -virusinfektion hoito voi muuttaa maksan toimintaa, mikä voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin (esim. immuunijärjestelmää heikentäviin lääkkeisiin). Harvoni-hoidon aloittamisen jälkeen lääkärin saattaa olla tarpeen tarkkailla huolellisesti näiden muiden käyttämiesi lääkkeiden vaikutuksia ja muuttaa lääkitystäsi.

Jos olet epävarma siitä, voitko ottaa jotakin muuta lääkettä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Joidenkin lääkkeiden kanssa ei saa ottaa Harvoni-valmistetta:

- **Älä ota mitään muuta lääkettä, joka sisältää sofosbuviriä (yksi Harvoni-valmisteen vaikuttavista aineista).**
- **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - **amiodaroni**, käytetään rytmihäiriöiden hoitoon
 - **tenofoviiridisoproksiilifumaraatti** tai lääke, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, käytetään HIV-infektion hoitoon
 - **digoksiini**, käytetään sydänvaivojen hoitoon
 - **dabigatraani**, käytetään veren ohentamiseen
 - **statiinit**, käytetään kohonneen kolesterolin hoitoon
 - **rifapentiini** (infektioiden, mm. tuberkuloosin, hoitoon käytettävä antibiootti)
 - **okskarbatsepiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettävä lääke)
 - **tipranaviiri** (käytetään HIV-infektion hoitoon).

Harvoni-valmisteen ottaminen jonkin edellä mainitun lääkkeen kanssa saattaa estää lääkkeiden vaikutusta tai pahentaa haittavaikutuksia. Lääkärin on ehkä annettava sinulle toista lääkettä tai muutettava käyttämäsi lääkkeen annosta.

- Jos käytät **mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin** hoitoon käytettäviä lääkkeitä, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta**. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi:
 - antasidit (kuten esimerkiksi alumiini-/magnesiumhydroksidi tai kalsiumkarbonaatti). Nämä on otettava vähintään 4 tuntia ennen Harvoni-valmistetta tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.
 - protonipumpun estäjät (kuten esimerkiksi omepratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli). Nämä on otettava samaan aikaan Harvoni-valmisteen

kanssa. Älä ota protonipumpun estäjiä ennen Harvoni-valmisteen ottamista. Lääkäri voi määrätä sinulle eri lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.

- H₂-reseptorin antagonistit (kuten esimerkiksi famotidiini, simetidiini, nitsatidiini tai ranitidiini). Lääkäri voi määrätä sinulle eri lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.

Nämä lääkkeet voivat vähentää ledipasviirin määrää veressäsi. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri joko antaa sinulle jotakin muuta lääkettä mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin hoitoon, tai neuvoo, miten ja milloin sinun pitää ottaa nykyistä lääkettäsi.

Raskaus ja ehkäisy

Harvoni-valmisteen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskautta on vältettävä, jos Harvoni-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohdan hyvin huolellisesti. Ribaviriini voi olla erittäin vahingollista sikiölle. Sukupuolisessa kanssakäymisessä on sen vuoksi noudatettava erityisiä varotoimia, mikäli on olemassa pienikin raskauden mahdollisuus.

- Sinun tai kumppanisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää ribaviriinin kanssa annettavan Harvoni-hoidon aikana ja jonkin aikaa sen jälkeen. On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohdan hyvin huolellisesti. Kysy lääkäriltä, mikä on tehokas ja sinulle sopiva ehkäisymenetelmä.
- Jos sinä tulet raskaaksi tai kumppanisi tulee raskaaksi Harvoni- ja ribaviriinihoidon aikana tai sitä seuraavina kuukausina, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Imetys

Älä imetä Harvoni-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyvätkö Harvoni-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta, ledipasviiri tai sofosbuviri, äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet väsymystä Harvoni-valmisteen ottamisen jälkeen, vältä keskittymistä vaativia toimia äläkä esimerkiksi aja autolla tai polkupyörällä tai käytä koneita.

Harvoni-rakeet sisältävät laktoosia

- Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Harvoni-rakeet sisältävät natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Harvoni-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos

Harvoni-valmistetta on otettava lääkärin ohjeiden mukaan. Lääkäri kertoo, kuinka kauan sinun pitää ottaa Harvoni-valmistetta ja kuinka monta annospussia sinun täytyy ottaa.

Suositeltu Harvoni-annos on **annospussi(e)n koko sisältö kerran vuorokaudessa** ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Harvoni-rakeiden antaminen ruuan kanssa nielemisen helpottamiseksi:

1. Pidä annospussia kädessä niin, että repäisyviiva on ylhäällä.
2. Ravista annospussia varovasti niin, että sisältö sekoittuu tasaisesti.
3. Repäise tai leikkaa annospussi auki repäisyviivaa pitkin.
4. Kaada annospussin koko sisältö varovasti yhteen tai useampaan lusikalliseen huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää pehmeää ja ei-hapanta ruokaa; tällaisia ruokia ovat esimerkiksi suklaakastike, perunamuusi ja jäätelö.
5. Varmista, että annospussiin ei jää rakeita.
6. Ota kaikki rakeet 30 minuutin kuluessa niiden sekoittamisesta varovasti ruokaan.
7. Niele rakeet ruuan mukana pureskelematta kitkerän maun välttämiseksi. Varmista, että kaikki ruoka, jossa on lääkettä, syödään.

Harvoni-rakeiden ottaminen ilman ruokaa tai vettä tai veden kanssa nielemisen helpottamiseksi:

1. Pidä annospussia kädessä niin, että repäisyviiva on ylhäällä.
2. Ravista annospussia varovasti niin, että sisältö sekoittuu tasaisesti.
3. Repäise tai leikkaa annospussi auki repäisyviivaa pitkin.
4. Rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä pureskelematta kitkerän maun välttämiseksi, tai ne voidaan ottaa ei-happamien nesteiden, kuten veden, kanssa. **Älä** käytä hedelmämehuja, kuten omena-, karpalo-, viinirypäle-, appelsiini- tai ananasmehua, koska ne ovat happamia.
5. Varmista, että annospussiin ei jää rakeita.
6. Niele kaikki rakeet.

Jos käytät antasidia, ota se vähintään 4 tuntia ennen Harvoni-valmistetta tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Jos käytät jotakin protonipumpun estäjää, ota protonipumpun estäjä samaan aikaan kuin Harvoni-valmiste. Älä ota sitä ennen Harvoni-valmisteen ottamista.

Jos oksennat Harvoni-valmisteen ottamisen jälkeen, sillä voi olla vaikutusta Harvoni-valmisteen määrään veressäsi. Tällöin Harvoni-valmisteen teho saattaa heikentyä.

- Jos oksennat **alle 5 tunnin sisällä** Harvoni-valmisteen ottamisesta, ota toinen annos.
- Jos oksennat **yli 5 tunnin kuluttua** Harvoni-valmisteen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista annosta ennen kuin tulee aika ottaa seuraava annos.

Jos otat enemmän Harvoni-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian suuren annoksen, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen saadaksesi ohjeita. Pidä annospussi ja kotelo mukanas, jotta sinun on helppo kertoa, mitä valmistetta olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Harvoni-valmistetta

On tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää ottamatta.

Jos annos jää ottamatta, laske, kuinka kauan edellisestä Harvoni-annoksen ottamisesta on:

- **Jos** Harvoni-valmisteen tavallisesta ottamisajankohdasta **on kulunut alle 18 tuntia**, ota annos mahdollisimman pian. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **Jos** Harvoni-valmisteen tavallisesta ottamisajankohdasta **on kulunut 18 tuntia tai enemmän**, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta lähes samaan aikaan).

Älä lopeta Harvoni-valmisteen ottamista

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On hyvin tärkeää, että jatkat hoitoa kuurin loppuun asti, jotta lääkkeellä saavutettaisiin parhaat tulokset hepatiitti C -virusinfektion hoidossa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Jos otat Harvoni-valmistetta, voit saada yhden tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- päänsärky
- väsymys.

Yleiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- ihottuma.

Muita vaikutuksia, joita voi ilmetä Harvoni-hoidon aikana

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (angioedeema).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan havaita sofosbuviirihoidon aikana:

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- laajalle levinnyt vaikea hilseilevä ihottuma, johon saattaa liittyä kuumetta, flunssan kaltaisia oireita ja rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Harvoni-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä annospussissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Harvoni sisältää

Vaikuttavat aineet ovat ledipasviiri ja sofosbuviiri.

- Annospussissa olevat Harvoni 33,75 mg/150 mg päällystetyt rakeet sisältävät 33,75 mg ledipasviiria ja 150 mg sofosbuviiria.
- Annospussissa olevat Harvoni 45 mg/200 mg päällystetyt rakeet sisältävät 45 mg ledipasviiria ja 200 mg sofosbuviiria.
- Muut aineet ovat kopovidoni, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, talkki, titaanidioksidi, makrogoli, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi, aminometakrylaattikopolymeeri.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rakeet ovat oransseja ja ne ovat annospussissa.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla:

- ulkopakkaus, joka sisältää 28 annospussia.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/ Belgique/ Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.