

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg ledipasviro ir 400 mg sofosbuviro.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 156,8 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 261 mikrogramas saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplako.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Oranžinė, deimanto formos, 19 mm x 10 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „7985“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Harvoni skirtas suaugusiems lėtiniam hepatitui C (LHC) gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Esant hepatito C viruso (HCV) genotipui būdingam aktyvumui, žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Harvoni pradėti ir pacientą stebėti turi gydytojas, turintis LHC sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Harvoni dozė yra viena tabletė, vartojama kartą per parą kartu su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

1 lentelė. Rekomenduojama gydymo Harvoni trukmė ir rekomenduojamas kartu vartojamo ribavirino vartojimas tam tikriems pogrupiams

Pacientų populiacija*	Gydymo trukmė
<i>Pacientai, sergantys 1, 4, 5 arba 6 genotipo LHC</i>	
Pacientai, kurie neserga kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni. - Galima apsvarstyti 8 savaičių gydymą Harvoni anksčiau negydytiems 1 genotipo infekcija infekuotiems pacientams (žr. 5.1 skyrių, ION-3 tyrimas). - Reikia apsvarstyti 12 savaičių gydymą Harvoni ir ribavirino deriniu arba 24 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino) anksčiau gydytiems pacientams, kuriems tolesnio kartotinio gydymo variantai yra neaiškūs (žr. 4.4 skyrių).
Pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino deriniu arba 24 savaičių gydymas Harvoni (be ribavirino). - Galima apsvarstyti 12 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino) pacientams, kuriems yra maža klinikinio ligos progresavimo rizika ir kuriems yra tolesnio kartotinio gydymo variantų (žr. 4.4 skyrių).
Pacientai po kepenų transplantacijos, nesergantys kepenų ciroze arba sergantys kompensuota kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino deriniu (žr. 5.1 skyrių). - Pacientams, kuriems netinka ribavirinas arba kurie jo netoleruoja, galima apsvarstyti 12 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino) (kepenų ciroze nesergantiems pacientams) arba 24 savaičių gydymą (kepenų ciroze sergantiems pacientams).
Pacientai, kurie serga dekompenсуota kepenų ciroze, nepriklausomai nuo transplantacijos būklės	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino deriniu (žr. 5.1 skyrių). - Pacientams, kuriems netinka ribavirinas arba kurie jo netoleruoja, galima apsvarstyti 24 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino).
<i>Pacientai, sergantys 3 genotipo LHC</i>	
Pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze, ir (arba) kuriems ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas	24 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino deriniu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

* Įeina pacientai, koinfekuoti ŽIV (žmogaus imunodeficito virusu).

Kai preparatas vartojamas kartu su ribavirinu, taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką.

Pacientams, nesergantiems dekompenсуota kepenų ciroze, į kurių gydymo režimą reikia įtraukti ribaviriną (žr. 1 lentelę), ribavirino paros dozė skiriama pagal svorį (< 75 kg = 1 000 mg ir ≥ 75 kg = 1 200 mg), geriama kartu su maistu, paros dozė dalijant į dvi dalis.

Pacientams, sergantiems dekompenсуota kepenų ciroze, skiriama pradinė 600 mg ribavirino dozė, paros dozė dalijant į dalis. Jei pradinė dozė toleruojama gerai, šią dozę galima didinti iki didžiausios 1 000-1 200 mg paros dozės (1 000 mg pacientams, sveriantiems < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, sveriantiems ≥ 75 kg). Jei pradinė dozė nėra gerai toleruojama, šią dozę galima mažinti pagal klinikines indikacijas, atsižvelgiant į paciento hemoglobino koncentraciją.

Ribavirino dozės koregavimas pacientams, vartojantiems 1 000-1 200 mg per parą

Jeigu Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu ir pacientui pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, galimai susijusi su ribavirinu, reikia koreguoti ribavirino dozę arba nutraukti gydymą (jei taikytina), kol nepageidaujama reakcija išnyks arba susilpnės. 2 lentelėje pateikiamos rekomendacijos dėl dozės koregavimo ir nutraukimo atsižvelgiant į paciento hemoglobino koncentraciją ir širdies būklę.

2 lentelė. Ribavirino dozės koregavimo rekomendacijos, kai jis vartojamas kartu su Harvoni

Laboratorinių tyrimų rodmenys	Sumažinti ribavirino dozę iki 600 mg per parą, jeigu:	Nebevartoti ribavirino, jeigu:
Pacientų, nesergančių širdies liga, hemoglobinas	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Pacientų, anksčiau sirgusių stabilia širdies liga, hemoglobinas	hemoglobino per bet kurias 4 gydymo savaites sumažėjo ≥ 2 g/dl	< 12 g/dl, nors dozė sumažinta jau 4 savaites

Jei gydymas ribavirinu buvo nutrauktas dėl laboratorinių rodmenų pokyčių arba klinikinių simptomų pasireiškimo, galima vėl pabandyti vartoti ribavirino po 600 mg per parą ir vėliau padidinti dozę iki 800 mg per parą. Tačiau nerekomenduojama ribavirino dozės padidinti iki buvusios pradinės skirtos dozės (nuo 1 000 mg iki 1 200 mg per parą).

Pacientams reikia nurodyti, kad jei pacientas vėmė nepraėjus 5 valandoms po vartojimo, reikia išgerti kitą tabletę. Jei pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 5 valandoms po vartojimo, kitos dozės vartoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientas praleido dozę per 18 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, tabletę reikia išgerti kiek galima greičiau, kitą dozę pacientas turi vartoti įprastu metu. Jeigu praėjo 18 ar daugiau valandų, pacientams reikia nurodyti palaukti ir vartoti kitą dozę įprastu metu. Pacientams reikia nurodyti nevartoti dvigubos dozės.

Senyvi žmonės

Senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, Harvoni dozės koreguoti nereikia. Ledipasviro/sofosbuviro saugumas nevertintas pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra sunkus (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min/1,73 m²) arba pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir kuriems reikalinga hemodializė (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas (A, B arba C klasė pagal *Child-Pugh-Turcotte [CPT] skalę*), Harvoni dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Ledipasviro/sofosbuviro saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompenasuota kepenų ciroze, ištirti (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Harvoni saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną.

Pacientams reikia pasakyti, kad visą tabletę nurytų kartu su maistu arba be jo. Dėl kartaus skonio plėvele dengtos tabletės nerekomenduojama kramtyti ar trinti (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su rozuvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Naudojimas su stipriais P-gp induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-glikoproteino (P-gp) induktoriai žarnyne (rifampicinas, rifabutinas, jonažolė [*Hypericum perforatum*], karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas). Vartojant kartu, reikšmingai sumažėja ledipasviro ir sofosbuviro koncentracija plazmoje ir gali sumažėti Harvoni veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Harvoni negalima vartoti su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sofosbuviro.

Genotipui būdingas aktyvumas

Apie rekomenduojamą režimą esant skirtingiems HCV genotipams žr. 4.2 skyriuje. Apie genotipui būdingą virusologinį ir klinikinį aktyvumą žr. 5.1 skyriuje.

Klinikinių duomenų apie Harvoni vartojimą pacientams, infekuotiems 3 genotipo HCV infekcija, nepakanka (žr. 5.1 skyrių). Santykinis 12 savaičių gydymo režimo, į kurį įėjo ledipasviras/sofosbuviras + ribavirinas, lyginant su 24 savaičių gydymo sofosbuviru + ribavirinu režimu, veiksmingumas neiširtas. Visiems anksčiau gydytiems pacientams, kuriems nustatytas 3 genotipas, ir anksčiau negydytiems pacientams, kuriems nustatytas 3 genotipas, sergantiems kepenų ciroze (žr. 4.2 skyrių), rekomenduojamas konservatyvus 24 savaičių gydymas.

Klinikinių duomenų apie Harvoni vartojimą pacientams, infekuotiems 2 ir 6 genotipo HCV infekcija, nepakanka (žr. 5.1 skyrių).

Sunki bradikardija ir širdies blokada

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta Harvoni vartojant su tuo pat metu vartojamu amjodaronu ir kitais širdies ritmą lėtinančiais vaistais arba be jų. Mechanizmas nenustatytas.

Vaisto vartojimas su amjodaronu buvo apribotas atliekant sofosbuviro ir tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų (TVAV) poveikio klinikinius tyrimus. Tai gali kelti grėsmę gyvybei, todėl amjodaroną galima skirti tik tiems Harvoni vartojantiems pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima taikyti kito galimo antiaritminio gydymo.

Jeigu laikomasi nuomonės, kad tuo pat metu vartoti amjodaroną būtina, pradedant gydymą Harvoni, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę. Pacientus, kurie priskiriami prie didelės bradikardijos rizikos grupės, reikia 48 valandas nuolat stebėti atitinkamomis klinikinėmis sąlygomis.

Dėl ilgo amjodarono pusinės eliminacijos laiko atitinkamai reikia stebėti ir tuos pacientus, kurie amjodaroną nustojo vartoti per pastaruosius kelis mėnesius ir pradeda vartoti Harvoni.

Visus pacientus, kurie vartoja Harvoni ir tuo pat metu vartoja amjodaroną ir kitų širdies ritmą lėtinančių vaistų arba pastarųjų nevartoja, taip pat reikia įspėti dėl bradikardijos ir širdies blokados simptomų ir informuoti, kad, pasireiškus šiems simptomams, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Pacientų, kuriems nustatyta ankstesnė tiesiogiai HCV virusą veikiančių preparatų ekspozicija, gydymas

Pacientams, kuriems gydymas ledipasviru/sofosbuviru buvo neveiksmingas, daugumoje atvejų nustatyta atsparumo NS5A mutacijų, kurios labai sumažina jautrumą ledipasvirui, atranka (žr. 5.1 skyrių). Nepakankami duomenys rodo, kad ilgalaikio kontrolinio stebėjimo metu tokios NS5A mutacijos nebuvo grįžamos. Šiuo metu duomenų apie kartotinio gydymo veiksmingumą pacientams, kuriems gydymas ledipasviru/sofosbuviru su toliau taikomu gydymo režimu, į kurį įėjo NS5A inhibitorius, buvo neveiksmingas, nėra. Taip pat šiuo metu duomenų apie NS3/4A proteazės inhibitorių veiksmingumą pacientams, kuriems ankstesnis gydymas, į kurį įėjo NS3/4A proteazės inhibitorius, buvo neveiksmingas, nėra. Todėl pacientai gali būti priklausomi nuo kitų vaistų klasių, skirtų HCV infekcijai gydyti. Taigi pacientams, kuriems kartotinio gydymo variantai yra neaiškūs, reikia apsvarstyti ilgesnio gydymo taikymą.

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, Harvoni dozės koreguoti nereikia. Harvoni saugumas nevertintas pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra sunkus (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min/1,73 m²) arba pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir kuriems reikalinga hemodializė. Kai Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu, apie vartojimą pacientams, kurių kreatinino klirensas (CrCl) < 50 ml/min., taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santraukoje (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze ir (arba) kurie laukia kepenų transplantacijos arba yra po jos

Ledipasviro ir sofosbuviro derinio veiksmingumas 5 genotipo ir 6 genotipo HCV infekcija infekuotiems pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze ir (arba) kurie laukia kepenų transplantacijos arba yra po jos, neištirtas. Gydytas Harvoni turi būti paremtas galimos naudos ir rizikos konkrečiam pacientui įvertinimu.

Vartojimas su vidutinio stiprumo P-gp induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp induktoriai žarnyne (pvz., okskarbazepinas), gali sumažinti ledipasviro ir sofosbuviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Harvoni terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Harvoni (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas su tam tikrais antiretrovirusiniais preparatais nuo ŽIV

Nustatyta, kad, ypač vartojant kartu su preparatais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, ir su farmakokinetiką stiprinančiu preparatu (ritonaviru arba kobicistatu), Harvoni didina tenofoviro ekspoziciją. Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su Harvoni vartojimu kartu su fiksuotos dozės derinio tablete, kurios sudėtyje yra elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato, arba tenofoviro dizoproksilio fumarato, kartu skiriant sustiprintą ŽIV proteazės inhibitorių (pvz., atazanavirą ar darunavirą), ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems Harvoni kartu su elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu arba tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia su tenofovirusu susijusios nepageidaujamos reakcijos. Žr. tenofoviro dizoproksilio fumarato, emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato, arba elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato preparato charakteristikų santraukose pateikiamas inkstų veiklos stebėjimo rekomendacijas.

Vartojimas su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais

Harvoni vartojant kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais (statiniais), gali reikšmingai padidėti statino koncentracija, dėl to padidėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika (žr. 4.5 skyrių).

HCV/HBV (hepatito B viruso) koinfekcija

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydant tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais ar pabaigus gydymą. Prieš pradėdant gydyti visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HBV ir HCV užsikrėtusiems pacientams yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Vaikų populiacija

Harvoni nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes saugumas ir veiksmingumas šioje populiacijoje neištirti.

Pagalbinės medžiagos

Harvoni sudėtyje yra azo dažiklio saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplako (E110), kuris gali sukelti alergines reakcijas. Preparato sudėtyje taip pat yra laktozės. Todėl šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kadangi Harvoni sudėtyje yra ledipasviro ir sofosbuviro, bet kokia sąveika, nustatyta vartojant šias veikliąsias medžiagas atskirai, gali pasireikšti vartojant Harvoni.

Galimas Harvoni poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Ledipasviras yra vaistų transporterio (P-gp) ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (AKVB) inhibitorius *in vitro* ir gali didinti kartu vartojamų šių transporterių substratų absorbciją žarnyne. *In vitro* duomenys rodo, kad ledipasviras gali būti silpnas metabolizuojančių fermentų, pvz., CYP3A4, CYP2C ir UGT1A1, induktorius. Vartojant kartu su ledipasviru/sofosbuviru, gali sumažėti junginių, kurie yra šių fermentų substratai, koncentracija plazmoje. *In vitro* ledipasviras slopina žarnyno CYP3A4 ir UGT1A1. Vaistinius preparatus, kurių terapinis intervalas yra mažas ir kuriuos metabolizuoja šie izofermentai, reikia vartoti atsargiai ir vartojimą reikia atidžiai stebėti.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis Harvoni

Ledipasviras ir sofosbuviras yra vaistų transporterio P-gp ir AKVB substratai, o GS-331007 – nėra.

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-gp induktoriai (rifampicinas, rifabutinas, jonažolė, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas), gali reikšmingai sumažinti ledipasviro ir sofosbuviro koncentracijas plazmoje ir tokiu būdu susilpninti ledipasviro/sofosbuviro terapinį poveikį, todėl jų negalima vartoti kartu su Harvoni (žr. 4.3 skyrių). Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp induktoriai žarnyne (pvz., okskarbazepinas), gali sumažinti ledipasviro ir sofosbuviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Harvoni terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Harvoni (žr. 4.4 skyrių). Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp ir (arba) AKVB, gali padidinti ledipasviro ir sofosbuviro koncentracijas plazmoje, nedidinant GS-331007 koncentracijos plazmoje; Harvoni galima kartu vartoti su P-gp ir (arba) AKVB inhibitoriais. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų sąveika su ledipasviru/sofosbuviru, sąlygojama CYP450 fermentų arba UGT1A1 fermentų, nėra tikėtina.

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi, gydant Harvoni, gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmenį.

Harvoni ir kitų vaistinių preparatų sąveika

1 lentelėje pateikiamas nustatytos ar galimos kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos sąrašas (kai mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio (angl. *geometric least-squares mean*, GLSM) 90 % pasikliautinis intervalas [PI] buvo be pokyčių „↔“, padidėjęs „↑“, arba sumažėjęs „↓“ pagal iš anksto nustatytas ekvivalentiškumo ribas). Aprašyta vaistinių preparatų sąveika yra paremta tyrimais, atliktais su ledipasviru/sofosbuviru arba ledipasviru ir sofosbuviru, vartojant juos kaip atskirus preparatus, arba tai yra numatoma vaistinių preparatų sąveika, kuri gali pasireikšti vartojant ledipasvirą/sofosbuvirą. Į lentelę įtraukti ne visi duomenys.

3 lentelė. Harvoni ir kitų vaistinių preparatų sąveika

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
SKRANDŽIO SULČIŲ RŪGŠTINGUMĄ NEUTRALIZUOJANTYS PREPARATAI		
<i>Antacidai</i>		Ledipasviro tirpumas mažėja didėjant pH. Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, didinantys srandžio pH, mažins ledipasviro koncentraciją.
pvz., aliuminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007 (padidėjęs skrandžio pH)	Rekomenduojama tarp antacidų ir Harvoni vartojimo daryti 4 valandų pertrauką.
<i>H₂ receptorių antagonistai</i>		
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė) ^c / sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) ^{c,d} Famotidinas, vartojamas vienu metu su Harvoni ^d Cimetidinas ^e Nizatidinas ^e Ranitidinas ^e	Ledipasviras ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuviras ↑ 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) (padidėjęs skrandžio pH)	H ₂ receptorių antagonistus galima vartoti vienu metu su Harvoni arba atskirai dozėmis, kurios neviršija panašių į famotidino 40 mg du kartus per parą dozių.
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė) ^c / sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) ^{c, d} Famotidinas, vartojamas likus 12 valandų iki Harvoni ^d vartojimo	Ledipasviras ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuviras ↔ 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) (padidėjęs skrandžio pH)	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>		
Omeprazolas (20 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė) ^c / sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) ^c Omeprazolas, vartojamas vienu metu su Harvoni Lansoprazolas ^e Rabeprazolis ^e Pantoprazolas ^e Ezomeprazolis ^e	Ledipasviras ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuviras ↔ 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) (padidėjęs skrandžio pH)	Galima vartoti protonų siurblio inhibitorių dozes, panašias į 20 mg omeprazolo, vienu metu su Harvoni. Protonų siurblio inhibitorių negalima vartoti prieš vartojant Harvoni.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Amjodaronas	Sąveika netirta.	Galima vartoti tik jei nėra kitų alternatyvų. Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su Harvoni, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
Digoksinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Digoksinas ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007 (P-gp slopinimas)	Vartojant Harvoni kartu su digoksinu, gali padidėti digoksino koncentracija. Vartojant kartu su Harvoni, reikia būti atsargiems ir rekomenduojama stebėti digoksino koncentraciją.
ANTIKOAGULIAITAI		
Dabigatrano eteksilatas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Dabigatranas ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007 (P-gp slopinimas)	Vartojant dabigatrano eteksilatą su Harvoni, rekomenduojama kliniškai stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo ir anemijos požymių. Pacientus, kuriems dėl padidėjusios dabigatrano ekspozicijos yra padidėjusi kraujavimo rizika, padeda nustatyti krešėjimo tyrimas.
Vitamino K antagonistai	Sąveika netirta.	Gydant visais vitamino K antagonistais rekomenduojama atidžiai stebėti TNS. To reikia dėl kepenų funkcijos pokyčių gydant Harvoni.
PRIŠTRAUKULINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007 (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu, stipriais žarnyno P-gp induktoriais (žr. 4.3 skyrių).
Okskarbazepinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007 (P-gp indukcija)	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su okskarbazepinu, sumažės ledipasviro ir sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
ANTIMIKOBAKTERINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas (600 mg kartą per parą/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė) ^d	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> Rifampicinas ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Nustatyta:</i> Ledipasviras ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su rifampicinu, stipriu žarnyno P-gp induktoriumi (žr. 4.3 skyrių).
Rifampicinas (600 mg kartą per parą)/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) ^d	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> Rifampicinas ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Nustatyta:</i> Sofosbuviras ↓ 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 indukcija)	
Rifabutinas Rifapentinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007 (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su rifabutinu, stipriu žarnyno P-gp induktoriumi (žr.4.3 skyrių). Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su rifapentinu, sumažės ledipasviro ir sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
HCV PREPARATAI		
Simepreviras (150 mg kartą per parą/ ledipasviras (30 mg kartą per parą)	Simepreviras ↑ C _{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) Ledipasviras ↑ C _{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Kai simepreviras vartojamas kartu su Harvoni, sofosbuviro ir simepreviro koncentracija didėja. Vartoti kartu nerekomenduojama.
Simepreviras ^h	Simepreviras ↔ C _{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33) Sofosbuviras ↑ C _{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	
ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI		
Efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (600 mg/ 200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^c / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^{c, d}	Efavirenzas ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabinas ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofoviras ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasviras ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuviras ↔ 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 ar efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Emtricitabinas/ rilpivirinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/ 25 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^c / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^{c, d}	Emtricitabinas ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirinas ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofoviras ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasviras ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuviras ↔ 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 ar emtricitabino/ rilpivirino/ tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.
Abakaviras/ lamivudinas (600 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^c / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^{c, d}	Abakaviras ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudinas ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasviras ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuviras ↔ 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 ar abakaviro/ lamivudino dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: ŽIV PROTEAZĖS INHIBITORIAI		
Atazanaviras, sustiprintas ritonaviru (300 mg/ 100 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^c / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^{c, d}	Atazanaviras ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasviras ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuviras ↔ 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 ar atazanaviro (sustiprinto ritonaviru) dozės koreguoti nereikia. Apie tenofoviro/emtricitabino + atazanaviro/ritonaviro vartojimą kartu žr. toliau.
Atazanaviras, sustiprintas ritonaviru (300 mg/ 100 mg kartą per parą) + emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^c / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^{c, d} Vartojama vienu metu ^f	Atazanaviras ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonaviras ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabinas ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofoviras ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasviras ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuviras ↔ 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)	Skiriant kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, vartojamu kartu su atazanaviru/ritonaviru, Harvoni didino tenofoviro koncentraciją. Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas. Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių). Taip pat padidėja atazanaviro koncentracija ir yra bilirubino koncentracijos padidėjimo/geltos rizika. Ta rizika dar padidėja, jei ribavirinas vartojamas kaip dalis HCV gydymo.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^d	Darunaviras ↔ C _{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasviras ↑ C _{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Harvoni ar darunaviro (sustiprinto ritonaviru) dozės koreguoti nereikia. Apie tenofoviro/emtricitabino + darunaviro/ritonaviro vartojimą kartu žr. toliau.
Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą)	Darunaviras ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuviras ↑ 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)	
Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą) + emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^{c/} sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^{c, d} Vartojama vienu metu ^f	Darunaviras ↔ C _{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonaviras ↔ C _{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabinas ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofoviras ↑ C _{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasviras ↔ C _{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuviras ↓ 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)	Skiriant kartu su darunaviru/ritonaviru, vartojamu kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, Harvoni didino tenofoviro koncentraciją. Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas. Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Lopinaviras, sustiprintas ritonaviru + emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Lopinaviras ↑ Ritonaviras ↔ Emtricitabinas ↑ Tenofoviras ↑ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Tikėtina, kad skiriant kartu su lopinaviru/ritonaviru, vartojamu kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, Harvoni didins tenofoviro koncentraciją. Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas. Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Tipranaviras, sustiprintas ritonaviru	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007 (P-gp indukcija)	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su tipranaviru (sustiprintu ritonaviru), sumažės ledipasviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Vartoti kartu nerekomenduojama.
ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: INTEGRAZĖS INHIBITORIAI		
Raltegraviras (400 mg du kartus per parą/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^d	Raltegraviras ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasviras ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Harvoni ar raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
Raltegraviras (400 mg du kartus per parą/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^d	Raltegraviras ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuviras ↔ 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)	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Elvitegraviras/ kobicistatas / emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilo fumaratas (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^c / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^c	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Emtricitabinas ↑ Tenofoviras <i>Stebėta:</i> Elvitegraviras ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistatas ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasviras ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuviras ↑ 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)	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su elvitegraviru/ kobicistatu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksilo fumaratu padidės tenofoviro koncentracija. Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas. Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Dolutegraviras	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Dolutegraviras ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Dozės koreguoti nereikia.
AUGALINIAI PAPILDAI		
Jonažolė	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007 (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti kartu su jonažole, stipriu žarnyno P-gp induktoriumi (žr. 4.3 skyrių).
HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Rozuvastatinas ^g	↑ Rozuvastatinas (vaistų transporterių OATP ir AKVB slopinimas)	Harvoni vartojant kartu su rozuvastatinu, gali reikšmingai padidėti rozuvastatino koncentracija (kelis kartus padidėti AUC), tai yra susiję su padidėjusia miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika. Harvoni negalima vartoti kartu su rozuvastatinu (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Pravastatinas ^g	↑ Pravastatinas	Harvoni vartojant kartu su pravastatinu, gali reikšmingai padidėti pravastatino koncentracija, tai yra susiję su padidėjusia miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika. Šiems pacientams rekomenduojama kliniška ir biocheminė kontrolė, taip pat gali reikėti koreguoti dozę (žr. 4.4 skyrių).
Kiti statinai	<i>Numatoma:</i> ↑ Statinai	Sąveikos su kitais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais atmeti negalima. Vartojant kartu su Harvoni, reikia apsvarstyti mažesnės statinų dozės vartojimą ir būtina atidžiai stebėti nepageidaujamą reakcijas į statinus (žr. 4.4 skyrių).
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Ledipasviras	Harvoni ar metadono dozės koreguoti nereikia.
Metadonas (Metadono palaikomoji terapija [nuo 30 iki 130 mg per parą])/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^d	R-metadonas ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadonas ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuviras ↓ 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)	
IMUNOSUPPRESANTAI		
Ciklosporinas ^g	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Ledipasviras ↔ Ciklosporinas	Harvoni ar ciklosporino dozės koreguoti nereikia.
Ciklosporinas (600 mg vienkartinė dozė)/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) ^h	Ciklosporinas ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuviras ↑ 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)	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Takrolimuzas	Sąveika netirta. Numatoma: ↔ Ledipasviras	Harvoni ar takrolimuzo dozės koreguoti nereikia.
Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė)/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) ^h	Takrolimuzas ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuviras ↓ 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)	
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Norgestimatas/ etinil- estradiolis (norgestimatas 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiolis 0,025 mg)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) ^d	Norelgestrominas ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrelis ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilestradiolis ↑ C _{max} 1,40 (1,1; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia.
Norgestimatas/ etinil- estradiolis (norgestimatas 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiolis 0,025 mg)/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^d	Norelgestrominas ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrelis ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilestradiolis ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Kartu su vienu tiriamuoju preparatu vartojamų vaistinių preparatų arba kartu su abejais tiriamaisiais preparatais vartojamų vaistų farmakokinetinių parametrų vidutinis santykis (90 % PI). Jokio poveikio = 1,00.

b. Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.

c. Vartojamas kaip Harvoni.

d. Farmakokinetinės sąveikos nėra 70-143 % ribose.

e. Tai yra vienos klasės vaistai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.

f. Atskirai (su 12 valandų pertrauka) vartojant atazanavirą/ritonavirą + emtricitabiną/tenofovirą dizoproksilio fumaratą ar darunavirą/ritonavirą + emtricitabiną/tenofovirą dizoproksilio fumaratą ir Harvoni, rezultatai buvo panašūs.

g. Šis tyrimas buvo atliekamas vartojant kitus du tiesiogiai virusą veikiančius vaistinius preparatus.

h. Bioekvivalentiškumo/ekvivalentiškumo riba yra 80-125 %.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

Kai Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu, pacientėms ir pacientų partnerėms reikia būti ypač atsargioms, kad išvengtų nėštumo. Reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriocidinis poveikis buvo stebimas visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo duodamas ribavirinas. Vaisingo amžiaus moterys ar jų partneriai privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą visą gydymo laikotarpį ir tam tikrą laiką po gydymo, kaip rekomenduojama ribavirino preparato charakteristikų santraukoje. Daugiau informacijos rasite ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Nėštumas

Duomenų apie ledipasviro, sofosbuviro ar Harvoni vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių).

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Žiurkėms ir triušiams duodant ledipasvirą ar sofosbuvirą, reikšmingo poveikio vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Tačiau visiškai įvertinti sofosbuviro ekspozicijos ribas žiurkėms, lyginant su ekspozicija žmogui skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę, nepavyko (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Harvoni geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar ledipasviras ar sofosbuviras ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad ledipasviras ir sofosbuviro metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyriuje).

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Todėl Harvoni neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie Harvoni poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo ledipasviro ar sofosbuviro poveikio vaisingumui neparodė.

Jeigu kartu su Harvoni vartojamas ribavirinas, taikomos ribavirino vartojimo nėštumo ir žindymo metu kontraindikacijos (taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Harvoni (vartojant atskirai arba kartu su ribavirinu) gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientus reikia informuoti, kad nuovargis dažniau pasireiškė pacientams, gydytiems ledipasviru/sofosbuviru nei placebo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ledipasviro/sofosbuviro saugumo vertinimas grindžiamas bendrais duomenimis, gautais iš trijų 3 fazės klinikinių tyrimų (ION-3, ION-1 ir ION-2), įskaitant 215, 539 ir 326 pacientus, vartojusius ledipasvirą/sofosbuvirą atitinkamai 8, 12 ir 24 savaites bei 216, 328 ir 328 pacientus, kuriems buvo taikomas kombinuotas gydymas ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu atitinkamai 8, 12 ir 24 savaites. Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukta nė viena kontrolinė grupė, nevartojanti ledipasviro/sofosbuviro. Kiti duomenys apima dvigubai koduotą ledipasviro/sofosbuviro (12 savaičių) ir placebo palyginimą 155 kepenų ciroze sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dalis: 0 %, < 1 % ir 1 % pacientų, vartojusių ledipasvirą/sofosbuvirą atitinkamai 8, 12 ir 24 savaites, bei < 1 %, 0 % ir 2 % pacientų, kuriems buvo taikomas kombinuotas gydymas ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu atitinkamai 8, 12 ir 24 savaites.

Klinikinių tyrimų metu nuovargis ir galvos skausmas dažniau pasireiškė pacientams, gydytiems ledipasviru/sofosbuviru nei placebo. Kai ledipasviras/sofosbuviras buvo tiriamas su ribavirinu, dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą taikant kombinuotą gydymą ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu, iš esmės buvo tokios pačios, kaip ir vartojant ribaviriną, o tikėtinos nepageidaujamos reakcijos į vaistą nepadažnėjo ir nepasunkėjo.

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo nustatytos vartojant Harvoni (4 lentelė). Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal organizmo organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1 iš 10), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) arba labai retas ($< 1/10\,000$).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos vartojant Harvoni

Dažnis	Nepageidaujama reakcija į vaistą
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	
Labai dažni	galvos skausmas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	
Dažni	bėrimas
<i>Bendrieji sutrikimai:</i>	
Labai dažni	nuovargis

Pacientai, kurie serga dekompenasuota kepenų ciroze ir (arba) kurie laukia kepenų transplantacijos arba yra po jos

Ledipasviro/sofosbuviro, vartoto su ribavirinu 12 arba 24 savaites, saugumo duomenys dekompenasuota kepenų liga sergantiems pacientams ir (arba) pacientams po kepenų transplantacijos buvo vertinami atviro tyrimo metu (SOLAR-1). Dekompenasuota kepenų ciroze sergantiems pacientams ir (arba) pacientams po kepenų transplantacijos, vartojusiems ledipasviro/sofosbuviro su ribavirinu, naujų nepageidaujamų reakcijų į vaistą nenustatyta. Nors nepageidaujami reiškiniai, įskaitant sunkius nepageidaujamus reiškinius, šio tyrimo metu pasireiškė dažniau, palyginti su tyrimais, į kuriuos nebuvo įtraukti dekompenasuota liga sergantys pacientai ir (arba) pacientai po kepenų transplantacijos, pastebėti nepageidaujami reiškiniai atitiko klinikinius reiškinius, kurie buvo tikėtini dėl pažengusios kepenų ligos ir (arba) transplantacijos arba atitiko žinomus ribavirino saugumo duomenis (žr. 5.1 skyrių, kuriame pateikiama išsamesnė informacija apie šį tyrimą).

Hemoglobino sumažėjimas iki < 10 g/dl ir $< 8,5$ g/dl gydymo metu pasireiškė atitinkamai 39 % ir 13 % pacientų, gydytų ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu. Gydymas ribavirinu buvo nutrauktas 19 % pacientų.

10 % kepenų transplantaciją patyrusių pacientų gydymas imunosupresiniais vaistinėmis preparatais buvo pakoreguotas.

Vaikų populiacija

Harvoni saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies ritmo sutrikimai

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta Harvoni vartojant su tuo pat metu vartojamu amiodaronu ir (arba) kitais širdies ritmą lėtinančiais vaistais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Didžiausios dokumentuotos ledipasviro ir sofosbuviro dozės buvo atitinkamai 120 mg du kartus per parą 10 dienų ir vienkartinė 1 200 mg dozė. Šių sveikų savanorių tyrimų metu vartojant tokias dozes nepageidaujamas poveikis nebuvo pastebėtas, o nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį ir sunkumą buvo panašios į tas, kurios buvo stebimos placebo grupėse. Didesnių dozių poveikis yra nežinomas.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Harvoni nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio požymių. Harvoni perdozavimo gydymą sudaro bendrosios palaikomosios priemonės, įskaitant gyvybinių požymių ir paciento klinikinės būklės stebėseną. Hemodializė neturėtų sąlygoti reikšmingo ledipasviro kiekio pašalinimo, nes ledipasviras gerai jungiasi su plazmos baltymais. Hemodializės būdu galima veiksmingai pašalinti vyraujančią cirkuliuojantį sofosbuviro metabolitą GS-331007, kraujo išvalymo koeficientas – 53 %.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas – J05AX65.

Veikimo mechanizmas

Ledipasviras yra HCV inhibitorius, veikiantis HCV NS5A baltymą, atsakingą už RNR replikaciją ir HCV virionų sankaupą. Biochemiškai patvirtinti ledipasviro vykdomą NS5A slopinimą šiuo metu neįmanoma, nes NS5A neatlieka fermentinės funkcijos. *In vitro* atsparumo atrankos ir kryžminio atsparumo tyrimai rodo, kad ledipasviras savo veikimo mechanizmu veikia NS5A.

Sofosbuviras yra visų genotipų HCV NS5B nuo RNR priklausomos RNR polimerazės, atsakingos už viruso replikaciją, inhibitorius. Sofosbuviras yra nukleotidų provaistas, ląstelės viduje metabolizuojamas į farmakologiškai aktyvų uridino analogą trifosfatą (GS-461203), kuris gali būti įtraukiamas į HCV RNR vykstant NS5B polimerazei ir veikia kaip grandinės terminatorius. GS-461203 (aktyvus sofosbuviro metabolitas) nėra nei žmogaus DNR ar RNR polimerazių inhibitorius, nei mitochondrijų RNR polimerazės inhibitorius.

Antivirusinis aktyvumas

Ledipasviro ir sofosbuviro EC₅₀ vertės prieš viso ilgio arba chimerinius replikonus, koduojančius NS5A ir NS5B sekas iš klinikinių izoliatų, išsamiai nurodytos 5 lentelėje. 40 % žmogaus serumo buvimas neturėjo įtakos sofosbuviro aktyvumui prieš HCV, tačiau sumažino ledipasviro aktyvumą prieš 1a genotipo HCV replikonus 12 kartų.

5 lentelė. Ledipasviro ir sofosbuviro aktyvumas prieš chimerinius replikonus

Genotipo replikonai	Ledipasviro aktyvumas (EC ₅₀ , nM)		Sofosbuviro aktyvumas (EC ₅₀ , nM)	
	Stabilūs replikonai	NS5A laikini replikonai Mediana (ribos) ^a	Stabilūs replikonai	NS5B laikini replikonai Mediana (ribos) ^a
1a genotipas	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
1b genotipas	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
2a genotipas	21-249	-	50	29 (14-81)
2b genotipas	16-530 ^b	-	15 ^b	-
3a genotipas	168	-	50	81 (24-181)
4a genotipas	0,39	-	40	-
4d genotipas	0,60	-	-	-
5a genotipas	0,15 ^b	-	15 ^b	-
6a genotipas	1,1 ^b	-	14 ^b	-
6e genotipas	264 ^b	-	-	-

a. Laikini replikonai, nešantys NS5A ar NS5B iš paciento izoliatų.

b. Chimeriniai replikonai, nešantys NS5A genus iš 2b, 5a, 6a ir 6e genotipo, buvo naudojami ledipasvirui tirti, o chimeriniai replikonai, nešantys NS5B genus iš 2b, 5a ar 6a genotipo, buvo naudojami sofosbuvirui tirti.

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Ląstelių kultūroje buvo atrinkti 1a ir 1b genotipų HCV replikonai, kurių jautrumas ledipasvirui yra sumažėjęs. Sumažėjęs jautrumas ledipasvirui buvo susijęs su pirminiu NS5A pakeitimu Y93H 1a ir 1b genotipuose. 1a genotipo replikonuose taip pat atsirado Q30E pakeitimas. NS5A RAV įterpimo mutagenėzė parodė, kad pakeitimai, sąlygoję > 100 ir ≤ 1 000 kartų ledipasviro jautrumo pokytį, yra Q30H/R, L31I/M/V, P32L bei Y93T 1a genotipe ir P58D bei Y93S 1b genotipe; pakeitimai, sąlygoję > 1 000 kartų pokytį, yra M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S genotipe 1a ir A92K bei Y93H genotipe 1b.

Ląstelių kultūroje buvo atrinkti įvairių genotipų, įskaitant 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ir 6a, HCV replikonai, kurių jautrumas sofosbuvirui yra sumažėjęs. Sumažėjęs jautrumas sofosbuvirui buvo susijęs su pirminiu NS5B pakeitimu S282T visuose tirtuose replikono genotipuose. S282T pakeitimo 8 genotipų replikonuose įterpimo mutagenėzė sumažino jautrumą sofosbuvirui nuo 2 iki 18 kartų bei sumažino viruso replikacijos pajėgumą nuo 89 % iki 99 %, palyginti su atitinkamais laukinio tipo virusais.

Klinikiniuose tyrimuose – 1 genotipas

Sukauptosios analizės duomenimis, 37 pacientai, (29 pacientams nustatytas 1a genotipas, 8 – 1b), vartoję ledipasvirą/sofosbuvirą 3 fazės tyrimų (ION-3, ION-1 ir ION-2) metu, buvo tinkami atsparumo analizei pagal virusologinio neveiksmingumo ar ankstyvo tiriamojo vaisto nutraukimo duomenis bei HCV RNR > 1 000 TV/ml rezultatus. Nuo tyrimo pradžios NS5A ir NS5B giliųjų sekoskaitų duomenys (1 % analizės ribos) buvo gauti atitinkamai 37 iš 37 ir 36 iš 37 pacientų.

29 iš 37 pacientų (22 iš 29 1a genotipo ir 7 iš 8 1b genotipo), kuriems nebuvo pasiektas stabilus virusinis atsakas (SVA), izoliatuose nuo tyrimo pradžios nustatyti NS5A variantai, susiję su atsparumu (angl. *resistance-associated variants*, RAV). Iš 29 1a genotipo pacientų, kurie buvo tinkami atsparumo tyrimams, 22 iš 29 (76 %) pacientų neveiksmingumo metu nustatyti vienas ar keli NS5A RAV K24, M28, Q30, L31, S38 ir Y93 pozicijose, o likusiems 7 iš 29 pacientų neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta. Dažniausi variantai buvo Q30R, Y93H ir L31M. Iš 8 1b genotipo pacientų, kurie buvo tinkami atsparumo tyrimams, 7 iš 8 (88 %) pacientų neveiksmingumo metu nustatyti vienas ar keli L31 ir Y93 pozicijose, o 1 iš 8 pacientų neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta. Dažniausias variantas buvo Y93H. Iš 8 pacientų, kuriems neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta, 7 pacientai buvo gydomi 8 savaites (n = 3 ledipasviru/sofosbuviru; n = 4 ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu) ir 1 pacientas vartojo ledipasvirą/sofosbuvirą 12 savaičių. Atliekant fenotipines analizes, pacientų, kuriems nustatyti NS5A RAV, izoliatai nuo tyrimo pradžios parodė nuo 20 iki mažiausiai 243 kartų sumažėjusį jautrumą ledipasvirui (didžiausia tirta dozė). Y93H pakeitimo 1a ir 1b genotipuose bei Q30R ir L31M pakeitimo 1a genotipe įterpimo mutagenėzė ženkliai sumažino jautrumą ledipasvirui (EC₅₀ pakito nuo 544 iki 1 677 kartų).

Su atsparumu sofosbuvirui susijusio S282T pakeitimo NS5B nebuvo aptikta nė viename virusologinio neveiksmingumo izoliato atliekant 3 fazės tyrimus. Tačiau vienam pacientui NS5B S282T pakeitimas kartu su NS5A pakeitimais L31M, Y93H ir Q30L buvo aptiktas neveiksmingumo metu po 8 gydymo ledipasviru/sofosbuviru savaitių atliekant 2 fazės tyrimą (LONESTAR). Po to šis pacientas buvo 24 savaites gydomas ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu ir po kartotinio gydymo pasiekė SVA.

SIRIUS tyrime (žr. skyrių „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“ toliau) 5 pacientams, infekuotiems 1 genotipo infekcija, po gydymo ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu arba be jo pasireiškė atkrytis. Atkryčio metu 5 iš 5 pacientų buvo nustatyti NS5A RAV (1a genotipo: Q30R/H + L31M/V [n = 1] ir Q30R [n = 1]; 1b genotipo: Y93H [n = 3]).

SOLAR-1 tyrime (žr. skyrių „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“ toliau) 13 pacientų, infekuotų 1 genotipo infekcija, po gydymo ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu pasireiškė atkrytis. Atkryčio metu 11 iš 13 pacientų buvo nustatyti NS5A RAV (1a genotipo: tik Q30R [n = 2]; Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; 1b genotipo: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

Klinikiniuose tyrimuose – 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipas

NS5A RAV: klinikinio tyrimo metu nė viename 2 genotipo infekcija infekuotam pacientui nepasireiškė atkrytis, todėl duomenų apie NS5A RAV neveiksmingumo metu nėra.

3 genotipo infekcija infekuotiems pacientams, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, neveiksmingumo metu NS5A RAV (įskaitant tyrimo pradžioje buvusį praturtinimą RAV) neaptikta (n = 17).

Buvo vertinama tik nedaug 4, 5 ir 6 genotipo infekcija infekuotų pacientų (iš viso 5 pacientai, kuriems gydymas buvo neveiksmingas). 1 paciento HCV (4 genotipo) atsirado NS5A pakeitimas Y93C, neveiksmingumo metu visiems pacientams nustatyti NS5A RAV, kurie buvo tyrimo pradžioje.

NS5B RAV: NS5B pakeitimas S282T atsirado HCV 1 iš 17 neveiksmingumo atvejų esant 3 genotipui ir 1 iš 3, 1 iš 1 bei 1 iš 1 neveiksmingumo atvejų esant atitinkamai 4, 5 ir 6 genotipui.

Pradinių su atsparumu susijusių HCV variantų poveikis gydymo rezultatams

1 genotipas

Buvo atliktos analizės, siekiant iširti ryšį tarp jau esamų pradinių NS5A RAV ir gydymo rezultato. 3 fazės tyrimų sukauptosios analizės duomenimis, 16 % pacientų nustatyti pradiniai NS5A RAV, identifikuoti populiacijos sekoskaitos arba giliosios sekoskaitos metodu, nepriklausomai nuo potipio. Pradiniai NS5A RAV daugiausiai nustatyti pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis 3 fazės tyrimų metu (žr. „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“).

Po jau gydytų pacientų (ION-2 tyrimo 1 grupės) gydymo ledipasviru/sofosbuviru (be ribavirino) 12 savaitių 4 iš 4 pacientų, kurių pradiniai NS5A RAV sąlygojo jautrumo ledipasvirui ≤ 100 kartų pokytį, pasiekė SVA. Toje pačioje gydymo grupėje 4 iš 13 (31 %) pacientų, kurių pradiniai NS5A RAV sąlygojo jautrumo ledipasvirui > 100 kartų pokytį, pasireiškė atkrytis, palyginti su 3 iš 95 (3 %) pacientų be pradinio ar pradinių RAV sąlygojo ≤ 100 kartų pokytį.

Po 12 savaitių trukusio gydymo ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu, taikyto anksčiau gydytiems kompensuota kepenų ciroze sergantiems pacientams (SIRIUS, n = 77), 8 iš 8 pacientų, kurių pradiniai NS5A RAV sąlygojo > 100 kartų sumažėjusį jautrumą ledipasvirui, buvo pasiektas SVA12.

Grupė NS5A RAV, rodančių > 100 kartų pokytį ir nustatyta pacientams, buvo šie 1a genotipo (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) arba 1b genotipo (Y93H) pakeitimai. Tokių pradinių NS5A RAV, nustatytų giliųjų sekoskaitų metodu, dalis svyravo nuo labai mažos (analizės ribos = 1 %) iki didelės (pagrindinė plazmos populiacijos dalis).

3 fazės tyrimo metu populiacijos arba giliaios sekoskaitos metodu su atsparumu sofosbuvirui susijusio S282T pakeitimo pradinio NS5B sekoje nebuvo aptikta nė viename pacientui. SVA buvo pasiektas visiems 24 pacientams (n = 20, L159F+C316N; n = 1, L159F ir n = 3, N142T), kuriems nustatyti pradiniai variantai, susiję su atsparumu NS5B nukleozidų inhibitoriams.

Po 12 savaičių trukusio gydymo ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu, taikyto kompensuota kepenų liga sergantiems pacientams po kepenų transplantacijos (SOLAR-1), nė vienas (n = 8) iš pacientų, kurių pradiniai NS5A RAV sąlygojo jautrumo ledipasvirui > 100 kartų pokytį, nepasireiškė atkrytis. Po 12 savaičių trukusio gydymo ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu, taikyto dekompensuota liga sergantiems pacientams (nepriklausomai nuo kepenų transplantacijos būklės), atkrytis pasireiškė 3 iš 7 pacientų, kurių pradiniai NS5A RAV sąlygojo > 100 kartų sumažėjusį jautrumą ledipasvirui, palyginti su 4 iš 68 pacientų be pradinio RAV arba kurių pradinis RAV sąlygojo ≤ 100 kartų sumažėjusį jautrumą ledipasvirui.

2, 3, 4, 5 ir 6 genotipas

Dėl nepakankamos tyrimų apimties pradinio NS5A RAV poveikis 2, 3, 4, 5 arba 6 genotipo LHC sergančių pacientų gydymo rezultatams nėra visiškai įvertintas. Didesnių rezultatų skirtumų esant arba nesant pradinio NS5A RAV nenustatyta.

Kryžminis atsparumas

Ledipasviras buvo visiškai aktyvus prieš su atsparumu sofosbuvirui susijusį S282T pakeitimą NS5B, o visi su atsparumu ledipasvirui susiję S282T pakeitimai NS5A buvo visiškai jautrūs sofosbuvirui. Sofosbuviras ir ledipasviras buvo visiškai aktyvūs prieš pakeitimus, susijusius su atsparumu kitų klasių tiesiogiai veikiantiems priešvirusiniams vaistams, kurių veikimo mechanizmas yra skirtingas, tokiems kaip NS5B ne nukleozidų inhibitoriai ir NS3 proteazės inhibitoriai. NS5A pakeitimai, sąlygojantys atsparumą ledipasvirui, gali sumažinti kitų NS5A inhibitorių antivirusinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Harvoni (ledipasviro [LDV]/sofosbuviro [SOF]) veiksmingumas buvo vertinamas atliekant tris atvirus 3 fazės tyrimus, duomenų yra iš viso apie 1 950 pacientus, kuriems nustatytas 1 genotipo LHC. Tris 3 fazės tyrimus sudarė vienas tyrimas, kuriame dalyvavo kepenų ciroze nesergantys anksčiau negydyti pacientai (ION-3); vienas tyrimas, kuriame dalyvavo kepenų ciroze sergantys ir nesergantys anksčiau negydyti pacientai (ION-1) ir vienas tyrimas, kuriame dalyvavo kepenų ciroze sergantys ir nesergantys pacientai, kuriems anksčiau taikytas gydymo režimas interferono pagrindu, įskaitant HCV proteazės inhibitorių, buvo neveiksmingas (ION-2). Šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai sirgo kompensuota kepenų liga. Visų trijų 3 fazės tyrimų metu buvo vertinamas ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu arba be jo veiksmingumas.

Kiekvieno tyrimo metu gydymo trukmė buvo fiksuota. Klinikinių tyrimų metu HCV RNR vertės serume buvo matuojamos naudojant *COBAS TaqMan* HCV testą (2.0 versiją), skirtą naudoti su „*High Pure System*“. Tyrimų metu mažiausia kiekybinio nustatymo riba (LLOQ) buvo 25 TV/ml. Pagrindinė vertinamoji baigtis, nustatanti HCV gydymo veiksmingumą, buvo SVA, kuris buvo apibrėžiamas taip: HCV RNR vertė yra mažesnė už LLOQ praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos.

Anksčiau negydyti suaugusieji, nesergantys kepenų ciroze – ION-3 (0108 tyrimas) – 1 genotipas

ION-3 metu buvo vertinamas 8 savaičių trukmės gydymas ledipasviru/sofosbuviru kartu su ribavirinu arba be jo ir 12 savaičių trukmės gydymas ledipasviru/sofosbuviru anksčiau negydytiems kepenų ciroze nesergantiems pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1:1 į vieną iš trijų gydymo grupių ir suskirstyti pagal HCV genotipą (1a plg. 1b).

6 lentelė. Demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos ION-3 tyrimo metu

Pacientų pasiskirstymas	LDV/SOF 8 savaitės (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 savaitės (n = 216)	LDV/SOF 12 savaitių (n = 216)	IŠ VISO (n = 647)
Amžius (metai): mediana (ribos)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Vyr. lytis	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
baltaodžiai	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
1a genotipas	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC genotipas	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją^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)
Įvertinti negalima	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Vienam 8 savaitių gydymo LDV/SOF grupės pacientui 1 genotipo potipis nebuvo nustatytas.

b. Netrukstami „FibroTest“ rezultatai buvo paversti „Metavir“ balais pagal šiuos: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

7 lentelė. Atsako dažnis ION-3 tyrimo metu

	LDV/SOF 8 savaitės (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 savaitės (n = 216)	LDV/SOF 12 savaitių (n = 216)
SVA	94 % (202 iš 215)	93 % (201 iš 216)	96 % (208 iš 216)
<i>Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA, rezultatai</i>			
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0 iš 215	0 iš 216	0 iš 216
Atkrytis ^a	5 % (11 iš 215)	4 % (9 iš 214)	1 % (3 iš 216)
Kita ^b	< 1 % (2 iš 215)	3 % (6 iš 216)	2 % (5 iš 216)
<i>Genotipas</i>			
1a genotipas	93 % (159 iš 171)	92 % (159 iš 172)	96 % (165 iš 172)
1b genotipas	98 % (42 iš 43)	95 % (42 iš 44)	98 % (43 iš 44)

a. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

8 savaitių trukmės gydymas ledipasviru/sofosbuviru be ribavirino buvo ne mažiau veiksmingas nei 8 savaitių trukmės gydymas ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu (gydymo skirtumas 0,9 %; 95 % pasikliautinis intervalas: nuo -3,9 % iki 5,7 %), o 12 savaitių trukmės gydymas ledipasviru/sofosbuviru (gydymo skirtumas -2,3 %; 97,5 % pasikliautinis intervalas: nuo -7,2 % iki 3,6 %). Pacientams, kurių pradinis HCV RNR buvo < 6 mln. TV/ml, SVA buvo 97 % (119 iš 123) taikant 8 savaitių gydymą ledipasviru/sofosbuviru ir 96 % (126 iš 131) taikant 12 savaitių gydymą ledipasviru/sofosbuviru.

8 lentelė. Atkryčio dažnis pagal pradines charakteristikas ION-3 tyrimo metu, virusologinio neveiksmingumo populiacija*

	LDV/SOF 8 savaitės (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 savaitės (n = 210)	LDV/SOF 12 savaičių (n = 211)
<i>Lytis</i>			
Vyrai	8 % (10 iš 129)	7 % (8 iš 114)	2 % (3 iš 127)
Moterys	1 % (1 iš 84)	1 % (1 iš 96)	0 % (0 iš 84)
<i>IL28CC genotipas</i>			
CC	4 % (2 iš 56)	0 % (0 iš 57)	0 % (0 iš 54)
Ne CC	6 % (9 iš 157)	6 % (9 iš 153)	2 % (3 iš 157)
<i>Pradinis HCV RNR^a</i>			
HCV RNR < 6 mln. TV/ml	2 % (2 iš 121)	2 % (3 iš 136)	2 % (2 iš 128)
HCV RNR ≥ 6 mln. TV/ml	10 % (9 iš 92)	8 % (6 iš 74)	1 % (1 iš 83)

* Pacientai, kurie nebuvo toliau stebimi arba kurie atsiėmė sutikimą, nebuvo įtraukti.

a. HCV RNR vertės nustatytos naudojant „Roche TaqMan“ tyrimą; paciento HCV RNR kiekvieno apsilankymo pas gydytoją metu gali skirtis.

Anksčiau negydyti suaugusieji, sergantys arba nesergantys kepenų ciroze – ION-1 (0102 tyrimas) – 1 genotipas

ION-1 buvo atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 ir 24 savaičių trukmės gydymas ledipasviru/sofosbuviru kartu su ribavirinu arba be jo, taikomas 865 anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems 1 genotipo LHC, įskaitant sergančius kepenų ciroze (atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1:1:1). Atsitiktinai suskirstyta buvo pagal kepenų cirozės buvimą ar nebuvimą ir HCV genotipą (1a plg. 1b).

9 lentelė. Demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos ION-1 tyrimo metu

Pacientų pasiskirstymas	LDV/SOF 12 savaičių (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 savaičių (n = 217)	LDV/SOF 24 savaitės (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 savaitės (n = 217)	IŠ VISO (n = 865)
Amžius (metai): mediana (ribos)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Vyr. lytis	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
baltaodžiai	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
1a genotipas ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC genotipas	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją^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)
Įvertinti negalima	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Dviems 12 savaičių gydymo LDV/SOF grupės pacientams, vienam 12 savaičių gydymo LDV/SOF+RBV grupės pacientui, dviems 24 savaičių gydymo LDV/SOF grupės pacientams ir dviems 24 savaičių gydymo LDV/SOF+RBV grupės pacientams 1 genotipo potipis nebuvo nustatytas.

b. Netrūkstanti „FibroTest“ rezultatai buvo paversti „Metavir“ balais pagal šiuos: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

10 lentelė. Atsako dažnis ION-1 tyrimo metu

	LDV/SOF 12 savaitių (n = 214)	LDV/SOF 12 savaitių (n = 217)	LDV/SOF 24 savaitės (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 savaitės (n = 217)
SVA	99 % (210 iš 213)	97 % (211 iš 217)	98 % (213 iš 217)	99 % (215 iš 217)
<i>Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA, rezultatai</i>				
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0 iš 213 ^a	0 iš 217	< 1 % (1 iš 217)	0 iš 216
Atkrytis ^b	< 1 % (1 iš 212)	0 iš 217	< 1 % (1 iš 215)	0 iš 216
Kiti ^c	< 1 % (2 iš 213)	3 % (6 iš 217)	< 1 % (2 iš 217)	< 1 % (2 iš 217)
<i>SVA dažnis pasirinktuose pogrupiuose</i>				
<i>Genotipas</i>				
1a genotipas	98 % (142 iš 145)	97 % (143 iš 148)	99 % (144 iš 146)	99 % (141 iš 143)
1b genotipas	100 % (67 iš 67)	99 % (67 iš 68)	97 % (67 iš 69)	100 % (72 iš 72)
<i>Kepenų cirozė^d</i>				
Ne	99 % (176 iš 177)	97 % (177 iš 183)	98 % (181 iš 184)	99 % (178 iš 180)
Taip	94 % (32 iš 34)	100 % (33 iš 33)	97 % (32 iš 33)	100 % (36 iš 36)

a. Vienas pacientas į 12 savaitių gydymo LDV/SOF grupę nebuvo įtrauktas ir vienas pacientas į 24 savaitių gydymo LDV/SOF+RBV grupę nebuvo įtrauktas, nes abu pacientai buvo infekuoti 4 genotipo LHC.

b. Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

c. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

d. Pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į šią pogrupių analizę įtraukti nebuvo.

Anksčiau gydyti suaugusieji, sergantys arba nesergantys kepenų ciroze – ION-2 (0109 tyrimas) – 1 genotipas

ION-2 buvo atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 ir 24 savaitių trukmės gydymas ledipasviru/sofosbuviru kartu su ribavirinu arba be jo (atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1:1:1) kepenų ciroze sergantiems arba nesergantiems pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV, kuriems anksčiau taikytas gydymo režimas interferono pagrindu, įskaitant HCV proteazės inhibitorių, buvo neveiksmingas. Atsitiktinai buvo suskirstyta pagal kepenų cirozės buvimą ar nebuvimą, HCV genotipą (1a plg. 1b) ir atsaką į ankstesnį HCV gydymą (atkrytis/protrūkis plg. atsako nebuvimas).

11 lentelė. Demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos ION-2 tyrimo metu

Pacientų pasiskirstymas	LDV/SOF 12 savaičių (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 savaičių (n = 111)	LDV/SOF 24 savaitės (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 savaitės (n = 111)	IŠ VISO (n = 440)
Amžius (metai): mediana (ribos)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Vyr. giminė	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
baltaodžiai	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
1a genotipas	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Ankstesnis HCV gydymas</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
HCV proteazės inhibitorius + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC genotipas	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją^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)
Įvertinti negalima	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. Vienam 24 savaičių gydymo LDV/SOF grupės pacientui ir vienam 24 savaičių gydymo LDV/SOF+RBV grupės pacientui anksčiau taikytas gydymo režimas nepegilinto interferono pagrindu buvo neveiksmingas.

b. Netrūkstanti „FibroTest“ rezultatai buvo paversti „Metavir“ balais pagal šiuos: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

12 lentelė. Atsako dažnis ION-2 tyrimo metu

	LDV/SOF 12 savaičių (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 savaičių (n = 111)	LDV/SOF 24 savaitės (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 savaitės (n = 111)
SVA	94 % (102 iš 109)	96 % (107 iš 111)	99 % (108 iš 109)	99 % (110 iš 111)
<i>Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA, rezultatai</i>				
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0 iš 109	0 iš 111	0 iš 109	< 1 % (1 iš 111)
Atkrytis ^a	6 % (7 iš 108)	4 % (4 iš 111)	0 iš 109	0 iš 110
Kiti ^b	0 iš 109	0 iš 111	< 1 % (1 iš 109)	0 iš 111
<i>SVA dažnis pasirinktuose pogrupiuose</i>				
<i>Genotipas</i>				
1a genotipas	95 % (82 iš 86)	95 % (84 iš 88)	99 % (84 iš 85)	99 % (87 iš 88)
1b genotipas	87 % (20 iš 23)	100 % (23 iš 23)	100 % (24 iš 24)	100 % (23 iš 23)
<i>Kepenų cirozė</i>				
Ne	95 % (83 iš 87)	100 % (88 iš 88) ^c	99 % (85 iš 86) ^c	99 % (88 iš 89)
Taip ^d	86 % (19 iš 22)	82 % (18 iš 22)	100 % (22 iš 22)	100 % (22 iš 22)
<i>Ankstesnis HCV gydymas</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40 iš 43)	96 % (45 iš 47)	100 % (58 iš 58)	98 % (58 iš 59)
HCV proteazės inhibitorius + PEG-IFN+RBV	94 % (62 iš 66)	97 % (62 iš 64)	98 % (49 iš 50)	100 % (51 iš 51)

a. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

c. Pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į šią pogrupių analizę įtraukti nebuvo.

d. „Metavir“ balas = 4 arba „Ishak“ balas ≥ 5 pagal kepenų biopsiją arba „FibroTest“ balas > 0,75 ir (APRI) > 2.

13 lentelėje pateikiamas atkryčio dažnis taikant 12 savaičių gydymo režimus (su ritonaviru arba be jo) pasirinktuose pogrupiuose (taip pat žr. ankstesnį skyrį „Pradinių su atsparumu susijusių HCV variantų poveikis gydymo rezultatams“). Kepenų ciroze nesergantiems pacientams atkrytis pasireiškė tik esant pradiniais NS5A RAV ir gydymo ledipasviru/sofosbuviru be ribavirino metu. Kepenų ciroze

sergantiems pacientams atkrytis pasireiškė taikant abu gydymo režimus ir esant pradiniam NS5A RAV bei jiems nesant.

13 lentelė. Atkryčio dažnis pasirinktuose pogrupiuose ION-2 tyrimo metu

	LDV/SOF 12 savaitių (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 savaitių (n = 111)	LDV/SOF 24 savaites (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 savaites (n = 111)
Pacientų, kuriems pasibaigus gydymui atsakas buvo, skaičius	108	111	109	110
<i>Kepenų cirozė</i>				
Ne	5 % (4 iš 86) ^a	0 % (0 iš 88) ^b	0 % (0 iš 86) ^b	0 % (0 iš 88)
Taip	14 % (3 iš 22)	18 % (4 iš 22)	0 % (0 iš 22)	0 % (0 iš 22)
<i>Pradinių su atsparumu susijusių NS5A pakeitimų buvimas^c</i>				
Ne	3 % (3 iš 91) ^d	2 % (2 iš 94)	0 % (0 iš 96)	0 % (0 iš 95) ^f
Taip	24 % (4 iš 17) ^e	12 % (2 iš 17)	0 % (0 iš 13)	0 % (0 iš 14)

a. Visiems šiems 4 kepenų ciroze nesergantiems pacientams, kuriems buvo atkrytis, nustatytas pradinis su atsparumu susijęs NS5A polimorfizmas.

b. Pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į pogrupių analizę įtraukti nebuvo.

c. Į analizę (giliosios sekoskaitos metodu) buvo įtrauktas su atsparumu susijęs NS5A polimorfizmas, kuris sąlygojo > 2,5 karto EC₅₀ pokytį (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T ir Y93C/F/H/N/S esant 1a genotipo HCV infekcijai ir L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K bei Y93C/H/N/S esant 1b genotipo HCV infekcijai).

d. 3 iš 3 šių pacientų sirgo kepenų ciroze.

e. 0 iš 4 šių pacientų sirgo kepenų ciroze.

f. Vieno paciento, kuriam pasibaigus gydymui pasiektas < LLOQ viruso kiekis, pradinių NS5A duomenų nebuvo, ir pacientas į analizę įtrauktas nebuvo.

Anksčiau gydyti kepenų ciroze sergantys suaugusieji – SIRIUS – 1 genotipas

Tyrimo SIRIUS dalyvavo pacientai, sergantys kompensuota kepenų ciroze, kuriems iš pradžių buvo neveiksmingas gydymas pegiliuoto interferono (PEG-IFN) ir ribavirino deriniu, o vėliau – neveiksmingas gydymo režimas, kurį sudarė pegiliuotas interferonas, ribavirinas ir NS3/4A proteazės inhibitorius. Cirozė buvo apibrėžiama pagal biopsiją, tyrimo „Fibroscan“ balą (> 12,5 kPa) arba „FibroTest“ balą > 0,75 bei AST ir trombocitų santykio indeksą (angl. AST:platelet ratio index, APRI) > 2.

Tyrimo (dvigubai koduoto ir kontroliuojamo placebo) metu buvo vertinamas 24 savaitių trukmės gydymas ledipasviru/sofosbuviru (su ribavirinu atitinkančiu placebo) plg. su 12 savaitių trukmės gydymu ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu. Pastarosios gydymo grupės pacientai pirmąsias 12 savaitių gavo placebo (kaip ledipasvirą/sofosbuvirą ir ribaviriną), o kitas 12 savaitių jiems buvo taikytas aktyvus koduotas gydymas. Pacientai buvo suskirstyti pagal HCV genotipą (1a plg. 1b) ir ankstesnį atsaką į gydymą (pagal tai, ar buvo pasiektas HCV RNR < LLOQ).

Dviejų gydymo grupių demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 56 metai (ribos: nuo 23 iki 77); 74 % pacientų buvo vyrai; 97 % buvo baltodžiai; 63 % buvo infekuoti 1a genotipo HCV infekcija; 94 % turėjo ne-CC IL28B aleles (CT arba TT).

1 iš 155 į tyrimą įtrauktų pacientų nutraukė gydymą dar vartodamas placebo. Iš viso 149 iš likusių 154 pacientų abiejose gydymo grupėse buvo pasiektas SVA12: 96 % (74 iš 77) pacientų 12 savaitių gydymo ledipasviru/sofosbuviru su ribavirinu grupėje ir 97% (75 iš 77) 24 savaitių gydymo ledipasviru/sofosbuviru grupėje. Visiems 5 pacientams, kuriems nebuvo pasiektas SVA12, pasibaigus atsakui į gydymą, pasireiškė atkrytis (žr. skyrius „Atsparumas“ ir „Klinikiniuose tyrimuose“ pirmiau).

Anksčiau gydyti suaugusieji, kuriems gydymas sofosbuviro ir ribavirino deriniu arba sofosbuviro, ribavirino ir PEG-IFN deriniu buvo neveiksmingas

Ledipasviro/sofosbuviro veiksmingumas pacientams, kuriems ankstesnis gydymas sofosbuviro ir ribavirino deriniu arba sofosbuviro, ribavirino ir PEG-IFN deriniu buvo neveiksmingas, yra patvirtintas dviem klinikiniais tyrimais. 1118 tyrimo metu 44 pacientai, kurie buvo infekuoti 1 genotipo infekcija, įskaitant 12 kepenų ciroze sergančių pacientų, ir kuriems ankstesnis gydymas sofosbuviro, ribavirino ir PEG-IFN deriniu arba sofosbuviro ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas, dabar buvo 12 savaitių gydomi ledipasviro/sofosbuviro ir ribavirino deriniu; SVA buvo 100 % (44 iš

44). Į tyrimą ION-4 buvo įtraukta 13 HCV/ŽIV-1 koinfektuotų pacientų, kuriems nustatytas 1 genotipas, įskaitant 1 kepenų ciroze sergantį pacientą, ir kuriems gydymas sofosbuviro ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas; po 12 savaičių trukmės gydymo ledipasviro/sofosbuviro SVA buvo 100 % (13 iš 13).

HCV/ŽIV koinfektuoti suaugusieji – ION-4

ION-4 buvo atviras klinikinis tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 savaičių trukmės gydymo ledipasviro/sofosbuviro be ribavirino veiksmingumas ir saugumas anksčiau negydytiems HCV sergantiems pacientams ir anksčiau gydytiems 1 arba 4 genotipo LHC sergantiems pacientams, kurie buvo koinfektuoti ŽIV-1. Anksčiau gydytų pacientų grupėje ankstesnis gydymas PEG-IFN ir ribavirino deriniu arba PEG-IFN, ribavirino ir HCV proteazės inhibitoriaus deriniu, sofosbuviro ir ribavirino deriniu arba sofosbuviro, ribavirino ir PEG-IFN deriniu buvo neveiksmingas. Pacientams buvo taikoma nuolatinė ŽIV-1 antiretrovirusinė terapija, kurią sudarė emtricitabinas/tenofoviras/dizoproksilio fumaratas, skiriamas kartu su efavirenzu, rilpivirinu arba raltegraviru.

Amžiaus mediana buvo 52 metai (ribos: nuo 26 iki 72); 82 % pacientų buvo vyrai; 61 % buvo baltaodžiai; 34 % buvo juodaodžiai; 75 % buvo infekuoti 1a genotipo HCV; 2 % buvo infekuoti 4 genotipo infekcija; 76 % turėjo ne CC IL28B aleles (CT arba TT); 20 % sirgo kompensuota kepenų ciroze. Penkiasdešimt penki procentai (55 %) pacientų anksčiau buvo gydyti.

14 lentelė. Atsako dažnis ION-4 tyrimo metu.

	LDV/SOF 12 savaičių (n = 335)
SVA	96 % (321 iš 335) ^a
<i>Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA, rezultatai</i>	
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	< 1 % (2 iš 335)
Atkrytis ^b	3 % (10 iš 333)
Kita ^c	< 1 % (2 iš 335)
<i>SVA dažnis pasirinktuose pogrupiuose</i>	
Kepenų ciroze sergantys pacientai	94 % (63 iš 67)
Anksčiau gydyti pacientai, sergantys kepenų ciroze	98 % (46 iš 47)

a. Į tyrimą buvo įtraukti 8 pacientai, infekuoti 4 genotipo HCV infekcija; 8 iš 8 pasiektas SVA12.

b. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

c. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

HCV/ŽIV koinfektuoti suaugusieji – ERADICATE

ERADICATE buvo atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 savaičių gydymas ledipasviro/sofosbuviro, taikomas 50 pacientų, kuriems nustatytas 1 genotipo LHC, koinfektuotiems ŽIV. Nė vienas pacientas anksčiau nebuvo taikomas HCV gydymas ir nė vienas nesirgo kepenų ciroze, 26 % (13 iš 50) pacientų nebuvo taikomas antiretrovirusinis ŽIV gydymas ir 74 % (37 iš 50) pacientų tuo pat metu buvo taikomas antiretrovirusinis ŽIV gydymas. Tarpinės analizės metu 40 pacientų pasiekė 12 savaičių po gydymo ir SVA12 buvo 98 % (39 iš 40).

Pacientai, laukiantys kepenų transplantacijos ir po jos – SOLAR-1

SOLAR-1 yra atviras, daugiacentris tyrimas, kurio metu vertinamas 12 ir 24 savaičių trukmės gydymas ledipasviro/sofosbuviro + ribavirinu, sergantiems 1 arba 4 genotipo LHC ir pažengusia kepenų liga ir (arba) kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija. Vertinamos septynios pacientų populiacijos (pacientai, sergantys dekompensuota kepenų ciroze [CPT B ir C] iki transplantacijos; po transplantacijos, nesergantys kepenų ciroze; po transplantacijos, CPT A; po transplantacijos, CPT B; po transplantacijos, CPT C; po transplantacijos, fibrozinis cholestazinis hepatitas [FCH]). Pacientai, kurių CPT balas buvo > 12, nebuvo įtraukti į tyrimą.

15 lentelė. Atsako dažnis (SVA12) SOLAR-1 tyrimo metu

	LDV/SOF+RBV 12 savaičių (n = 168) ^a		LDV/SOF+RBV 24 savaitės (n = 163) ^a	
	SVA	Atkrytis	SVA	Atkrytis
Iki transplantacijos				
CPT B	87 % (26 iš 30)	10,3 % (3 iš 29)	89 % (24 iš 27)	4,0 % (1 iš 25)
CPT C	86 % (19 iš 22)	5,0 % (1 iš 20)	87 % (20 iš 23)	9,1 % (2 iš 22)
Po transplantacijos				
Metaviro balas F0-F3	96 % (53 iš 55)	3,6 % (2 iš 55)	98 % (55 iš 56)	0 % (0 iš 55)
CPT A ^b	96 % (25 iš 26)	0 % (0 iš 25)	96 % (24 iš 25)	0 % (0 iš 24)
CPT B ^b	85 % (22 iš 26)	4,3 % (1 iš 23)	88 % (23 iš 26)	0 % (0 iš 23)
CPT C ^b	60 % (3 iš 5)	40,0 % (2 iš 5)	75 % (3 iš 4)	25 % (1 iš 4)
FCH	100 % (4 iš 4)	0 % (0 iš 4)	100 % (2 iš 2)	0 % (0 iš 2)

a. Šešiems pacientams (1 – 12 savaičių, 5 – 24 savaičių tyrimo grupėje), kuriems per paskutinį tyrimą prieš atliekant transplantaciją nustatytas HCV RNR < LLOQ, transplantacija buvo atlikta prieš pasiekiant SVA12, ir jie nebuvo įtraukti į SVA12 ir atkryčių analizes. Į atkryčio analizes buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems nustatytas SVA12 arba atkrytis.

b. CPT = *Child-Pugh-Turcotte*. CPT A = CPT 5-6 balai (kompensuota), CPT B = CPT 7-9 balai (dekompensuota), CPT C = CPT 10-12 balai (dekompensuota).

Iš 169 pacientų, sergančių dekompensuota kepenų ciroze (iki arba po transplantacijos CPT B arba C), MELD (angl. *model for end stage liver disease*) arba CPT balų pokyčiai buvo vertinami tiems, kuriems pasiektas SVA12 ir buvo gauti laboratoriniai duomenys praėjus 12 savaičių po gydymo (pvz., atmetus pacientus, kurie mirė, kuriems atlikta transplantacija arba kurių duomenys šiuo laikotarpiu nebuvo gauti).

MELD balų pokytis: 53 % (72 iš 135) ir 21 % (28 iš 135) MELD balas nuo tyrimo pradžios iki 4 savaitės po gydymo atitinkamai pagerėjo arba nepakito; iš 35 pacientų, kurių pradinis MELD balas buvo ≥ 15 , 63 % (22 iš 35) 12 savaitę po gydymo MELD balas buvo < 15 . Nustatytų MELD balų pagerėjimą daugiausiai sąlygojo bendro bilirubino kiekio pagerėjimas.

CPT pokytis: 59 % (79 iš 133) ir 34 % (45 iš 133) CPT balai nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės po gydymo atitinkamai pagerėjo arba nepakito; iš 39 pacientų, kurie tyrimo pradžioje sirgo CPT C kepenų ciroze, 56 % (22 iš 39) 12 savaitę po gydymo nustatyta CPT B kepenų cirozė; iš 99 pacientų, kurie tyrimo pradžioje sirgo CPT B kepenų ciroze, 29 % (27 iš 92) 12 savaitę po gydymo nustatyta CPT A kepenų cirozė. CPT balų pagerėjimą daugiausiai sąlygojo bendro bilirubino ir albumino kiekio pagerėjimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas esant 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipui (taip pat žr. 4.4 skyrių)
Ledipasviras/sofosbuviras gydant ne 1 genotipo infekciją buvo vertinamas atliekant mažus 2 fazės tyrimus, kaip apibendrinta toliau.

Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys ar nesergantys kepenų ciroze, kurie anksčiau nebuvo gydyti arba kuriems ankstesnis gydymas PEG-IFN + ribavirinu +/- HCV proteazės inhibitoriumi buvo neveiksmingas.

2, 4, 5 ir 6 genotipo infekcija sergančių pacientų gydymą sudarė ledipasviras ir (arba) sofosbuviras be ribavirino, taikomas 12 savaičių (16 lentelė). 3 genotipo infekcija sergantiems pacientams ledipasviras ir (arba) sofosbuviras buvo skiriamas su ribavirinu arba be jo taip pat 12 savaičių (17 lentelė).

16 lentelė. Atsako dažnis (SVA12) pacientams, infekuotiems 2, 4, 5 ir 6 genotipo HCV infekcija, vartojant ledipasvirą ir (arba) sofosbuvirą 12 savaičių

Tyrimas	GT	n	AGa	SVA12		Atkrytisb
				Bendras	Kepenų cirozė	
1468 tyrimas (LEPTON)	2	26	19 % (5 iš 26)	96 % (25 iš 26)	100 % (2 iš 2)	0 % (0 iš 25)
1119 tyrimas	4	44	50 % (22 iš 44)	93 % (41 iš 44)	100 % (10 iš 10)	7 % (3 iš 44)
1119 tyrimas	5	41	49 % (20 iš 41)	93 % (38 iš 41)	89 % (8 iš 9)	5 % (2 iš 40)
0122 tyrimas (ELECTRON-2)	6	25	0 % (0 iš 25)	96 % (24 iš 25)	100 % (2 iš 2)	4 % (1 iš 25)

a. AG: anksčiau gydytų pacientų skaičius.

b. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

17 lentelė. Atsako dažnis (SVA12) pacientams, infekuotiems 3 genotipo infekcija (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 savaičių		LDV/SOF 12 savaičių	
	SVA	Atkrytisa	SVA	Atkrytisa
<i>Anksčiau negydyti</i>	100 % (26 iš 26)	0 % (0 iš 26)	64 % (16 iš 25)	33 % (8 iš 24)
Pacientai, nesergantys kepenų ciroze	100 % (20 iš 20)	0 % (0 iš 21)	71 % (15 iš 21)	25 % (5 iš 20)
Pacientai, sergantys kepenų ciroze	100 % (6 iš 6)	0 % (0 iš 5)	25 % (1 iš 4)	75 % (3 iš 4)
<i>Anksčiau gydyti</i>	82 % (41 iš 50)	16 % (8 iš 49)	NT	NT
Pacientai, nesergantys kepenų ciroze	89 % (25 iš 28)	7 % (2 iš 27)	NT	NT
Pacientai, sergantys kepenų ciroze	73 % (16 iš 22)	27 % (6 iš 22)	NT	NT

NT: netirta.

a. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ledipasviro/sofosbuviro tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis lėtiniam hepatitui C gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

HCV infekuotiems pacientams išgėrus ledipasviro/sofosbuviro, ledipasviro didžiausia vidutinė koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus 4 valandoms po vartojimo. Sofosbuviras buvo greitai absorbuojamas ir jo didžiausia vidutinė koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus ~ 1 valandai po vartojimo. Didžiausia vidutinė GS-331007 koncentracija plazmoje buvo pastebėta praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, HCV infekuotiems pacientams ledipasviro (n = 2,113), sofosbuviro (n = 1,542) ir GS-331007 (n = 2,113) geometrinis vidurkis AUC₀₋₂₄ esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 7 290, 1 320 ir 12 000 ng•h/ml. Ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 C_{max} esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 323, 618 ir 707 ng/ml. Sveikų suaugusių tiriamųjų ir pacientams, infekuotų HCV infekcija, sofosbuviro ir GS-331007 AUC₀₋₂₄ bei C_{max} buvo panašios. Ledipasviro AUC₀₋₂₄ ir C_{max} buvo atitinkamai 24 % mažesnė ir 32 % mažesnė HCV infekuotiems pacientams, palyginti su sveikais tiriamaisiais (n = 191). Vartojant 3-100 mg dozes, ledipasviro AUC priklauso nuo dozės. Sofosbuviro ir GS-331007 AUC yra beveik proporcingos dozei, vartojant nuo 200 mg iki 400 mg dozes.

Maisto poveikis

Vienkartinės ledipasviro/sofosbuviro dozės vartojimas su vidutiniškai riebiu arba riebiu maistu padidino sofosbuviro AUC_{0-inf} maždaug 2 kartus, tačiau reikšmingos įtakos sofosbuviro C_{max} neturėjo. GS-331007 ir ledipasviro ekspozicijai jokio tipo maistas neturėjo įtakos. Harvoni galima vartoti su maistu arba be jo.

Pasiskirstymas

> 99,8 % ledipasviro jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 90 mg ledipasviro [¹⁴C] dozę, [¹⁴C] radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo nuo 0,51 iki 0,66.

Maždaug 61-65 % sofosbuviro jungiasi su žmogaus kraujo plazmos baltymais, šis jungimasis nepriklauso nuo vaisto koncentracijos, vartojant nuo 1 µg/ml iki 20 µg/ml dozes. GS-331007 prisijungimas prie žmogaus plazmos baltymų buvo labai nedidelis. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 400 mg sofosbuviro [¹⁴C] dozę, [¹⁴C] radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo maždaug 0,7.

Biotransformacija

In vitro aptinkamo ledipasviro metabolizmo, sąlygojamo žmogaus CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4, nenustatyta. Nustatyti lėto oksidacinio metabolizmo, kurio mechanizmas nežinomas, požymiai. Pavartojus vienkartinę 90 mg ledipasviro [¹⁴C] dozę, sisteminę ekspoziciją beveik išskirtinai sąlygojo pirminis vaistas (> 98 %). Išmatose taip pat daugiausiai aptinkamas nepakitęs ledipasviras.

Sofosbuviras intensyviai metabolizuojamas kepenyse į farmakologiškai aktyvų nukleozidų analogą trifosfatą GS-461203. Aktyvaus metabolito nenustatyta. Metabolinės aktyvacijos kelias apima paeiliui vykstančią karboksilo esterio hidrolizę, dalinai veikiant žmogaus katepsinui A arba karboksilesterazei 1, ir fosforamidato skilimą, dalyvaujant histidino triados nukleotidus jungiančiam baltymui 1, po kurio vyksta fosforilinimas pirimidino nukleotidų biosintezės grandinėje. Defosforilavimo metu susidaro nukleozidų metabolitas GS-331007, kuris negali būti vėl efektyviai fosforilinamas ir nepasižymi aktyvumu prieš HCV *in vitro*. Ledipasviro/sofosbuviro sudėtyje esantis GS-331007 sudaro maždaug 85 % visos sisteminės ekspozicijos.

Eliminacija

Išgėrus vienkartinę 90 mg [¹⁴C] ledipasviro dozę, su šlapimu ir išmatomis buvo pašalinta 87 % [¹⁴C] radioaktyvumo, didžioji dalis radioaktyvios dozės buvo pašalinta su išmatomis (86 %). Su išmatomis pašalintas nepakitęs ledipasviras sudarė vidutiniškai 70 % vartotos dozės, oksidacinis metabolitas M19 sudarė 2,2 % dozės. Šie duomenys rodo, kad pagrindinis eliminacijos kelias yra nepakitusio ledipasviro išsiskyrimas su tulžimi, o šalinimo per inkstus kelias yra nežymus (maždaug 1 %). Pavartojus ledipasviro/sofosbuviro nevalgius, ledipasviro vidutinis pusinės eliminacijos laikas sveikiems savanoriams buvo 47 valandos.

Išgėrus vienkartinę 400 mg [¹⁴C] sofosbuviro dozę, buvo pašalinta vidutiniškai daugiau nei 92 % visos dozės, iš šio kiekio maždaug 80 %, 14 % ir 2,5 % pasišalino atitinkamai su šlapimu, išmatomis ir iškvėpiamu oru. Sofosbuviro dozės didžiąją dalį, kuri pasišalino su šlapimu, sudarė GS-331007 (78 %), tuo tarpu 3,5 % dozės pasišalino sofosbuviro pavidalu. Šie duomenys rodo, kad GS-331007 šalinimas per inkstus yra pagrindinis jo eliminacijos būdas, didžioji jo dalis aktyviai išsiskyrė. Pavartojus ledipasviro/sofosbuviro, sofosbuviro ir GS-331007 vidutinis pusinės eliminacijos laikas atitinkamai buvo 0,5 ir 27 valandos.

Nei ledipasviras, nei sofosbuviras nėra absorbcijos kepenyse transporterių, organinių katijonų transporterio (OCT) 1, organinius anijonus transportuojančio polipeptido (OATP) 1B1 ar OATP1B3 substratai. GS-331007 nėra inkstų transporterių, įskaitant organinių anijonų transporterį (OAT) 1, OAT3 ar OCT2, substratas.

Galimas ledipasviro/sofosbuviro poveikis *in vitro* kitiems vaistiniams preparatams

Vartojant klinikinėje fazėje pasiektomis koncentracijomis, ledipasviro nėra kepenų transporterių, įskaitant OATP 1B1 ar 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, dauginio vaistinių ir toksiškų medžiagų išnešimo (angl. *multidrug and toxic compound extrusion*, MATE) 1 transporterio, su dauginiu atsparumu vaistams susijusio baltymo (angl. *multidrug resistance protein*, MRP) 2 arba MRP4 inhibitorius. Sofosbuviras ir GS-331007 nėra vaistų transporterių P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 inhibitoriai, GS-331007 nėra OAT1, OCT2 ir MATE1 inhibitorius.

Sofosbuviras ir GS-331007 nėra CYP arba uridino difosfato gliukuronosiltransferazės (UGT) 1A1 fermentų inhibitoriai ar induktoriai.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Rasė ir lytis

Ledipasviro, sofosbuviro ar GS-331007 kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų, susijusių su rase, nebuvo nustatyta. Kliniškai reikšmingų sofosbuviro ar GS-331007 farmakokinetikos skirtumų dėl lyties nenustatyta. Ledipasviro AUC ir C_{max} buvo atitinkamai 77 % ir 58 % didesnė moterims nei vyrams, tačiau ryšio tarp lyties ir ledipasviro ekspozicijos negalima laikyti kliniškai reikšmingu.

Senyvi žmonės

Populiacijos farmakokinetikos HCV infekuotiems pacientams analizė parodė, kad tirtame amžiaus intervale (nuo 18 iki 80 metų) amžius kliniškai svarbaus poveikio ledipasviro, sofosbuviro ar GS-331007 ekspozicijai neturi. Į ledipasviro/sofosbuviro klinikinius tyrimus buvo įtraukti 235 pacientai (8,6 % bendro pacientų skaičiaus), kurie buvo 65 metų amžiaus ir vyresni.

Inkstų veiklos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę 90 mg ledipasviro dozę, ledipasviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems pacientams, kuriems nustatytas sunkus ($aGFR < 30$ ml/min. pagal *Cockcroft-Gault*, mediana [ribos] CrCl 22 [17-29] ml/min.) inkstų veiklos sutrikimas. Kliniškai reikšmingų ledipasviro farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų, sergančių sunkiu inkstų veiklos sutrikimu, nenustatyta.

Išgėrus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems pacientams, kuriems nustatytas lengvas ($aGFR \geq 50$ ir < 80 ml/min/1,73m²), vidutinio sunkumo ($aGFR \geq 30$ ir < 50 ml/min/1,73m²) ar sunkus ($aGFR < 30$ ml/min/1,73m²) inkstų veiklos sutrikimas, ir pacientams, sergantiems PSIL, kuriems reikalinga hemodializė. Sofosbuviro AUC_{0-inf} buvo 61 %, 107 % ir 171 % didesnės sergantiesiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, o GS-331007 AUC_{0-inf} atitinkamai buvo 55 %, 88 % ir 451 % didesnės, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali ($aGFR > 80$ ml/min/1,73m²). PSIL sergantiems pacientams, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali, sofosbuviro AUC_{0-inf} buvo 28 % didesnės, kai sofosbuviras buvo vartojamas likus 1 valandai iki hemodializės, palyginti su 60 % didesnėmis AUC_{0-inf}, kai sofosbuviras buvo vartojamas praėjus 1 valandai po hemodializės. Pacientų, sergančių PSIL, kuriems sofosbuviras buvo skiriamas atitinkamai likus 1 valandai iki hemodializės arba po jos praėjus 1 valandai, GS-331007 AUC_{0-inf} buvo atitinkamai mažiausiai 10 kartų ir 20 kartų didesnė. Hemodializės būdu veiksmingai pašalinamas GS-331007, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 53 %. Išgėrus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, 4 valandų hemodializės seanso metu buvo pašalinta 18 % pavartotos sofosbuviro dozės. Sofosbuviro saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų veiklos sutrikimas arba PSIL, neištirti.

Kepenų veiklos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę 90 mg ledipasviro dozę, ledipasviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems pacientams, kuriems nustatytas sunkus (C klasė pagal CPT skalę) kepenų veiklos sutrikimas. Ledipasviro ekspozicija plazmoje (AUC_{inf}) pacientams, kurių kepenų funkcija yra normali, ir kontroliniams pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas, buvo panaši. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė kliniškai svarbaus poveikio ledipasviro ekspozicijai neturi.

Sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama 7 dienas vartojus 400 mg sofosbuviro HCV infekuotiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkus (B ir C klasė pagal CPT skalę). Sofosbuviro AUC₀₋₂₄ buvo 126 % ir 143 % didesnės sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų veiklos sutrikimu, o GS-331007 AUC₀₋₂₄ atitinkamai buvo 18 % ir 9 % didesnės, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijai neturi.

Kūno svoris

Kūno svoris reikšmingo poveikio sofosbuviro ekspozicijai pagal populiacijos farmakokinetikos analizę neturėjo. Ledipasviro ekspozicija mažėja didėjant kūno svoriui, bet šis poveikis nėra laikomas kliniškai reikšmingu.

Vaikų populiacija

Ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika pacientams vaikams neiširta (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ledipasviras

Žiurkių ir šunų tyrimų metu, ledipasviro AUC ekspozicijai maždaug 7 kartus viršijant ekspoziciją žmogui, nustatytą skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę, toksinio poveikio organams nenustatyta.

Ledipasviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ar *in vivo* atliktų tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolio tyrimus su žiurkėmis.

6 mėnesių trukmės tyrimo su *rasH2* transgeninėmis pelėmis metu, ekspozicijai iki 26 kartų viršijant ekspoziciją žmogui, ledipasviras nebuvo kancerogeniškas. Kancerogeniškumo tyrimas su žiurkėmis dar vykdomas.

Ledipasviras nepageidaujamo poveikio poravimuisi ir vaisingumui neturėjo. Žiurkių patelėms, ekspozicijai 6 kartus viršijant ekspoziciją žmogui, nustatytą skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę, nustatytas šiek tiek sumažėjęs geltonkūnių ir implantacijos vietų kiekis. Duodant pastebimo poveikio nesukeliančią dozę, ledipasviro AUC ekspozicija patinams ir patelėms atitinkamai maždaug 7 ir 3 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, nustatytą skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę.

Toksinio poveikio žiurkių ir triušių vystymuisi tyrimai ledipasviro teratogeninio poveikio neparodė.

Prenatalinio ir postnatalinio tyrimo metu duodant patelei toksišką dozę, besivystantiems žiurkių jaunikliams nustatytas vidutinis kūno svorio ir kūno svorio prieaugio sumažėjimas esant ekspozicijai *in utero* (duodant vaikingai patelei) ir laktacijos metu (per patelės pieną), kai ekspozicija vaikingoms patelėms 4 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, nustatytą skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę. Poveikio jauniklių išgyvenamumui, fiziniam ir elgesio vystymuisi bei reprodukcijai, ekspozicijai vaikingoms patelėms esant panašiai į ekspoziciją žmogui, nustatytą skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę, nenustatyta.

Skiriant žiurkėms laktacijos metu, dėl ledipasviro išsiskyrimo į pieną ledipasviro buvo aptikta žiurkių žinduolių plazmoje.

Sofosbuviras

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu žiurkėms ir šunims duodamos didelės diastereomerinio mišinio (santykiu 1:1) dozės sukėlė nepageidaujamą poveikį kepenims (šunims) ir širdžiai (žiurkėms) bei skrandžio ir žarnyno reakcijas (šunims). Graužikų tyrimų metu sofosbuviro ekspozicijos nenustatyta, tikriausiai dėl didelio esterazės aktyvumo. Tačiau pagrindinio metabolito GS-331007 ekspozicija duodant dozes, kurios sukelia nepageidaujamą poveikį, 16 kartų (žiurkėms) ir 71 kartą (šunims) viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro. Lėtinio toksiškumo tyrimų metu, ekspozicijai 5 kartus (žiurkėms) ir 16 kartų (šunims) viršijant klinikinę ekspoziciją, poveikio kepenims

ar širdžiai nenustatyta. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimų metu, ekspozicijai 17 kartų (pelėms) ir 9 kartus (žiurkėms) viršijant klinikinę ekspoziciją, poveikio kepenims ar širdžiai nenustatyta.

Sofosbuviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ar *in vivo* atliktų tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolio tyrimus su pelėmis.

Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai, duodant iki 600 mg/kg per parą sofosbuviro dozes pelėms ir 750 mg/kg per parą žiurkėms, galimo kancerogeniškumo nerodo. Šių tyrimų metu GS-331007 ekspozicija iki 17 kartų (pelėms) ir 9 kartų (žiurkėms) viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro.

Sofosbuviras nesukėlė jokio poveikio žiurkių embriono-vaisiaus gyvybingumui arba vaisingumui ir poveikio vystymuisi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu teratogeninio poveikio nepastebėta. Sofosbuviro nepageidaujamo poveikio žiurkių elgsenai, reprodukcijai ar palikuonių vystymuisi nenustatyta. Tyrimų su triušiais metu sofosbuviro ekspozicija 6 kartus viršijo numatomą klinikinę ekspoziciją. Tyrimų su žiurkėmis metu sofosbuviro ekspozicijos nustatyti nepavyko, bet ekspozicijos ribos remiantis pagrindiniu žmogaus metabolitu maždaug 5 kartus viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro.

Nustatytas iš sofosbuviro išsiskyrusios medžiagos skverbimasis pro vaikingų žiurkių placentą ir į žindančių žiurkių pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kopovidonas

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas

Makrogolis 3350

Talkas

Saulėlydžio geltonasis FCF aliumino kraplakas (E110)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Harvoni tabletės tiekiamos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu iš polipropileno, kuriuose yra 28 plėvele dengtos tabletės su silikagelio sausikliu ir susukto poliesterio pluoštu.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės kartono dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis, ir išorinės kartono dėžutės, kuriose yra 84 (3 buteliukai po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2014 m. lapkričio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant įvertinti su Harvoni susijusios hepatoceliulinės karcinomos pasikartojimą, registruotojas turi atlikti prospektyvinį saugumo tyrimą panaudodamas duomenis iš gerai apibrėžtos grupės pacientų kohortos ir remdamasis suderintu protokolu. Galutinę tyrimo ataskaitą turi pateikti:	2021 m. 2-asis ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
BUTELIUKO ETIKETĖ IR KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės
ledipasviras/sofosbuviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg ledipasviro ir 400 mg sofosbuviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir saulėlydžio geltonojo FCF aliumino kraplako (E110). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
84 (3 buteliukai po 28) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/958/001 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/958/002 84 (3 buteliukai po 28) plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Harvoni [tik išorinės pakuotės]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės ledipasviras/sofosbuviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Harvoni ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Harvoni
3. Kaip vartoti Harvoni
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Harvoni
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Harvoni ir kam jis vartojamas

Harvoni yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliųjų medžiagų ledipasviro ir sofosbuviro vienoje tabletėje. Jis skiriamas lėtinei (ilgalaikei) hepatito C viruso infekcijai 18 metų ir vyresnio amžiaus suaugusiesiems gydyti.

Hepatitas C yra viruso sukeliama kepenų infekcija. Vaisto sudėtyje esančios veikliosios medžiagos veidamos kartu blokuoja du skirtingus baltymus, kurie reikalingi, kad virusas augtų ir atsikurtų, tai leidžia visam laikui pašalinti infekciją iš organizmo.

Harvoni kartais vartojamas kartu su kitu vaistu – ribavirinu.

Labai svarbu, kad Jūs taip pat perskaitytumėte kitų vaistų, kuriuos vartosite kartu su Harvoni, pakuotės lapelius. Jeigu kiltų bet kokių klausimų apie šiuos vaistus, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Harvoni

Harvoni vartoti negalima

- jeigu yra alergija ledipasvirui, sofosbuvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos šio lapelio 6 skyriuje).

→ Jei tai Jums tinka, Harvoni nevartokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.

- Jeigu šiuo metu vartojate kurį nors iš šių vaistų:
 - **rifamiciną ir rifabutiną** (antibiotikus, vartojamus infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);

- **jonažolės** (*Hypericum perforatum* – vaisto, vartojamo depresijai gydyti);
- **karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną** (vaistus, vartojamus epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
- **rozuvastatino** (vaisto, vartojamo dideliame cholesterolio kiekiui gydyti).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydytojas žinos, ar Jums tinka bent viena iš toliau nurodytų sąlygų. Jos bus apsvaistytos prieš pradėdant gydymą Harvoni.

- **kitomis kepenų ligos**, išskyrus hepatitą C, pvz.:
 - **jeigu laukiate kepenų transplantanto;**
 - **jeigu esate** ar buvotė užsikrėtę **hepatito B** virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
- **inkstų ligos**, nes Harvoni poveikis pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis, nėra visiškai ištirtas;
- **taikomas ŽIV infekcijos gydymas**, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Harvoni, jeigu:

- šiuo metu vartojate arba pastaruosius kelis mėnesius vartojote vaisto amjodarono nuo širdies ritmo sutrikimo (jeigu vartojate (vartojote) šio vaisto, gydytojas gali apsvaistyti galimybę skirti kitų vaistų).

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo širdies sutrikimų ir gydymo laikotarpiu Jums pasireikštų:

- dusulys;
- galvos sukimasis;
- stiprus, juntamas širdies plakimas;
- apalpinimas.

Kraujo tyrimai

Gydytojas ištirs Jūsų kraują prieš gydymą Harvoni, gydymo metu ir po gydymo. Tai daroma, kad:

- gydytojas galėtų nuspręsti, kokius kitus vaistus ir kiek laiko reikia vartoti kartu su Harvoni
- gydytojas galėtų patvirtinti, kad Jūsų gydymas buvo veiksmingas ir nebesate užsikrėtę hepatito C virusu.

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų. Harvoni vartojimas vaikams ir paaugliams dar neištirti.

Kiti vaistai ir Harvoni

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, **apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Tai taip pat taikoma augaliniams preparatams ir nereceptiniams vaistams.

Varfarinas ir kiti panašūs vaistai, vadinami vitamino K antagonistais, vartojami kraujui skystinti. Jūsų gydytojui gali reikėti padažninti Jūsų kraujo tyrimus, kad patikrinti, kaip gerai gali krešėti Jūsų kraujas.

Jeigu abejojate dėl kitų vaistų vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kai kurių vaistų negalima vartoti kartu su Harvoni.

- **Negalima vartoti kitų vaistų, kurių sudėtyje yra sofosbuviro – vienos iš veikliųjų Harvoni medžiagų.**

- **Negalima vartoti kartu su Harvoni bet kurio iš šių vaistų:**
 - **rifapentino** (antibiotiko, vartojamo infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
 - **okskarbazepino** (vaisto, vartojamo epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
 - **simepreviro** (vaisto, vartojamo hepatito C infekcijai gydyti);
 - **tipranaviro** (vaisto, vartojamo ŽIV infekcijai gydyti).

Vartojant Harvoni kartu su bet kuriuo iš šių vaistų, gali sutrikti Harvoni įprastas veikimas arba gali pasunkėti vaistų šalutinis poveikis.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- **amjodaroną** – nuo širdies ritmo sutrikimo;
- **tenofoviro dizoproksilio fumaratą** ar bet kurį kitą vaistą, kurio sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, vartojamą ŽIV infekcijai gydyti;
- **digoksiną**, vartojamą širdies ligoms gydyti;
- **dabigatraną**, vartojamą kraujui skystinti;
- **statinus**, vartojamus dideliu cholesterolio kiekiui gydyti.

Vartojant Harvoni kartu su bet kuriuo iš šių vaistų, Jūsų vartojami vaistai gali neveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Gydytojui gali reikėti Jums skirti kitą vaistą arba pakoreguoti Jūsų vartojamų vaistų dozę.

- **Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku**, jeigu vartojate vaistus, **vartojamus skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refluiksui** gydyti. Tarp šių vaistų yra:
 - antacidai (pvz., aliuminio/magnio hidroksidas arba kalcio karbonatas). Juos reikia vartoti likus praėjus mažiausiai 4 valandoms iki arba 4 valandoms po Harvoni vartojimo;
 - protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas, lansoprazolas, rabeprazolis, pantoprazolis ir ezomeprazolis). Juos reikia vartoti vienu metu su Harvoni. Nevartokite protonų siurblio inhibitorių prieš vartodami Harvoni. Gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę;
 - H₂ receptorių antagonistai (pvz., famotidinas, cimetidinas, nizatidinas ar ranitidinas). Gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę.

Šie vaistai gali mažinti ledipasviro kiekį kraujyje. Jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų, gydytojas Jums skirs kitą vaistą skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refluiksui gydyti arba rekomenduos, kaip ir kada vartoti tą vaistą.

Nėštumas ir kontracepcija

Harvoni poveikis nėštumui metu nežinomas. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jei Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu, nėštumo reikia vengti. Ribavirinas gali labai pakenkti negimusiam kūdikiui. Todėl, jei yra bet kokia pastojimo galimybė, Jūs ir Jūsų partneris turi imtis specialių lytinio gyvenimo atsargumo priemonių.

- Jūs arba Jūsų partneris turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Harvoni kartu su ribavirinu metu ir kurį laiką po gydymo. Labai svarbu, kad labai atidžiai perskaitytumėte skyrelį „Nėštumas“ ribavirino pakuotės lapelyje. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamo veiksmingo kontracepcijos metodo.
- Jeigu Jūs ar Jūsų partnerė tampa nėščia gydymo Harvoni ir ribavirinu metu arba po kelių mėnesių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Žindymo laikotarpis

Negalima žindyti gydymo Harvoni metu. Nežinoma, ar ledipasviras arba sofosbuviras, dvi Harvoni veikliosios medžiagos, išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartoję vaisto jaučiate nuovargį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Harvoni sudėtyje yra laktozės

- **Jeigu netoleruojate laktozės ar kitų angliavandenių, pasakykite gydytojui.** Harvoni sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu netoleruojate laktozės arba Jums yra sakę, kad netoleruojate kitų angliavandenių, kreipkitės į gydytoją prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Harvoni sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF aliumino kraplako (E110)

- **Jeigu Jums yra alergija saulėlydžio geltonajam FCF aliumino kraplakui, dar vadinamam „E110“, pasakykite gydytojui** prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Harvoni

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama dozė yra **viena tabletė kartą per parą**. Gydytojas Jums nurodys, kiek savaičių reikia vartoti Harvoni.

Nurykite visą tabletę kartu su maistu arba be jo. Nekramtykite, netrinkite ir nedalinkite tabletės, nes ji yra labai karti. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu sunku nuryti tabletes.

Jeigu vartojate antacidą, vartokite jį likus mažiausiai 4 valandoms iki arba praėjus mažiausiai 4 valandoms po Harvoni vartojimo.

Jeigu vartojate protonų siurblio inhibitorių, vartokite jį vienu metu su Harvoni. Nevartokite prieš Harvoni.

Jeigu Jūs vemiате po Harvoni vartojimo, tai gali turėti įtakos Harvoni kiekiui Jūsų kraujyje. Dėl to gali sutrikti Harvoni įprastas veikimas.

- Jeigu Jūs vemiате **nepraėjus 5 valandoms po** Harvoni vartojimo, išgerkite kitą tabletę.
- Jeigu Jūs vemiате **praėjus daugiau kaip 5 valandoms po** Harvoni vartojimo, Jums nereikia gerti kitos tabletės, kol neateis įprastas laikas ją gerti.

Ką daryti pavartojus per didelę Harvoni dozę?

Jei netyčia išgėrėte didesnę už rekomenduojamą dozę, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba artimiausią skubios pagalbos skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad būtų lengviau paaiškinti, ką vartojote.

Pamiršus pavartoti Harvoni

Svarbu nepraleisti šio vaisto dozės.

Jeigu praleidote dozę, sužinokite, kiek laiko praėjo po paskutinio Harvoni vartojimo:

- **jeigu tai pastebėjote nepraėjus 18 valandų** nuo įprasto Harvoni vartojimo laiko, turite kuo greičiau išgerti tabletę. Tada vartokite kitą dozę įprastu metu.
- **jeigu praėjo 18 ar daugiau valandų** nuo įprasto Harvoni vartojimo laiko, palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių per trumpą laiko tarpą).

Nenustokite vartoti Harvoni

Nenustokite vartoti šio vaisto, kol nenurodys gydytojas. Labai svarbu, kad baigtumėte visą gydymo kursą, kad vaistai galėtų geriausiai gydyti Jus nuo hepatito C viruso infekcijos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį. Jeigu vartojate Harvoni, Jums gali pasireikšti vienas ar daugiau toliau nurodytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas;
- nuovargio pojūtis.

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- bėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Harvoni

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Harvoni sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** ledipasviras ir sofosbuviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg ledipasviro ir 400 mg sofosbuviro.
- **Pagalbinės medžiagos yra**
Tabletės šerdis:
kopovidonas, laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas

Plėvelė:
polivinilo alkoholis, titano dioksidas, makrogolis 3350, talkas, saulėlydžio geltonasis FCF aliumino kraplakas (E110)

Harvoni išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, deimanto formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „7985“. Tabletė yra 19 mm ilgio ir 10 mm pločio.

Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklis (sausinanti medžiaga), kurį reikia laikyti buteliuke, kad tabletės būtų apsaugotos. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba talpyklėje ir jo nuryti negalima.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės:

- išorinės kartono dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis,
- išorinės kartono dėžutės, kuriose yra 3 buteliukai su 28 (84) plėvele dengtomis tabletėmis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.