

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg ledipasvīra (*ledipasvir*) un 400 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 157 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 47 mikrogramu saulrieta dzeltenā FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg ledipasvīra (*ledipasvir*) un 200 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 78 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes

Oranža, rombveida formas apvalkotā tablete aptuveni 19 mm x 10 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7985” otrā pusē.

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās tabletes

Balta, kapsulas formas apvalkotā tablete aptuveni 14 mm x 7 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „HRV” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Harvoni ir paredzēts lietošanai hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par C hepatīta vīrusa (CHV) genotipa specifisko aktivitāti skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Harvoni terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi HCH pacientu ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Harvoni deva pieaugušajiem ir 90 mg/400 mg reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamā Harvoni deva pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem ir atkarīga no ķermeņa masas (kā norādīts 2.tabulā), un to var lietot ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Harvoni granulētā veidā ir pieejams hroniskas CHV infekcijas ārstēšanai pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem, kuriem ir grūti norīt apvalkotās tabletes. Lūdzu skatīt Harvoni 33,75 mg/150 mg vai 45 mg/200 mg granulu zāļu aprakstu.

1. tabula. Ieteicamais Harvoni lietošanas ilgums un ieteicamā ribavirīna papildterapija noteiktām pacientu apakšgrupām

Pacientu grupa (Ietver pacientus ar vienlaicīgu HIV infekciju)	Ārstēšana un ilgums
<i>Pieaugušie un pediatrijas pacienti vecumā no 3 gadiem un vecāki^a ar HCH 1., 4., 5. vai 6. genotipu</i>	
Pacienti bez cirozes	Harvoni 12 nedēļas. - Iepriekš neārstētiem pacientiem, kas inficēti ar 1. genotipu, var apsvērt Harvoni lietošanu 8 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu, ION-3 pētījums).
Pacienti ar kompensētu cirozi	Harvoni + ribavirīns ^{b,c} 12 nedēļas vai Harvoni (bez ribavirīna) 24 nedēļas. - Pacientiem, kuriem ir zems slimības klīniskās progresēšanas risks un kuriem pastāv turpmākas atkārtotas ārstēšanas iespējas, var apsvērt Harvoni (bez ribavirīna) lietošanu 12 nedēļas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pacienti, kuriem veikta aknu transplantācija, bez cirozes vai ar kompensētu cirozi	Harvoni + ribavirīns ^{b,c} 12 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu). - Pacientiem, kuriem ribavirīna lietošana nav piemērota vai ir tā nepanesamība, var apsvērt Harvoni (bez ribavirīna) lietošanu 12 nedēļas (pacientiem bez cirozes) vai 24 nedēļas (pacientiem ar cirozi).
Pacienti ar dekompensētu cirozi neatkarīgi no transplantācijas statusa	Harvoni + ribavirīns ^d 12 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu). - Pacientiem, kuriem ribavirīna lietošana nav piemērota vai ir tā nepanesamība, var apsvērt Harvoni (bez ribavirīna) lietošanu 24 nedēļas.
<i>Pieaugušie un pediatrijas pacienti no 3 gadu vecuma un vecāki^a ar 3. genotipa HCH</i>	
Pacienti ar kompensētu cirozi un/vai iepriekšēju neveiksmīgu ārstēšanu	Harvoni + ribavirīns ^b 24 nedēļas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

a Ieteikumus par Harvoni devām, kas noteiktas pēc ķermeņa masas, pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem skatīt 2. tabulā.

b Pieaugušajiem: ribavirīna deva, kas noteikta atkarībā no ķermeņa masas (< 75 kg = 1000 mg un ≥75 kg = 1200 mg), un kuru lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās.

c Pediatrijas pacienti: ieteiktās ribavirīna devas skatīt 4. tabulā zemāk.

d Pieaugušiem pacientiem ar dekompensētu cirozi ieteicamās ribavirīna devas skatīt 3. tabulā zemāk.

2. tabula. Harvoni tablešu devas, kas noteiktas pēc ķermeņa masas, pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem*

Ķermeņa masa (kg)	Harvoni tablešu devas	Ledipasvīra/sofosbuvīra dienas deva
≥ 35	viena 90 mg/400 mg tablete reizi dienā vai divas 45 mg/200 mg tabletes reizi dienā	90 mg/400 mg/dienā
17 līdz 35	viena 45 mg/200 mg tablete reizi dienā	45 mg/200 mg/dienā

* Harvoni ir pieejams arī granulu veidā lietošanai pediatrijas pacientiem ar HCH, sākot no 3 gadu vecuma un vecākiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tabletes nav ieteicams lietot pacientiem, kas sver mazāk par 17 kg. Lūdzu skatīt Harvoni 33,75 mg/150 mg vai 45 mg/200 mg granulu zāļu aprakstu.

3. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas noteikšanai, lietojot to kopā ar Harvoni pieaugušiem pacientiem ar dekompensētu cirozi

Pacients	Ribavirīna deva*
<i>Child-Pugh-Turcotte</i> (CPT) B klases ciroze pirms transplantācijas	1000 mg dienā pacientiem < 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg
CPT C klases ciroze pirms transplantācijas	Sākuma deva ir 600 mg, kas var tikt palielināta līdz maksimāli 1000/1200 mg (1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg), ja devas panesamība ir laba. Ja ir sākuma devas nepanesamība, deva ir jāsamazina saskaņā ar klīniskajiem ieteikumiem, pamatojoties uz hemoglobīna līmeni
CPT B vai C klases ciroze pēc transplantācijas	

* Ja vēl vairāk normalizētu ribavirīna devu (pēc ķermeņa masas un nieru funkcijas) nevar sasniegt nepanesamības dēļ, ir jāapsver 24 nedēļu Harvoni + ribavirīna lietošana, lai samazinātu recidīva risku.

Pieaugušajiem – ja Harvoni tiek pievienots ribavirīns, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem ieteicamas šādas ribavirīna devas, kas sadalītas divās dienās, lietojot kopā ar uzturu:

4. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas noteikšanai, lietojot to kopā ar Harvoni pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem

Ķermeņa masa kg	Ribavirīna deva*
<47	15 mg/kg/dienā
47-49	600 mg/dienā
50-65	800 mg/dienā
66-74	1000 mg/dienā
> vai = 75	1200 mg dienā

* Ribavirīna dienas deva ir atkarīga no ķermeņa masas, un to lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās.

Ribavirīna devas pielāgošana pieaugušajiem, kuri lieto 1000-1200 mg dienā

Ja Harvoni lieto kombinācijā ar ribavirīnu un pacientam rodas nopietna nevēlama blakusparādība, kas, iespējams, saistīta ar ribavirīna lietošanu, tad, ja nepieciešams, ribavirīna deva jāpielāgo vai zāļu lietošana jāpārtrauc, līdz nevēlamā blakusparādība izzūd vai kļūst mazāk izteikta. 5. tabulā norādītas vadlīnijas devas pielāgošanai un zāļu lietošanas pārtraukšanai atkarībā no pacienta hemoglobīna koncentrācijas un sirds-asinsvadu sistēmas stāvokļa.

5. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas pielāgošanai, lietojot kopā ar Harvoni pieaugušajiem

Laboratorijas rādītāji	Samaziniet ribavirīna devu līdz 600 mg/dienā, ja:	Pārtrauciet ribavirīna lietošanu, ja:
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem bez sirds slimības	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem ar stabilu sirds slimību anamnēzē	hemoglobīna līmeņa samazināšanās par ≥ 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu ārstēšanas periodā	< 12 g/dl, lai arī 4 nedēļas lietota samazināta deva

Pēc terapijas pārtraukšanas sakarā ar pārmaiņām laboratoriskajās analīzēs vai klīniskiem simptomiem var mēģināt atsākt ribavirīna terapiju, lietojot devu 600 mg dienā, un to var vēlāk palielināt līdz 800 mg dienā. Tomēr nav ieteicams palielināt devu līdz sākotnējai ribavirīna devai (1000 mg līdz 1200 mg dienā).

Pediatriskā populācija vecumā līdz 3 gadiem

Harvoni drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Izlaista deva

Pacienti jāapmāca, ka, ja 5 stundu laikā pēc devas lietošanas sākas vemšana, jālieto vēl viena tablete. Ja vemšana sākas vairāk nekā 5 stundas pēc devas lietošanas, papildu deva nav jālieto (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja deva ir izlaista un pagājušas mazāk nekā 18 stundas pēc parastā lietošanas laika, pacientiem jānorāda lietot tableti, cik drīz vien iespējams, un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas, pacientiem jānorāda nogaidīt un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst lietot dubultu devu.

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav paredzēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama Harvoni devas pielāgošana.

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFA] < 30 ml/min/1,73 m²) un terminālu nieru slimību (TNS), kam nepieciešama dialīze, ir ierobežoti. Harvoni šiem pacientiem var lietot bez devas pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* skalas (CPT) klasifikācijas) nav nepieciešama Harvoni devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ledipasvīra/sofosbuvīra drošums un efektivitāte pacientiem ar dekompensētu cirozi ir pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienti jāinformē, ka tablete(s) jānorij vesela(s) kopā ar uzturu vai bez tā. Rūgtās garšas dēļ apvalkotās tabletes nav ieteicams košļāt vai sasmalcināt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kopā ar rosuvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar spēcīgiem P-gp induktoriem

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) induktori (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, rifabutīns un asinszāle). Vienlaicīga lietošana ar tām var būtiski samazināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un var samazināt Harvoni iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Harvoni nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur sofosbuvīru.

Genotipam specifiskā aktivitāte

Informāciju par dažādu CHV genotipu ieteicamām shēmām skatīt 4.2. apakšpunktā. Informāciju par genotipam specifisku viroloģisko un klīnisko aktivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā.

Klīniskie dati, kas atbalsta Harvoni lietošanu pieaugušajiem ar CHV 3. genotipu, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). 12 nedēļu ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavīrina shēmas relatīvā efektivitāte, salīdzinot ar 24 nedēļu sofosbuvīra + ribavīrina shēmu, nav pētīta. Visiem iepriekš ārstētiem 3. genotipa pacientiem un iepriekš neārstētiem 3. genotipa pacientiem ar cirozi ieteicama konservatīva 24 nedēļu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu). 3. genotipa infekcijas gadījumā, Harvoni lietošana (vienmēr kombinācijā ar ribavīrīnu) jāapsver tikai tiem pacientiem, kuriem pastāv augsts slimības klīniskās progresēšanas risks, un kuriem nav alternatīvas ārstēšanas iespējas.

Klīniskie dati, kas atbalsta Harvoni lietošanu pieaugušajiem ar CHV 2. un 6. genotipu, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Lietojot sofosbuvīru saturošas shēmas kombinācijā ar amiodaronu, ir ziņots par dzīvībai bīstamas smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Bradikardija parasti parādījās dažu stundu vai dienu laikā, taču ilgākos gadījumos lielākoties līdz 2 nedēļām pēc CHV terapijas uzsākšanas.

Pacientiem, kuri lieto Harvoni, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas nepanesība vai tā ir kontrindicēta.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, pacientiem ieteicams veikt kardioloģisku uzraudzību stacionārā pirmās 48 stundas pēc vienlaicīgas lietošanas, pēc tam katru dienu jāveic ambulatora sirdsdarbības uzraudzība vai sirdsdarbības paškontrolē, vismaz pirmās 2 ārstēšanas nedēļas.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks lietot Harvoni, jāveic kardioloģiska uzraudzība, kā aprakstīts iepriekš.

Visi pacienti, kas vienlaicīgi lieto vai nesen ir lietojuši amiodaronu, jābrīdina par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas konsultācijas.

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem (*direct-acting antiviral – DAA*), cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar DAA, ir

rūpīgi jākontrolē glikozes līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar DAA.

CHV/BHV (B hepatīta vīruss) vienlaicīga infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem, daži no tiem letāli, tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV un CHV vienlaicīgi inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši pašreizējām klīniskajām vadlīnijām.

Pacientu, kuri iepriekš ārstēti ar CHV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem, ārstēšana

Pacientiem, kuriem ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru bijusi neveiksmīga, vairumā gadījumu vērojamas atsevišķas NS5A rezistences mutācijas, kas būtiski samazina jutību pret ledipasvīru (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ierobežoti dati liecina, ka šīs NS5A mutācijas ilgtermiņa novērošanas periodā neizzūd. Pašlaik nav datu, kas apstiprinātu atkārtotas ārstēšanas ar NS5A inhibitoru saturošu shēmu efektivitāti pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru. Tāpat pašlaik nav datu, kas apstiprinātu NS3/4A proteāzes inhibitoru efektivitāti pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga iepriekšēja ārstēšana ar iekļautu NS3/4A proteāzes inhibitoru. Tāpēc šie pacienti var būt atkarīgi no citu zāļu grupu lietošanas CHV infekcijas ārstēšanai. Līdz ar to būtu jāapsver ilgāka ārstēšana pacientiem, kuriem turpmākas atkārtotas ārstēšanas iespējas ir neskaidras.

Nieru darbības traucējumi

Dati par drošumu pacientiem ar smāgiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min/1,73 m²) vai TNS, kam nepieciešama hemodialīze, ir ierobežoti. Harvoni šiem pacientiem var lietot bez devas pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar kreatinīna klīrensu (KrKl) < 50 ml/min, lietojot Harvoni kombinācijā ar ribavirīnu, skatiet arī ribavirīna zāļu aprakstu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušie ar dekompensētu cirozi un/vai kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte nav pētīta pacientiem ar dekompensētu cirozi un/vai pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija, kas inficēti ar CHV 5. un 6. genotipu. Ārstējot ar Harvoni, jāņem vērā iespējamo ieguvumu un risku novērtējums katram pacientam individuāli.

Lietošana kopā ar mēreniem P-gp induktoriem

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, okskarbazepīns), var samazināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Harvoni terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Harvoni nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar atsevišķām HIV pretretrovīrusu shēmām

Konstatēts, ka Harvoni pastiprina tenofovīra iedarbību, īpaši, ja to lieto kopā ar HIV shēmu, kas satur tenofovīra disopoksila fumarātu un farmakokinētikas pastiprinātāju (ritonavīru vai kobicistatu). Tenofovīra disopoksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju, nav pierādīts. Jāņem vērā iespējamie riski un ieguvumi, kas saistīti ar vienlaicīgu Harvoni un fiksētas devas kombinācijas tableti, kas satur elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksila fumarātu, vai tenofovīra disopoksila fumarāta lietošanu kombinācijā ar papildinātu HIV proteāzes inhibitoru (piem., atazanavīru vai darunavīru), it īpaši pacientiem ar palielinātu nieru disfunkcijas risku. Pacientiem, kuri vienlaicīgi ar Harvoni lieto elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksila fumarātu vai tenofovīra disopoksila

fumarātu un papildinātu HIV proteāzes inhibitoru, jāuzrauga ar tenofovīru saistītās nevēlamās blakusparādības. Ieteikumus par nieru funkcijas uzraudzību skatiet tenofovīra disoproksila fumarāta, emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta vai elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta zāļu aprakstā.

Lietošana kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem

Vienlaicīga Harvoni lietošana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (statīniem) var būtiski palielināt statīna koncentrāciju, kas palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Harvoni nav ieteicams lietot pediatrijas pacientiem vecumā līdz 3 gadiem, jo zāļu drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pierādīta.

Palīgvielas

Harvoni satur azo grupas krāsvielu saulrieta dzeltenu FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas. Tas satur arī laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Harvoni satur ledipasvīru un sofosbuvīru, lietojot Harvoni, var rasties jebkāda mijiedarbība, kas konstatēta katrai šai aktīvajai vielai atsevišķi.

Harvoni iespējamā ietekme uz citām zālēm

Ledipasvīrs *in vitro* inhibē zāļu transportvielu P-gp un krūts vēža rezistences proteīnu (*breast cancer resistance protein* – BCRP) un var palielināt vienlaicīgi lietoto šo transportvielu substrātu uzsūkšanos no zarnām.

Citu zāļu iespējamā ietekme uz Harvoni

Atšķirībā no GS-331007 ledipasvīrs un sofosbuvīrs ir zāļu transportvielas P-gp un BCRP substrāti.

Zāles, kas darbojas kā spēcīgi P-gp induktori (karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, rifabutīns un asinszāle), var būtiski samazināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt ledipasvīra/sofosbuvīra terapeitisko iedarbību, tāpēc tās ir kontrindicētas lietošanai kopā ar Harvoni (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, okskarbazepīns), var samazināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Harvoni terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Harvoni nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-gp un/vai BCRP, var palielināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā, neizraisot GS-331007 plazmas koncentrācijas pieaugumu; Harvoni var lietot kopā ar P-gp un/vai BCRP inhibitoriem. Nav paredzama klīniski būtiska ledipasvīra/sofosbuvīra un citu zāļu mijiedarbība, kurā piedalītos CYP450 vai UGT1A1 enzīmi.

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar Harvoni var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (INR) rādītāju uzraudzība.

DAA terapijas ietekme uz zālēm, kuras tiek metabolizētas aknās

Aknās metabolizētu zāļu (piemēram, imūnsupresantu, kā kalcineirīna inhibitoru) farmakokinētiku var ietekmēt izmaiņas aknu darbībā, kas izpaužas DAA terapijas laikā un ir saistītas ar HCV vīrusa klīrensu.

Harvoni mijiedarbība ar citām zālēm

6. tabulā attēlota zināmā vai iespējamā klīniski nozīmīgā zāļu mijiedarbība (kur pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās ģeometriskās vērtības [*geometric least squares mean* – GLSM] 90% ticamības intervāls [TI] atradās „↔”, pārsniedza „↑” vai nerasniedza „↓” iepriekš definētās ekvivalences robežas). Aprakstītai zāļu mijiedarbībai par pamatu izmantoti vai nu ledipasvīra/sofosbuvīra pētījumi, vai ledipasvīra un sofosbuvīra kā atsevišķu vielu pētījumi, vai arī prognozētā zāļu mijiedarbība, kas var rasties, lietojot ledipasvīru/sofosbuvīru. Tabula neietver visus iespējamus variantus.

6. tabula. Harvoni mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
<i>SKĀBES SEKRĒCIJU MAZINOŠI LĪDZEKĻI</i>		
		Palielinoties pH, samazinās ledipasvīra šķīdība. Paredzams, ka zāles, kas palielina kuņģa pH, samazinās ledipasvīra koncentrāciju.
<i>Antacīdi</i>		
Piem., alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (palielina kuņģa pH)	Starp antacīda un Harvoni lietošanu ieteicams ievērot 4 stundu pārtraukumu.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
<i>H₂ receptoru antagonisti</i>		
Famotidīns (40 mg vienreizēja deva)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^c / sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^{c, d} Famotidīns lietots vienlaicīgi ar Harvoni ^d Cimetidīns ^e Nizatidīns ^e Ranitidīns ^e	Ledipasvīrs ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvīrs ↑ 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) (palielina kuņģa pH)	H ₂ receptoru antagonistus var lietot vienlaicīgi vai dažādos laikos ar Harvoni devā, kas nav lielāka par devu, kas atbilst 40 mg famotidīna divas reizes dienā.
Famotidīns (40 mg vienreizēja deva)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^c / sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^{c, d} Famotidīns lietots 12 stundas pirms Harvoni ^d	Ledipasvīrs ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvīrs ↔ 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) (palielina kuņģa pH)	
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
Omeprazols (20 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^c / sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^c Omeprazols lietots vienlaicīgi ar Harvoni Lansoprazols ^e Rabeprazols ^e Pantoprazols ^e Esomeprazols ^e	Ledipasvīrs ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvīrs ↔ 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) (palielina kuņģa pH)	Protonu sūkņa inhibitora devas, kas atbilst 20 mg omeprazola, var lietot vienlaicīgi ar Harvoni. Protonu sūkņa inhibitorus nedrīkst lietot pirms Harvoni.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Amiodarons	Ietekme uz amiodarona, sofosbuvīra un ledipasvīra koncentrāciju nav zināma	Amiodarona lietošana vienlaicīgi ar sofosbuvīru saturošu shēmu var izraisīt nopietnu simptomātisku bradikardiju. Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar Harvoni, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Digoksīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ digoksīns ↔ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inhibē P-gp)	Harvoni lietošana vienlaicīgi ar digoksīnu var palielināt digoksīna koncentrāciju. Lietojot vienlaicīgi ar Harvoni, jāievēro piesardzība un ieteicama digoksīna terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāna eteksilāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ dabigatrāns ↔ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inhibē P-gp)	Lietojot dabigatrāna eteksilātu vienlaicīgi ar Harvoni, ieteicama klīniskā uzraudzība, lai atklātu asiņošanas vai anēmijas pazīmes. Koagulācijas testa veikšana palīdz identificēt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku pastiprinātas dabigatrāna iedarbības dēļ.
K vitamīna antagonisti	Mijiedarbība nav pētīta.	Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar Harvoni.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar un fenitoīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs <i>Konstatēts:</i> sofosbuvīrs ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NP) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar karbamazepīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Harvoni lietošana vienlaicīgi ar okskarbazepīnu samazina ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Harvoni terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)..

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns (600 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^d	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> Rifampicīns ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Konstatēts:</i> Ledipasvīrs ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifampicīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifampicīns (600 mg reizi dienā)/ sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^d	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> Rifampicīns ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs ↓ 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) (inducē P-gp)	
Rifabutīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs <i>Konstatēts:</i> sofosbuvīrs ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NP) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NP) (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifabutīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Harvoni lietošana vienlaicīgi ar rifapentīnu samazina ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Harvoni terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms (2,5 mg vienreizēja deva)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) Ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)	<i>Konstatēts:</i> Midazolāms ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (inhibē CYP3A) Midazolāms ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (inducē CYP3A) <i>Paredzams:</i> ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Nav nepieciešama Harvoni vai midazolāma devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
Efavirens/ emtricitabīns/ tenofovīra disoproksila fumarāts (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Efavirens ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabīns ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovīrs ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvīrs ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nav nepieciešama Harvoni vai efavirensa/ emtricitabīna/ tenofovīra disoproksila fumarāta devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Emtricitabīns/ rilpivirīns/ tenofovīra disoproksila fumarāts (200 mg/ 25 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Emtricitabīns ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirīns ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovīrs ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvīrs ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nav nepieciešama Harvoni vai emtricitabīna/ rilpivirīna/ tenofovīra disoproksila fumarāta devas pielāgošana.
Abakavīrs/ lamivudīns (600 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Abakavīrs ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudīns ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvīrs ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nav nepieciešama Harvoni vai abakavīra/ lamivudīna devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLĪ: HIV PROTEĀZES INHIBITORI		
Ar ritonavīru papildināts atazanavīrs (300 mg/ 100 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Atazanavīrs ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvīrs ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nav nepieciešama Harvoni vai atazanavīra (papildināta ar ritonavīru) devas pielāgošana. Informāciju par tenofovīra/emtricitabīna + atazanavīra/ritonavīra kombināciju skatīt tālāk.
Ar ritonavīru papildināts atazanavīrs (300 mg/ 100 mg reizi dienā) + emtricitabīns/ tenofovīra disopoksila fumarāts (200 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Atazanavīrs ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavīrs ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabīns ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovīrs ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvīrs ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nozīmējot ar tenofovīra disopoksila fumarātu, ko lieto kopā ar atazanavīru/ritonavīru, Harvoni palielina tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra disopoksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav pierādīts. Kombinācija jālieto piesardzīgi, veicot biežu nieru funkcijas uzraudzību, ja nav pieejamas citas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Paaugstinās arī atazanavīra koncentrācija, radot bilirubīna līmeņa pieauguma/dzeltes risku. Ja ribavirīnu izmanto CHV ārstēšanas ietvaros, šis rīks ir vēl lielāks.
Lietots vienlaicīgi ^f		

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs (800 mg/ 100 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^d	Darunavīrs ↔ C _{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvīrs ↑ C _{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Nav nepieciešama Harvoni vai darunavīra (papildināta ar ritonavīru) devas pielāgošana. Informāciju par tenofovīra/emtricitabīna + darunavīra/ritonavīra kombināciju skatīt tālāk.
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs (800 mg/ 100 mg reizi dienā)/ sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)	Darunavīrs ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvīrs ↑ 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)	
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs (800 mg/ 100 mg reizi dienā) + emtricitabīns/ tenofovīra disopoksila fumarāts (200 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d} Lietots vienlaicīgi ^f	Darunavīrs ↔ C _{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavīrs ↔ C _{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabīns ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovīrs ↑ C _{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvīrs ↔ C _{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvīrs ↓ 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)	Nozīmējot ar darunavīru/ritonavīru, ko lieto kopā ar tenofovīra disopoksila fumarātu, Harvoni palielina tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra disopoksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav pierādīts. Kombinācija jālieto piesardzīgi, veicot biežu nieru funkcijas uzraudzību, ja nav pieejamas citas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Ar ritonavīru papildināts lopinavīrs + emtricitabīns/ tenofovīra disopoksila fumarāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ lopinavīrs ↑ ritonavīrs ↔ emtricitabīns ↑ tenofovīrs ↑ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Nozīmējot ar lopinavīru/ritonavīru, ko lieto kopā ar tenofovīra disopoksila fumarātu, paredzams, ka Harvoni palielinās tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra disopoksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav pierādīts. Kombinācija jālieto piesardzīgi, veicot biežu nieru funkcijas uzraudzību, ja nav pieejamas citas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ar ritonavīru papildināts tipranavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Harvoni lietošana vienlaicīgi ar tipranavīru (papildināta ar ritonavīru) samazina ledipasvīra koncentrāciju, samazinot Harvoni terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLI: INTEGRĀZES INHIBITORI		
Raltegravīrs (400 mg divas reizes dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^d	Raltegravīrs ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvīrs ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Nav nepieciešama Harvoni vai raltegravīra devas pielāgošana.
Raltegravīrs (400 mg divas reizes dienā)/ sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^d	Raltegravīrs ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvīrs ↔ 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)	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Elvitegravīrs/ kobicistats/ emtricitabīns/ tenofovīra disopoksila fumarāts (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^c	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ emtricitabīns ↑ tenofovīrs <i>Konstatēts:</i> Elvitegravīrs ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistats ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvīrs ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvīrs ↑ 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)	Nozīmējot ar elvitegravīru/ kobicistatu/ emtricitabīnu/tenofovīra disopoksila fumarātu, paredzams, ka Harvoni palielinās tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra disopoksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav pierādīts. Kombinācija jālieto piesardzīgi, veicot biežu nieru funkcijas uzraudzību, ja nav pieejamas citas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Dolutegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ dolutegravīrs ↔ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Nav nepieciešama devas pielāgošana.
ĀRSTNIECĪBAS AUGUS SATUROŠI UZTURA BAGĀTINĀTĀJI		
Asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>) preparāti	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Harvoni kontrindicēts lietošanai kopā ar asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Rosuvastatīns ^g	↑ rosuvasatīns (inhibē zāļu transportvielas OATP un BCRP)	Vienlaicīga Harvoni lietošana ar rosuvasatīnu var būtiski palielināt rosuvasatīna koncentrāciju (vairākkārtīga AUC palielināšanās), kas saistīta ar palielinātu miopātiju, tai skaitā rabdomiolīzes, risku. Vienlaicīga Harvoni lietošana ar rosuvasatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pravastatīns ^g	↑ pravastatīns	Vienlaicīga Harvoni lietošana ar pravastatīnu var būtiski palielināt pravastatīna koncentrāciju, kas saistīta ar palielinātu miopātiju risku. Šiem pacienti ieteicama klīnisko un bioķīmisko rādītāju kontrole, un var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Citi statīni	<i>Paredzams:</i> ↑ statīni	Nevar izslēgt mijiedarbību ar citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Vienlaicīgi lietojot ar Harvoni, jāapsver statīnu devas samazināšana un rūpīgi jāuzrauga statīnu nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ ledipasvīrs	Nav nepieciešama Harvoni vai metadona devas pielāgošana.
Metadons (uzturošā metadona terapija [no 30 līdz 130 mg/dienā])/sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^d	R-metadons ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadons ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvīrs ↓ 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)	
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns ^g	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ ledipasvīrs ↔ ciklosporīns	Vienlaicīgas lietošanas sākumā Harvoni vai ciklosporīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc tam ir nepieciešama rūpīga ciklosporīna līmeņa novērošana un iespējamā devas pielāgošana.
Ciklosporīns (600 mg vienreizēja deva)/sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^h	Ciklosporīns ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvīrs ↑ 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)	
Takrolims	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ ledipasvīrs	Vienlaicīgas lietošanas sākumā Harvoni vai takrolima devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc tam ir nepieciešama rūpīga takrolima līmeņa novērošana un iespējamā devas pielāgošana.
Takrolims (5 mg vienreizēja deva)/sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^h	Takrolīms ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvīrs ↓ 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)	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
IEKŠKĪGI LIETOJAMI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts/ etinilestradiols (norgestimāts 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiols 0,025 mg)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^d	Norelgestromīns ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrels ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilestradiols ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Nav nepieciešama iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu devas pielāgošana.
Norgestimāts/ etinilestradiols (norgestimāts 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiols 0,025 mg)/ sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^d	Norelgestromīns ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrels ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilestradiols ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

- a Vienlaicīgi ar vienām pētījuma zālēm vai pētījuma zāļu kombināciju lietoto zāļu farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība (90% TI). Nav ietekmes = 1,00.
- b Visi mijiedarbības pētījumi veikti veselīgiem brīvprātīgajiem.
- c Lietots kā Harvoni.
- d Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību 70-143% robežās.
- e Šīs zāles pieder zāļu grupai, kurai paredzama līdzīga mijiedarbība.
- f Līdzīgi rezultāti tika iegūti, lietojot atazanavīru/ritonavīru + emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu vai darunavīru/ritonavīru + emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu un Harvoni secīgi (ar 12 stundu intervālu).
- g Šis pētījums tika veikts, lietojot vēl divas tiešas darbības pretvīrusu zāles.
- h Bioekvivalence/ekvivalences robeža 80-125%.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lietojot Harvoni kombinācijā ar ribavīrīnu, pacientēm un vīriešu kārtas pacientu partnerēm ārkārtīgi rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Visām dzīvnieku sugām saskarsmē ar ribavīrīnu novērota būtiska teratogēna un/vai embriocīda iedarbība. Sievietēm reproduktīvā vecumā vai to vīriešu kārtas partneriem ārstēšanas periodā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, kā norādīts ribavīrīna zāļu aprakstā. Papildu informāciju skatīt ribavīrīna zāļu aprakstā.

Grūtniecība

Dati par ledipasvīra, sofosbuvīra vai Harvoni lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Lietojot ledipasvīru vai sofosbuvīru, žurkām un trušiem netika konstatēta būtiska ietekme uz augļa attīstību. Tomēr nav bijis iespējams pilnībā paredzēt sofosbuvīra iedarbības robežas žurkām salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Harvoni lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ledipasvīrs vai sofosbuvīrs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem liecina par ledipasvīra un sofosbuvīra metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc Harvoni nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par Harvoni ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ledipasvīra vai sofosbuvīra kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

Ja ribavirīns tiek lietots vienlaicīgi ar Harvoni, jāņem vērā kontrindikācijas par ribavirīna lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā (skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Harvoni (lietots ar vai bez ribavirīna) neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, pacienti ir jābrīdina, ka, salīdzinot ar placebo, pacientiem, kurus ārstēja ar ledipasvīru/sofosbuvīru, biežāk novēroja nespēku.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums pieaugušajiem

Harvoni drošuma izvērtējuma pamatā galvenokārt ir datu apkopojums no nekontrolētiem 3. fāzes klīniskiem pētījumiem, kuros piedalījās 1952 pacienti, kuri saņēma Harvoni 8, 12 vai 24 nedēļas (tai skaitā 872 pacienti, kas saņēma Harvoni kombinācijā ar ribavirīnu).

Nevēlamo notikumu dēļ terapija tika pilnībā pārtraukta 0%, < 1% un 1% pacientiem ledipasvīra/sofosbuvīra grupās, kas zāles lietoja attiecīgi 8, 12 un 24 nedēļas, un < 1%, 0% un 2% pacientiem ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavirīna kombinācijas grupās, kas zāles lietoja attiecīgi 8, 12 un 24 nedēļas.

Klīniskajos pētījumos nespēku un galvassāpes biežāk novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar ledipasvīru/sofosbuvīru, salīdzinot ar placebo. Lietojot ledipasvīru/sofosbuvīru kopā ar ribavirīnu, visbiežāk sastopamās ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavirīna kombinācijas nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam ribavirīna drošuma profilam, un netika novērots sagaidāmo nevēlamo blakusparādību biežuma vai smaguma pieaugums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk norādītas nevēlamās blakusparādības, lietojot Harvoni (7. tabula). Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

7. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot Harvoni

Biezums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	galvassāpes
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	izsitumi
Nav zināms	angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi</i>	
Ļoti bieži	nespēks

Pieaugušie ar dekompensētu cirozi un/vai kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija

Divos atklāta tipa pētījumos (SOLAR-1 un SOLAR-2) tika novērtēts ledipasvīra/sofosbuvīra ar ribavīrīnu 12 vai 24 nedēļu lietošanas drošuma profils pieaugušajiem ar dekompensētu aknu slimību un/vai pacientiem, kuriem tika veikta aknu transplantācija. Netika atklātas jaunas nevēlamās blakusparādības pacientiem ar dekompensētu aknu cirozi un/vai pacientiem, kuriem tika veikta aknu transplantācija un kas saņēma ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavīrīnu. Lai gan šajā pētījumā nevēlamie notikumi, tostarp nopietni nevēlamie notikumi, radās biežāk, salīdzinot ar pētījumiem, no kuriem izslēdza pacientus ar dekompensētu aknu slimību un/vai pacientus, kuriem veikta aknu transplantācija, novērotie nevēlamie notikumi atbilda paredzētajām klīniskajām komplikācijām progresējošas aknu slimības un/vai transplantācijas gadījumā vai atbilda zināmajam ribavīrīna drošuma profilam (papildu informāciju par šo pētījumu skatīt 5.1. apakšpunktā).

39% un 13% pacientu, kuri tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavīrīnu, ārstēšanas laikā tika novērota hemoglobīna pazemināšanās attiecīgi līdz $< 10 \text{ g/dl}$ un $< 8,5 \text{ g/dl}$. 15% pacientu pārtrauca ribavīrīna lietošanu.

7% aknu transplantāta saņēmējiem tika pielāgotas imūnsupresīvo vielu devas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ledipasvīru/sofosbuvīru pētīja atklātā pētījumā (pētījums 0154), 12 nedēļas lietojot 18 pacientiem ar 1. genotipa CVH un smagiem nieru darbības traucējumiem. Veicot šīs ierobežotās klīniskā drošuma datu kopas analīzi, nevēlamo notikumu skaits nebija būtiski lielāks par rādītājiem, kas sagaidāmi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Harvoni drošums ir vērtēts 12 nedēļu nekontrolētā pētījumā 95 pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze (pētījums 4063). Šajos apstākļos sofosbuvīra metabolīta GS-331007 iedarbība palielinājās 20 reizes, pārsniedzot līmeni, pie kura preklīniskajos pētījumos tika konstatētas nevēlamās blakusparādības. Veicot šīs ierobežotās klīniskā drošuma datu kopas analīzi, nevēlamo notikumu un nāves gadījumu skaits būtiski neatšķīrās no rādītājiem, kas sagaidāmi TNS pacientiem.

Pediātriskā populācija

Harvoni drošums un efektivitāte, lietojot pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem, balstās uz datiem, kas iegūti 2. fāzes atklātā klīniskajā pētījumā (pētījums 1116), kurā piedalījās 226 pacienti, kuri 12 vai 24 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru vai 24 nedēļas ar ledipasvīru/sofosbuvīru plus ribavīrīnu. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda tām, kas klīniskajos pētījumos tika novērotas, lietojot ledipasvīru/sofosbuvīru pieaugušajiem (skatīt 7. tabulu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

Ja Harvoni lieto ar amiodaronu un/vai citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem.

Ādas bojājumi

Biežums nav zināms: Stīvensa–Džonsona sindroms

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Lielākās dokumentētās ledipasvīra un sofosbuvīra devas bija attiecīgi 120 mg divas reizes dienā 10 dienas un vienreizēja 1200 mg deva. Lietojot šādas devas, pētījumos veseliem brīvprātīgajiem nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi, un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga pacientiem placebo grupās. Lielāku devu iedarbība nav zināma.

Nav pieejami specifiski antidoti lietošanai Harvoni pārdozēšanas gadījumā. Pēc pārdozēšanas pacientu nepieciešams novērot, lai izvērtētu iespējamo toksicitāti. Ārstēšana Harvoni pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, ieskaitot vitālo pazīmju un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Veicot hemodialīzi, ledipasvīrs, visticamāk, netiks būtiski izvadīts, jo ledipasvīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām. Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi, ar izvades koeficientu 53%, izvadīt no organisma galveno sofosbuvīra cirkulējošo metabolītu GS-331007.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešas darbības pretvīrusu līdzeklis, ATĶ kods: J05AP51

Darbības mehānisms

Ledipasvīrs ir CHV inhibitors, kas iedarbojas uz CHV NS5A proteīnu, kuram ir būtiska loma gan RNS replikācijā, gan CHV virionu veidošanā. Šobrīd nav iespējams bioķīmiski apstiprināt ledipasvīra radīto NS5A inhibīciju, jo NS5A nepiemīt enzīma funkcijas. *In vitro* rezistences atlasē un krusteniskās rezistences pētījumos konstatēts, ka ledipasvīra darbības veids ir iedarbība uz NS5A.

Sofosbuvīrs inhibē CHV NS5B RNS-atkarīgo RNS polimerāzi, kurai ir būtiska loma vīrusa replikācijā, un iedarbojas uz visiem genotipiem. Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas intracelulāri metabolizējas par farmakoloģiski aktīvu uridīna analoga trifosfātu (GS-461203), kas, savukārt, ar NS5B polimerāzes palīdzību var iekļauties CHV RNS un kļūt par ķēdes terminatoru. GS-461203 (sofosbuvīra aktīvais metabolīts) neinhibē ne cilvēka DNS un RNS polimerāzes, ne mitohondriju RNS polimerāzi.

Pretvīrusu aktivitāte

Ledipasvīra un sofosbuvīra EC₅₀ vērtības pret pilna garuma vai himēriskiem replikoniem, kas kodēja NS5A un NS5B secības klīniskajos izolātos, ir norādītas 8. tabulā. Cilvēka seruma klātbūtne 40% koncentrācijā neietekmēja sofosbuvīra anti-CHV aktivitāti, bet 12 reizes samazināja ledipasvīra anti-CHV aktivitāti pret 1.a genotipa CHV replikoniem.

8. tabula. Ledipasvīra un sofosbuvīra aktivitāte pret himēriskiem replikoniem

Replikona genotipi	Ledipasvīra aktivitāte (EC ₅₀ , nM)		Sofosbuvīra aktivitāte (EC ₅₀ , nM)	
	Stabili replikoni	NS5A pagaidu replikoni Mediāna (intervāls) ^a	Stabili replikoni	NS5B pagaidu replikoni Mediāna (intervāls) ^a
1.a genotips	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
1.b genotips	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
2.a genotips	21-249	-	50	29 (14-81)
2.b genotips	16-530 ^b	-	15 ^b	-
3.a genotips	168	-	50	81 (24-181)
4.a genotips	0,39	-	40	-
4.d genotips	0,60	-	-	-
5.a genotips	0,15 ^b	-	15 ^b	-
6.a genotips	1,1 ^b	-	14 ^b	-
6.e genotips	264 ^b	-	-	-

a Pagaidu replikoni, kas pārnēsā NS5A vai NS5B no pacientu izolātiem.

b Lai pārbaudītu ledipasvīru, tika izmantoti himēriski replikoni, kas pārnēsā 2.b, 5.a, 6.a un 6.e genotipa NS5A gēnus, bet lai pārbaudītu sofosbuvīru tika izmantoti himēriski replikoni, kas pārnēsā 2.b, 5.a vai 6.a genotipa NS5B gēnus.

Rezistence

Šūnu kultūrā

Šūnu kultūrā tika izdalīti 1.a un 1.b genotipa CHV replikoni ar samazinātu jutību pret ledipasvīru. Samazināta jutība pret ledipasvīru tika saistīta ar primāro NS5A substitūciju Y93H gan 1.a, gan 1.b genotipā. Turklāt 1.a genotipa replikonos izveidojās Q30E substitūcija. Tēmēta NS5A RSV mutaģenēze parādīja, ka substitūcijas, kas izraisa izmaiņas > 100 un ≤ 1000 reizes attiecībā uz jutību pret ledipasvīru, ir Q30H/R, L31I/M/V, P32L un Y93T 1.a genotipā un P58D un Y93S 1.b genotipā; un substitūcijas, kas izraisa izmaiņas > 1 000 reizes, ir M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S 1.a genotipā un A92K un Y93H 1.b genotipā.

Šūnu kultūrā tika izdalīti daudzu genotipu, tai skaitā 1.b, 2.a, 2.b, 3.a, 4.a, 5.a un 6.a, CHV replikoni ar samazinātu jutību pret sofosbuvīru. Visos izmeklētajos replikonu genotipos samazināta jutība pret sofosbuvīru tika saistīta ar primāro NS5B S282T substitūciju. Tēmēta S282T substitūcijas mutaģenēze 8 genotipu replikonos izraisīja 2 līdz 18 kārtēju jutības samazināšanos pret sofosbuvīru un samazināja vīrusu replikācijas kapacitāti par 89% līdz 99% salīdzinājumā ar atbilstošo savvaļas tipu.

Klīniskajos pētījumos – pieaugušie ar 1. genotipu

Veicot apkopoto datu analīzi pacientiem, kuri 3. fāzes pētījumos saņēma ledipasvīru/sofosbuvīru (ION-3, ION-1 un ION-2), 37 pacienti (29 ar 1.a genotipu un 8 ar 1.b genotipu) atbilda rezistences analīzes kritērijiem – viroloģiskai neveiksmei vai agrīnai pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanai un CHV RNS > 1000 SV/ml. NS5A un NS5B padziļinātas sekvenčēšanas dati (testa robežsliekšnis 1%) pēc sākotnējā stāvokļa bija pieejami attiecīgi 37/37 un 36/37 pacientiem.

29/37 pacientiem (22/29 1.a genotipa un 7/8 1.b genotipa), kuri nerasniedza noturīgu viroloģiskās atbildes reakciju (NVAR), izolātos pēc sākotnējā stāvokļa tika konstatēti ar NS5A rezistenci saistīti varianti (RSV). No 29 pacientiem ar 1.a genotipu, kuri kvalificējās rezistences pārbaudei, 22/29 (76%) pacientiem ārstēšanas neveiksmes gadījumā konstatēja vienu vai vairākus NS5A RSV K24, M28, Q30, L31, S38 un Y93 pozīcijā, bet pārējiem 7/29 pacientiem ārstēšanas neveiksmes gadījumā NS5A RSV nekonstatēja. Visbiežāk konstatēja Q30R, Y93H un L31M variantu. No 8 pacientiem ar 1.b genotipu, kuri kvalificējās rezistences pārbaudei, 7/8 (88%) pacientiem ārstēšanas neveiksmes gadījumā konstatēja vienu vai vairākus NS5A RSV L31 un Y93 pozīcijā, bet 1/8 pacientiem ārstēšanas neveiksmes gadījumā NS5A RSV nekonstatēja. Visbiežāk konstatēja Y93H variantu. No 8 pacientiem, kuriem ārstēšanas neveiksmes gadījumā nekonstatēja NS5A RSV, 7 pacienti saņēma 8 nedēļu ārstēšanu (n = 3 ar ledipasvīru/sofosbuvīru; n = 4 ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrinu) un 1 pacients 12 nedēļas saņēma ledipasvīru/sofosbuvīru. Veicot fenotipa analīzi izolātiem pēc sākotnējā stāvokļa, kas iegūti pacientiem, kuriem ārstēšanas neveiksmes gadījumā konstatēts NS5A RSV, tika

atklāta no 20 līdz vismaz > 243 reizēm (lielākā testētā deva) samazināta jutība pret ledipasvīru. Tēmēta Y93H substitūcijas mutaģenēze 1.a un 1.b genotipā un Q30R un L31M substitūcijas mutācija 1.a genotipā izraisīja izteiktu jutības samazināšanos pret ledipasvīru (EC_{50} izmaiņas intervālā no 544 līdz 1 677 reizēm).

Starp pacientiem pēc transplantācijas ar kompensētu aknu slimību vai pacientiem ar dekompensētu aknu slimību pirms vai pēc transplantācijas (pētījumi SOLAR-1 un SOLAR-2) recidīvs bija saistīts ar vienu vai vairāku šādu NS5A RSV noteikšanu: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D un Y93H/C 12 no 14 pacientiem ar 1a genotipu, un L31M, Y93H/N 6 no 6 pacientiem ar 1b genotipu.

NS5B substitūcija ar E237G tika noteikta 3 pacientiem (1 ar genotipu 1b un 2 ar genotipu 1a) 3. fāzes pētījumos (ION-3, ION-1 un ION-2) un 3 pacientiem ar 1a genotipa infekciju pētījumos SOLAR-1 un SOLAR-2 recidīva laikā. Substitūcija ar E237G uzrādīja 1,3 reizes lielu samazinājumu uzņēmībai pret sofosbuvīru 1a genotipa replikona testā. Šīs substitūcijas klīniskais nozīmīgums šobrīd nav zināms.

3. fāzes pētījumos viroloģiskas neveiksmes gadījumā nevienam izolātam netika atrasta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcijas mutācija NS5B. Tomēr 2. fāzes pētījumā (LONESTAR) vienam pacientam ārstēšanas neveiksmes gadījumā pēc 8 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru tika atklāta NS5B S282T substitūcija kombinācijā ar NS5A substitūciju L31M, Y93H un Q30L. Šis pacients vēlāk 24 nedēļas tika atkārtoti ārstēts ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavirīnu un pēc atkārtotas ārstēšanas sasniedza NVAR.

SIRIUS pētījumā (skatīt „Klīniskā efektivitāte un drošums” zemāk) 5 pacientiem ar 1. genotipa infekciju izveidojās recidīvs pēc ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar vai bez ribavirīna. Recidīvā tika novērots NS5A RSV 5/5 pacientiem (1.a genotipam: Q30R/H + L31M/V [n = 1] un Q30R [n = 1]; 1.b genotipam: Y93H [n = 3]).

Klīniskajos pētījumos – pieaugušie ar 2., 3., 4., 5. un 6. genotipu

NS5A RSV: klīniskajā pētījumā nevienam pacientam, kas inficēts ar 2. genotipu, neizveidojās recidīvs, tāpēc nav datu par NS5A RSV neveiksmes gadījumā.

Pacientiem, kas inficēti ar 3. genotipu un kuriem ir viroloģiskas neveiksmes gadījums, NS5A RSV attīstību (ieskaitot sākotnējā stāvoklī esošo RSV pārsvaru) parasti neveiksmes laikā neatklāja (n = 17).

No pacientiem ar 4., 5. un 6. genotipa infekciju novērtēts tikai neliels skaits pacientu (kopā 5 pacienti ar neveiksmi). 1 pacientam (4. genotips) CHV izveidojās NS5A substitūcija Y93C, kamēr visiem pacientiem NS5A RSV, ko novēroja sākotnējā stāvoklī, novēroja arī neveiksmes brīdī. Pētījumā SOLAR-2 viens pacients ar 4d genotipu uzrādīja NS5B substitūciju ar E237G recidīva brīdī. Šīs substitūcijas klīniskais nozīmīgums šobrīd nav zināms.

NS5B RSV: NS5B substitūcija S282T CHV izveidojās 1/17 3. genotipa neveiksmēm, un CHV 1/3, 1/1 un 1/1 attiecīgi 4., 5. un 6. genotipa neveiksmēm.

Sākotnējā stāvoklī konstatēto ar CHV rezistenci asociēto variantu ietekme uz ārstēšanas iznākumu

Pieaugušie ar 1. genotipu

Lai noteiktu saistību starp sākotnējā stāvokļa NS5A RSV un ārstēšanas iznākumu, tika veiktas analīzes. 3. fāzes pētījumu apkopotajā analīzē, veicot populācijas vai padziļinātās sekvenčēšanas analīzi, 16% pacientu sākotnējā stāvoklī tika konstatēti NS5A RSV neatkarīgi no apakštipa. NS5A RSV pārsvars sākotnējā stāvoklī tika konstatēts pacientiem, kuriem 3. fāzes pētījumos izveidojās recidīvs (skatīt „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Pēc 12 nedēļu ilgas ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru (bez ribavirīna) no iepriekš ārstētiem pacientiem (ION-2 pētījuma 1. grupa) 4/4 pacienti ar sākotnējā stāvokļa NS5A RSV un ledipasvīra jutības izmaiņām ≤ 100 reizes sasniedza NVAR. Tajā pašā ārstēšanas grupā pacientiem ar sākotnējā stāvokļa NS5A RSV un izmaiņām > 100 reizes, recidīvu novēroja 4/13 (31%) pacientiem, salīdzinot ar 3/95 (3%) pacientiem bez sākotnējā stāvokļa RSV vai RSV izmaiņām ≤ 100 reizes.

Pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavīrīnu no iepriekš ārstētiem pacientiem ar kompensētu cirozi (SIRIUS, n = 77) 8/8 pacienti ar sākotnējo stāvokli NS5A RSV, kas izraisa > 100 reizes samazinātu jutību pret ledipasvīru, sasniedza NVAR12.

Starp pacientiem pēc transplantācijas ar kompensētu aknu slimību (pētījumi SOLAR-1 un SOLAR-2) nevienam no pacientiem ar sākotnējā stāvokļa NS5A RSV (n = 23) pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu nenovēroja recidīvu. Starp pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (pirms un pēc transplantācijas), 4 no 16 (25%) pacientiem ar NS5A RSV, kas izraisa > 100 reižu lielāku rezistenci, bija recidīvs pēc 12 nedēļu ilgās ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu, salīdzinot ar 7 no 120 (6%) pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī nebija NS5A RSV vai RSV, kas izraisa izmaiņas ≤ 100 reizes.

Pacientiem atklātajā NS5A RSV grupā, kuriem konstatēja izmaiņas > 100 reizēm, ietilpa šādas substitūcijas 1.a genotipā (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) vai 1.b genotipā (Y93H). Šāda sākotnējā stāvokļa NS5A RSV proporcija, ko konstatēja ar padziļinātās sekvenčēšanas analīzi, variēja no ļoti zemas (testa robežsliekšnis = 1%) līdz augstai (galvenā plazmas populācijas daļa).

Veicot populācijas vai padziļinātās sekvenčēšanas analīzi, 3. fāzes pētījumos nevienam pacientam sākotnējā stāvokļa NS5B sekvenčē netika atklāta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcija. NVAR sasniedza visi 24 pacienti (n = 20 ar L159F+C316N; n = 1 ar L159F un n = 3 ar N142T), kuriem sākotnējā stāvoklī tika atklāti varianti, kas saistīti ar rezistenci pret NS5B nukleozīdu inhibitoriem.

Pieaugušie ar 2., 3., 4., 5. un 6. genotipu

Ierobežota pētījumu skaita dēļ sākotnējā stāvokļa NS5A RSV ietekme uz ārstēšanas iznākumu pacientiem ar HCH 2., 3., 4., 5. un 6. genotipu nav pilnībā izvērtēta. Lielas atšķirības dēļ sākotnējā stāvokļa NS5A RSV esamības vai neesamības iznākumos nenovēroja.

Pediatrijas pacienti

NS5A un/vai NS5B RSV klātbūtne pirms terapijas neietekmēja ārstēšanas iznākumu, jo visi pacienti ar pirms terapijas RSV sasniedza NVAR12 un NVAR24. Vienam 8 gadus vecam pacientam, kas bija inficēts ar 1.a genotipa CHV un nesasniedza NVAR12, nebija NS5A vai NS5B nukleozīdus inhibējoši RSV sākotnējā stāvoklī un radās NS5A RSV Y93H, iestājoties recidīvam.

Krusteniskā rezistence

Ledipasvīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret S282T substitūciju NS5A, kas saistīta ar rezistenci pret sofosbuvīru, bet ar rezistenci pret ledipasvīru asociētās substitūcijas NS5A bija pilnībā jutīgas pret sofosbuvīru. Gan sofosbuvīrs, gan ledipasvīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem ar atšķirīgu darbības mehānismu, piemēram, NS5B nenuklozīdu inhibitoriem un NS3 proteāžu inhibitoriem. NS5A substitūcijas ar rezistenci pret ledipasvīru var samazināt citu NS5A inhibitoru pretvīrusu aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ledipasvīra [LDV]/sofosbuvīra [SOF] efektivitāte tika novērtēta trīs atklāta tipa 3. fāzes pētījumos, kuros kopumā pieejami dati par 1950 pacientiem ar HCH 1. genotipu. Vienā no trijiem 3. fāzes pētījumiem piedalījās iepriekš neārstēti pacienti bez cirozes (ION-3), otrā – iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi un bez cirozes (ION-1), bet trešajā – pacienti ar cirozi un bez cirozes, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar interferona shēmām, tai skaitā shēmām, kas satur CHV proteāzes inhibitoru (ION-2). Pacientiem, kuri piedalījās šajos pētījumos, bija kompensēta aknu slimība. Visos trijos 3. fāzes pētījumos tika novērtēta ledipasvīra/sofosbuvīra ar vai bez ribavīrina efektivitāte.

Ārstēšanas ilgums visos pētījumos bija iepriekš noteikts. Klīnisko pētījumu laikā CHV RNS līmeni serumā mērija ar *COBAS TaqMan* CHV testu (2.0 versija), paredzētu lietošanai ar *High Pure System*.

Testa zemākais nosakāmais līmenis (*lower limit of quantification* – LLOQ) bija 25 SV/ml. Primārais mērķa kritērijs CHV ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanā bija NVAR, kas tika definēta kā CHV RNS līmenis, kas mazāks par LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Iepriekš neārstēti pieaugušie bez cirozes – ION-3 (pētījums 0108) – 1. genotips

ION-3 izvērtēja 8 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar vai bez ribavīrīna un 12 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru iepriekš neārstētiem pacientiem bez cirozes un HCH 1. genotipu. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1:1 vienā no trīs ārstēšanas grupām un stratificēja pēc CHV genotipa (1.a pret 1.b).

9. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji ION-3 pētījumā

Pacientu raksturojums	LDV/SOF 8 nedēļas (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 nedēļas (n = 216)	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 216)	KOPĀ (n = 647)
Vecums (gadi): mediāna (intervāls)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Vīriešu dzimums	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Rase:				
melnādaino/afroamerikāņu	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
balto	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
1.a genotips	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
IL28CC genotips	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas, veicot konvertāciju no FibroTest rezultātiem^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)
Nav interpretējams	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. Vienam pacientam LDV/SOF 8 nedēļu ārstēšanas grupā nebija apstiprināts 1. genotipa apakštips.

b. Pieejamie FibroTest rezultāti tika konvertēti punktu skaitā pēc Metavira klasifikācijas, izmantojot šādu konversiju: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

10. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija ION-3 pētījumā

	LDV/SOF 8 nedēļas (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 nedēļas (n = 216)	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 216)
NVAR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>			
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/215	0/216	0/216
Recidīvs ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Cits ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotips</i>			
1.a genotips	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
1.b genotips	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

8 nedēļu ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru bez ribavīrīna bija līdzvērtīga 8 nedēļu ārstēšanai ar ledipasvīru/sofosbuvīru un ribavīrīnu (ārstēšanas atšķirība 0,9%; 95% ticamības intervāls: no -3,9% līdz 5,7%) un 12 nedēļu ārstēšanai ar ledipasvīru/sofosbuvīru (ārstēšanas atšķirība -2,3%; 97,5% ticamības intervāls: no -7,2% līdz 3,6%). No pacientiem, kuriem sākotnējā stāvokļa CHV RNS bija < 6 miljoni SV/ml, NVAR sasniedza 97% (119/123) 8 nedēļu ārstēšanas grupā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un 96% (126/131) 12 nedēļu ārstēšanas grupā ar ledipasvīru/sofosbuvīru.

11. tabula. Recidīvu biežums atbilstoši sākotnējā stāvokļa rādītājiem ION-3 pētījumā, grupa ar viruļģisko neveiksmi*

	LDV/SOF 8 nedēļas (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 nedēļas (n = 210)	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 211)
<i>Dzimums</i>			
Vīrieši	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Sievietes	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 genotips</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Bez CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Sākotnējā stāvokļa CHV RNS^a</i>			
CHV RNS < 6 miljoni SV/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
CHV RNS ≥ 6 miljoni SV/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Izslēgti pacienti, kuriem pārtraukts novērošanas periods vai kuri atsaucā piekrišanu.

a CHV RNS vērtības tika noteiktas, izmantojot Roche TaqMan analīzi; pacienta CHV RNS dažādās vizītēs var atšķirties.

Iepriekš neārstēti pieaugušie ar cirozi vai bez cirozes – ION-1 (pētījums 0102) – 1. genotips
ION-1 bija randomizēts, atklāta tipa pētījums, kas izvērtēja 12 un 24 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar vai bez ribavīrīna 865 iepriekš neārstētiem pacientiem ar HCH 1. genotipu, tai skaitā pacientiem ar cirozi (randomizācijas attiecība 1:1:1:1). Randomizāciju stratificēja pēc cirozes esamības vai neesamības un CHV genotipa (1.a pret 1.b).

12. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji ION-1 pētījumā

Pacientu raksturojums	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 nedēļas (n = 217)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 nedēļas (n = 217)	KOPĀ (n = 865)
Vecums (gadi): mediāna (intervāls)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Vīriešu dzimums	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rase:	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
melnādaino/afroamerikāņu					
balto	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
1.a genotips ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC genotips	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas, veicot konvertāciju no FibroTest rezultātiem^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)
Nav interpretējams	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a Diviem pacientiem LDV/SOF 12 nedēļu ārstēšanas grupā, vienam pacientam LDV/SOF + RBV 12 nedēļu ārstēšanas grupā, diviem pacientiem LDV/SOF 24 nedēļu ārstēšanas grupā un diviem pacientiem LDV/SOF+RBV 24 nedēļu ārstēšanas grupā nebija apstiprināts 1. genotipa apakštips.

b Pieejamie FibroTest rezultāti tika konvertēti punktu skaitā pēc Metavira klasifikācijas, izmantojot šādu konversiju: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

13. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija ION-1 pētījumā

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 217)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 217)
NVAR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>				
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Recidīvs ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Cits ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>NVAR biežums noteiktās apakšgrupās</i>				
<i>Genotips</i>				
1.a genotips	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
1.b genotips	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Ciroze^d</i>				
Nē	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Jā	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

- a No LDV/SOF 12 nedēļu ārstēšanas grupas tika izslēgts viens pacients un no LDV/SOF+RBV 24 nedēļu ārstēšanas grupas tika izslēgts viens pacients, jo abi pacienti bija inficēti ar HCH 4. genotipu.
- b Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.
- c Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).
- d Pacienti, kuriem nebija datu par cirozes statusu, tika izslēgti no šīs apakšgrupas analīzes.

Iepriekš ārstēti pieaugušie ar cirozi vai bez cirozes – ION-2 (pētījums 0109) – 1. genotips
ION-2 bija randomizēts, atklāta tipa pētījums, kurā izvērtēja 12 un 24 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar vai bez ribavirīna (randomizācijas attiecība 1:1:1:1) ar 1. genotipa CHV inficētiem pacientiem ar cirozi vai bez cirozes, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar interferona shēmām, tai skaitā shēmām, kas satur CHV proteāzes inhibitoru. Randomizāciju stratificēja pēc cirozes esamības vai neesamības, CHV genotipa (1.a pret 1.b) un atbildes reakcijas uz iepriekšēju CHV ārstēšanu (recidīvs/uzlabojumi (*breakthrough*), salīdzinot ar nereaģēšanu uz ārstēšanu).

14. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji ION-2 pētījumā

Pacientu raksturojums	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 nedēļas (n = 111)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 nedēļas (n = 111)	KOPĀ (n = 440)
Vecums (gadi): mediāna (intervāls)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Vīriešu dzimums	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rase: melnādaino/af roamerikāņu	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
balto	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
1.a genotips	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Iepriekšēja CHV ārstēšana</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
CHV proteāzes inhibitors + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a

Pacientu raksturojums	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 nedēļas (n = 111)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 nedēļas (n = 111)	KOPĀ (n = 440)
IL28CC genotips	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas, veicot konvertāciju no FibroTest rezultātiem^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)
Nav interpretējams	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

- a Vienam pacientam LDV/SOF 24 nedēļu ārstēšanas grupā un vienam pacientam LDV/SOF+RBV 24 nedēļu ārstēšanas grupā bija iepriekšēja neveiksmīga ārstēšana ar nepegilēto interferonu saturošu shēmu.
- b Pieejamie FibroTest rezultāti tika konvertēti punktu skaitā pēc Metavira klasifikācijas, izmantojot šādu konversiju: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

15. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija ION-2 pētījumā

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 111)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 111)
NVAR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>				
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Recidīvs ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Cits ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>NVAR biežums noteiktās apakšgrupās</i>				
<i>Genotips</i>				
1.a genotips	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
1.b genotips	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Ciroze</i>				
Nē	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Jā ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Iepriekšēja CHV ārstēšana</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
CHV proteāzes inhibitors + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

- a Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.
- b Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).
- c Pacienti, kuriem nebija datu par cirozes statusu, tika izslēgti no šīs apakšgrupas analīzes.
- d Punktu skaits pēc Metavira klasifikācijas = 4 vai punktu skaits pēc Isaka (*Ishak*) klasifikācijas ≥ 5 , novērtējot aknu biopsiju, vai punktu skaits pēc FibroTest metodes > 0,75 un (APRI) > 2.

16. tabulā attēlots recidīvu biežums atsevišķās apakšgrupās, lietojot 12 nedēļu shēmas (ar vai bez ribavirīna) (skatīt arī iepriekšējo apakšpunktu „Sākotnējā stāvoklī konstatēto ar CHV rezistenci asociēto variantu ietekme uz ārstēšanas iznākumu”). Pacientiem bez cirozes recidīvi tika novēroti tikai, ja sākotnējā stāvoklī tika konstatēti NS5A RSV un tika lietota ledipasvīra/sofosbuvīra terapija bez ribavirīna. Pacientiem ar cirozi recidīvus novēroja abu shēmu lietošanas gadījumā, kā arī neatkarīgi no NS5A RSV konstatēšanas sākotnējā stāvoklī.

16. tabula. Recidīvu biežums atsevišķās apakšgrupās ION-2 pētījumā

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 111)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 111)
Uz ārstēšanu reaģējušo pacientu skaits ārstēšanas beigās	108	111	109	110
<i>Ciroze</i>				

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 111)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 111)
Nē	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Jā	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Sākotnējā stāvoklī konstatētas ar rezistenci asociētās substitūcijas mutācijas NS5A^c</i>				
Nē	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Jā	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a Visiem šiem 4 pacientiem bez cirozes, kuriem attīstījās recidīvs, sākotnējā stāvoklī tika konstatēts ar rezistenci asociētās NS5A polimorfisms.

b Pacienti, kuriem nebija datu par cirozes statusu, tika izslēgti no šīs apakšgrupas analīzes.

c Analīzē (ar padziļinātu sekvencēšanu) tika iekļauti ar rezistenci asociētie NS5A polimorfismi, kuriem izmaiņas EC₅₀ bija > 2,5 reizes (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T un Y93C/F/H/N/S CHV infekcijas 1.a genotipam un L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K un Y93C/H/N/S CHV infekcijas 1.b genotipam).

d 3/3 no šiem pacientiem bija ciroze.

e 0/4 no šiem pacientiem bija ciroze.

f Vienam pacientam, kurš ārstēšanas beigās sasniedza vīrusu slodzi < LLOQ, nebija iegūti dati par sākotnējā stāvokļa NS5A, un šis pacients tika izslēgts no analīzes.

Iepriekš ārstēti pieaugušie ar cirozi – SIRIUS – 1. genotips

SIRIUS ietvēra pacientus ar kompensētu cirozi, kam bija neveiksmīga sākotnējā ārstēšana ar pegilētu interferonu (PEG-IFN) + ribavirīnu un pēc tam neveiksmīga ārstēšana ar pegilētu interferonu + ribavirīnu + NS3/4A proteāzes inhibitora shēmām. Ciroze tika noteikta ar biopsiju, Fibroscan testu (> 12,5 kPa) vai FibroTest rezultātu > 0,75 un ASAT: trombocītu attiecības rādītāju (APRI) > 2.

Pētījumā (dubultaklā un placebo kontrolētā) tika izvērtēta 24 nedēļu ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru (ar ribavirīna placebo) pret 12 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavirīnu. Pacienti pēdējā ārstēšanas grupā saņēma placebo (ledipasvīram/sofosbuvīram un ribavirīnam) pirmajās 12 nedēļās, kam turpmākajās 12 nedēļās sekoja aktīva maskētā terapija. Pacienti tika stratificēti pēc CHV genotipa (1.a pret 1.b) un iepriekšējās atbildes reakcijas uz ārstēšanu (vai tika sasniegts CHV RNS < LLOQ).

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji tika salīdzināti starp abām ārstēšanas grupām. Mediānais vecums bija 56 gadi (intervāls: no 23 līdz 77); 74% no pacientiem bija vīrieši; 97% bija baltie; 63% bija CHV infekcijas 1.a genotips; 94% bija bez CC IL28B alēles (CT vai TT).

No 155 iekļautajiem pacientiem 1 pacients pārtrauca ārstēšanu laikā, kad saņēma placebo. No atlikušajiem 154 pacientiem NVAR12 kopumā sasniedza 149 pacienti abās ārstēšanas grupās; 96% (74/77) pacientu ledipasvīra/sofosbuvīra ar ribavirīnu 12 nedēļu grupā un 97% (75/77) pacientu ledipasvīra/sofosbuvīra 24 nedēļu grupā. Visiem 5 pacientiem, kas nesaņiedza NVAR12, izveidojās recidīvs pēc reakcijas ārstēšanas beigās (skatīt apakšpunktu „Rezistence” – „Klīniskajos pētījumos” iepriekš).

Iepriekš ārstēti pacienti, kuriem bija neveiksmīga sofosbuvīra + ribavirīna ± PEG-IFN ārstēšana

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte pacientiem, kuriem bija iepriekš neveiksmīga ārstēšana ar sofosbuvīru + ribavirīnu ± PEG-IFN, tika pamatota divos klīniskajos pētījumos. Pētījumā 1118, 44 pacienti ar 1. genotipa infekciju, ieskaitot 12 pacientus ar cirozi, kuriem bija iepriekš neveiksmīga ārstēšana ar sofosbuvīru + ribavirīnu + PEG-IFN vai ar sofosbuvīru + ribavirīnu, 12 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavirīnu; NVAR bija 100% (44/44). Pētījumā ION-4 tika iekļauti 13 pacienti ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju ar 1. genotipu, ieskaitot 1 pacientu ar cirozi, kuriem bija neveiksmīga sofosbuvīra + ribavirīna ārstēšana; pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru NVAR bija 100% (13/13).

Vienlaicīga CHV/HIV infekcija pieaugušajiem – ION-4

ION-4 bija atklāta tipa klīniskais pētījums, kurā izvērtēja drošumu un efektivitāti 12 ārstēšanas nedēļās ar ledipasvīru/sofosbuvīru bez ribavirīna pacientiem ar 1. vai 4. genotipa HCH, kuri vai nu iepriekš nebija saņēmuši CHV terapiju, vai kuri saņēmuši terapiju, un pacientiem ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju. Pacientiem, kuri bija ārstēti iepriekš, bija neveiksmīga iepriekšējā ārstēšana ar

PEG-IFN + ribavirīnu ± CHV proteāzes inhibitoru vai sofosbuvīru + ribavirīnu ± PEG-IFN. Pacienti saņēma stabilu HIV-1 pretretrovīrusu terapiju, kurā emtricitabīna/tenofovirā dizoproksila fumarāts tika ievadīts kopā ar efavirenzu, rilpivirīnu vai raltegravīru.

Mediānais vecums bija 52 gadi (intervāls: no 26 līdz 72); 82% no pacientiem bija vīrieši; 61% bija baltie; 34% bija melnādainie; 75% bija 1.a genotipa CHV infekcija; 2% bija 4. genotipa infekcija; 76% bija bez CC IL28B alēles (CT vai TT); un 20% bija kompensēta ciroze. Piecdesmit pieci procenti (55%) no pacientiem bija iepriekš ārstēti.

17. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija ION-4 pētījumā.

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 335)
NVAR	96% (321/335) ^a
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>	
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	< 1% (2/335)
Recidīvs ^b	3% (10/333)
Cits ^c	< 1% (2/335)
<i>NVAR biežums noteiktās apakšgrupās</i>	
Pacienti ar cirozi	94% (63/67)
Pacienti ar cirozi, kuri iepriekš ārstēti	98% (46/47)

a. Pētījumā tika iekļauti 8 pacienti ar 4. genotipa CHV infekciju, no kuriem 8/8 sasniedza NVAR12.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

Vienlaicīga CHV/HIV infekcija pieaugušajiem – ERADICATE

ERADICATE bija atklāta tipa pētījums, kurā izvērtēja 12 ārstēšanas nedēļas ar ledipasvīru/sofosbuvīru 50 pacientiem ar vienlaicīgu HCH 1. genotipa un HIV infekciju. Nevienam pacientam nebija cirozes un neviens pacients nebija iepriekš saņēmis CHV ārstēšanu; 26% (13/50) pacientu nebija iepriekš saņēmuši HIV pretretrovīrusu terapiju un 74% (37/50) pacientu vienlaicīgi saņēma HIV pretretrovīrusu ārstēšanu. Starpposmu analīzes laikā 40 pacientiem pēc ārstēšanas bija pagājušas 12 nedēļas un 98% (39/40) bija sasnieguši NVAR12.

Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija – SOLAR-1 un SOLAR 2

SOLAR-1 un SOLAR-2 bija divi atklāta tipa klīniskie pētījumi, kuros izvērtēja 12 un 24 nedēļu ilgu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru kopā ar ribavirīnu pacientiem ar 1. un 4. genotipa HCH infekciju, kam veikta aknu transplantācija un/vai kam ir dekompensēta aknu slimība. Abu pētījumu struktūra bija identiska. Pacienti tika iekļauti vienā no septiņām grupām atbilstoši aknu transplantācijas statusam un aknu darbības traucējumu smagumam (skatīt 18. tabulu). Pacienti ar CPT rādītāju >12 tika izslēgti no pētījuma. Katrā grupā pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavirīna saņemšanai 12 vai 24 nedēļas.

Starp ārstēšanas grupām demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji bija līdzsvaroti. Starp 670 pacientiem mediānais vecums bija 59 gadi (diapazons: no 21 līdz 81 gads); 77% no pacientiem bija vīrieši; 91% bija baltās rases; vidējais ķermeņa masas indekss bija 28 kg/m² (diapazons: no 18 līdz 49 kg/m²); 94% un 6% bija attiecīgi 1. un 4. genotipa CHV infekcija; 78% pacientu bija iepriekšējas CHV terapijas neveiksme. Starp pacientiem ar dekompensētu cirozi (pirms vai pēc transplantācijas) 64% un 36% atbilstoši bija attiecīgi B un C klases CPT, 24% bija sākotnējā stāvokļa aknu slimības beigu fāzes modelēšanas (MELD – *Model for End Stage Liver Disease*) rādītājs lielāks par 15.

18. tabula. Apkopotās ārstēšanas atbildes reakcijas (NVAR12) SOLAR-1 un SOLAR-2 pētījumos

	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 307)^{a,b}
	NVAR	NVAR
<i>Pirms transplantācijas</i>		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>Pēc transplantācijas</i>		
Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^c	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^c	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^c	57% (4/7)	78% (7/9)
FHH	100% (7/7)	100% (4/4)

- a. Divpadsmit pacienti, kas saņēma transplantāciju pirms 12. nedēļas pēc ārstēšanas, ar CHV RNS <LLQQ pēdējā mērījumā pirms transplantācijas tika izslēgtas.
- b. Divi pacienti, kuriem nebija dekompensētas cirozes un kas arī nebija saņēmušas aknu transplantāciju, tika izslēgtas, jo neatbilda nevienas terapijas grupas iekļaušanas kritērijiem.
- c. CPT = *Child-Pugh-Turcotte*, FCH = fibrozējošs holestatisks hepatīts. CPT A = CPT rādītājs 5-6 (kompensēts), CPT B = CPT rādītājs 7-9 (dekompensēts), CPT C = CPT rādītājs 10-12 (dekompensēts).

Četrdesmit pacienti ar 4. genotipa HCH tika iekļautas pētījumos SOLAR-1 un SOLAR-2, un, saņemot ārstēšanu 12 vai 24 nedēļas, NVAR12 bija attiecīgi 92% (11/12) un 100% (10/10) pacientu pēc transplantācijas bez dekompensētas cirozes un 60% (6/10) un 75% (6/8) pacientu ar dekompensētu cirozi (pēc un pirms aknu transplantācijas. No 7 pacientiem, kam bija NVAR12 sasniegšanas neveiksme, recidīvs bija 3 personām, visām bija dekompensēta ciroze un saņēma ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavirīnu 12 nedēļas.

Lai novērtētu NVAR12 ietekmi uz aknu darbību, izmaiņas MELD un CPT rādītājā no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai pēc ārstēšanas tika analizētas visiem pacientiem ar dekompensētu cirozi (pirms vai pēc transplantācijas), kas sasniedza NVAR12 un par kuriem dati bija pieejami (n = 123).

Izmaiņas MELD rādītājos: starp tiem, kas sasniedza NVAR12, saņemot 12 nedēļu ilgu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavirīnu, 57% (70/123) un 19% (23/123) attiecīgi bija uzlabojums vai nebija izmaiņu MELD rādītājā, salīdzinot sākotnējo stāvokli ar 12. nedēļu pēc ārstēšanas; no 32 pacientiem, kuriem MELD rādītājs sākotnējā stāvoklī bija ≥ 15 , 59% (19/32) 12. nedēļā pēc ārstēšanas MELD rādītājs bija < 15 . Tika novērots, ka uzlabojumus MELD rādītājos galvenokārt izraisīja kopējā bilirubīna uzlabojumi.

Izmaiņas CPT rādītājā un klasē: starp tiem, kas sasniedza NVAR12, saņemot 12 nedēļu ilgu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru kopā ar ribavirīnu, 60% (74/123) un 34% (42/123) bija attiecīgi uzlabojums vai nebija izmaiņu CPT rādītājā, salīdzinot sākotnējo stāvokli ar 12. nedēļu pēc ārstēšanas; no 32 pacientiem, kuriem bija CPT C klases ciroze sākotnējā stāvoklī, 53% (17/32) bija CPT B klases ciroze 12. nedēļā pēc ārstēšanas; no 88 pacientiem, kuriem bija CPT B klases ciroze sākotnējā stāvoklī, 25% (22/88) bija CPT A klases ciroze 12. nedēļā pēc ārstēšanas. Tika novērots, ka uzlabojumus CPT rādītājos galvenokārt izraisīja kopējā bilirubīna un albumīna uzlabojumi.

Klīniskā efektivitāte un drošums 2., 3., 4., 5. un 6. genotipam (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
Ledipasvīru/sofosbuvīru novērtēja ar 1. genotipu nesaistītu infekciju ārstēšanai nelielos 2. fāzes pētījumos, kas apkopoti zemāk.

Klīniskajos pētījumos iekļāva pacientus ar cirozi vai bez cirozes, – iepriekš neārstētus pacientus vai pacientus, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar PEG-IFN + ribavirīnu +/- CHV proteāzes inhibitoru.

2., 4., 5. un 6. genotipa infekciju gadījumos ārstēšana sastāvēja no ledipasvīra/sofosbuvīra bez ribavīrina 12 nedēļas (19. tabula). 3. genotipa infekcijai ledipasvīru/sofosbuvīru lietoja ar vai bez ribavīrina, arī 12 nedēļas (20. tabula).

19. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcijas (NVAR12), lietojot ledipasvīru/sofosbuvīru 12 nedēļas pacientiem ar CHV infekcijas 2., 4., 5. un 6. genotipu

Pētījums	GT	n	TE ^a	NVAR12		Recidīvs ^b
				Kopā	Ciroze	
Pētījums 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Pētījums 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Pētījums 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Pētījums 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a. TE (*treatment-experienced*): iepriekš ārstēto pacientu skaits

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

20. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcijas (NVAR12) pacientiem ar 3. genotipa infekciju (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas		LDV/SOF 12 nedēļas	
	NVAR	Recidīvs ^a	NVAR	Recidīvs ^a
<i>Iepriekš neārstēti</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pacienti bez cirozes	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pacienti ar cirozi	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Iepriekš ārstēti</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pacienti bez cirozes	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pacienti ar cirozi	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS (*not studied*): nav pētīta.

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījums 0154 bija atklāts klīniskais pētījums, kurā 12 nedēļu laikā novērtēja ledipasvīra/sofosbuvīra terapijas drošumu un efektivitāti 18 1. genotipa ar HCV inficētiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem bez dialīzes nepieciešamības. Sākotnējā stāvoklī diviem pacientiem bija ciroze un vidējais aGfA 24,9 ml/min (diapazons 9,0-39,6). SVR12 tika sasniegts 18 no 18 pacientiem.

Pētījums 4063 bija atklāts, trīs grupu klīniskais pētījums, kurā tika vērtēta 8, 12 un 24 nedēļu ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru kopumā 95 pacientiem ar 1. genotipa (72%), 2. genotipa (22%), 4. genotipa (2%), 5. genotipa (1%) vai 6. genotipa (2%) HCH un TNS, kam nepieciešama dialīze: 45 pacienti ar 1. genotipa CHV infekciju bez cirozes, kas iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu, 8 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru; 31 pacients ar 1. genotipa CHV infekciju, kas iepriekš bija saņēmis ārstēšanu, vai 2., 5. un 6. genotipa pacienti bez cirozes, kas iepriekš gan bija, gan nebija saņēmuši ārstēšanu, 12 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru; un 19 pacienti ar 1., 2. un 4. genotipa CHV infekciju ar kompensētu cirozi 24 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru. Kopumā no 95 pacientiem sākuma stāvoklī 20% pacientu bija ciroze, 22% pacientu bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu, 21% pacientu bija veikta nieru transplantācija, 92% tika veikta hemodialīze un 8% pacientu tika veikta peritoneālā dialīze; vidējais dialīzes ilgums bija 11,5 gadi (diapazons: no 0,2 līdz 43,0 gadiem). NVAR rādītāji 8, 12 un 24 nedēļu ledipasvīra/sofosbuvīra ārstēšanas grupām bija attiecīgi 93% (42/45), 100% (31/31) un 79% (15/19). No 7 pacientiem, kuri nerasniedza NVAR12, nevienam netika konstatēta virusoloģiskā neveiksme vai recidīvs.

Pediatriskā populācija

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem, kas inficēti ar CHV, tika noteikta 2. fāzes atklātā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 226 pacienti: 221 pacients ar 1. genotipa HCH, 2 pacienti ar 3. genotipa HCH un 3 pacienti ar 4. genotipa HCH (pētījums 1116) (skatīt 4.2. apakšpunktu par lietošanu bērniem).

Pacienti vecumā no 12 līdz 18 gadiem.

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta 100 pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuriem bija 1. genotipa CHV infekcija. 80 pacienti (n=80) nebija iepriekš ārstēti, bet 20 pacienti (n=20) iepriekš bija ārstēti. Visi pacienti tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru 12 nedēļas.

Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi iepriekš ārstētajiem un iepriekš neārstētajiem pacientiem bija līdzīgi. Mediānais vecums bija 15 gadi (diapazons no 12 līdz 17 gadiem); 63% pacientu bija sievietes; 91% bija baltās rases, 7% bija melnās rases un 2% bija aziāti; 13% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 61,3 kg (diapazons no 33,0 līdz 126,0 kg); 55% sākumstāvokļa CHV RNS līmenis bija 800 000 SV/ml vai lielāks; 81% bija 1.a genotipa CHV infekcija; un 1 iepriekš neārstētam pacientam bija ciroze. Lielākā pacientu daļa (84%) bija inficēti vertikālās pārvešanas ceļā.

Kopējais NVAR12 rādītājs bija 98% (98% [78/80] iepriekš neārstētiem un 100% [20/20] iepriekš ārstētiem pacientiem). 2 no 100 pacientiem (2%), abi iepriekš neārstētie pacienti, nerasniedza NVAR12 (sakarā ar novērošanas trūkumu). Nevienam pacientam nenovēroja viroloģisku neveiksmi.

Pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem.

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta 92 pacientiem vecumā no 6 līdz 12 gadiem, kuriem bija 1., 3., vai 4. genotipa CHV infekcija. 72 pacienti (78%) nebija iepriekš ārstēti, bet 20 pacienti (22%) iepriekš bija ārstēti. Astoņdesmit deviņi pacienti (87 pacienti ar 1. genotipa CHV infekciju un 2 pacienti ar 4. genotipa CHV infekciju) 12 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru, 1 iepriekš ārstēts pacients ar 1. genotipa CHV infekciju un cirozi tika ārstēts ar ledipasvīru/sofosbuvīru 24 nedēļas un 2 iepriekš ārstēti pacienti ar 3. genotipa CHV infekciju 24 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru un ribavirīnu.

Mediānais vecums bija 9 gadi (diapazons no 6 līdz 11 gadiem); 59% pacientu bija vīrieši; 79% bija baltās rases, 8% bija melnās rases un 5% bija aziāti; 10% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 32,8 kg (diapazons no 17,5 līdz 76,4 kg); 59% sākumstāvokļa CHV RNS līmenis bija 800000 SV/ml vai lielāks; 84% bija 1.a genotipa CHV infekcija; 2 pacientiem (1 iepriekš neārstēts un 1 iepriekš ārstēts) bija ciroze. Lielākā pacientu daļa (97%) bija inficēti vertikālās pārvešanas ceļā.

NVAR rādītājs kopumā bija 99% (99% [88/89], 100% [1/1] un 100% [2/2] pacientiem, kuri attiecīgi 12 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru, 24 nedēļas ar ledipasvīru/sofosbuvīru, un 24 nedēļas ar ledipasvīru/sofosbuvīru un ribavirīnu). Vienam iepriekš neārstētam pacientam ar 1. genotipa CHV infekciju un cirozi, kurš tika ārstēts ar Harvoni 12 nedēļas, neizdevās sasniegt NVAR12 un iestājās recidīvs.

Pacienti vecumā no 3 līdz 6 gadiem.

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta 34 pacientiem vecumā no 3 līdz 6 gadiem, kuriem bija 1. genotipa (n = 33) vai 4. genotipa (n = 1) CHV infekcija. Neviens pacients nebija iepriekš ārstēts, un visi tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru 12 nedēļas. Mediānais vecums bija 5 gadi (diapazons no 3 līdz 5 gadiem); 71% pacientu bija sievietes; 79% bija baltās rases, 3% bija melnās rases un 6% bija aziāti; 18% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 19,2 kg (diapazons no 10,7 līdz 33,6 kg); 56% sākumstāvokļa CHV RNS līmenis bija 800000 SV/ml vai lielāks; 82% bija 1.a genotipa CHV infekcija; nevienam pacientam nebija ciroze. Visi pacienti (100%) bija inficēti vertikālās pārvešanas ceļā.

Kopējais NVAR rādītājs bija 97% (97% [32/33] pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju un 100% [1/1] pacientiem ar 4. genotipa CHV infekciju). Viens pacients, kurš priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu pēc piecām dienām zāļu neparastās garšas dēļ, NVAR nerasniedza.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas ledipasvīra/sofosbuvīra lietošanas pacientiem ar CHV infekciju ledipasvīra mediānā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 4,0 stundas pēc devas lietošanas. Sofosbuvīrs ātri uzsūcās organismā un mediāno maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz pēc ~1 stundas pēc devas lietošanas. Mediānā maksimālā GS-331007 koncentrācija plazmā tiek sasniegta 4 stundas pēc devas lietošanas.

Vadoties pēc populācijas farmakokinētiskajiem datiem pacientiem ar CHV infekciju, ledipasvīra ($n = 2113$), sofosbuvīra ($n = 1542$) un GS-331007 ($n = 2113$) vidējā ģeometriskā AUC_{0-24} vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 7290, 1320 un 12000 ng•h/ml. Ledipasvīra, sofosbuvīra un GS-331007 C_{max} vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 323, 618 un 707 ng/ml. Sofosbuvīra un GS-331007 AUC_{0-24} un C_{max} vērtības bija līdzīgas veselām pieaugušām personām un pacientiem ar CHV infekciju. Salīdzinot ar veselām personām ($n = 191$), ledipasvīra AUC_{0-24} un C_{max} vērtības bija par attiecīgi 24% un 32% zemākas nekā pacientiem ar CHV infekciju. Ledipasvīra AUC pieaug proporcionāli devai devu intervālā no 3 līdz 100 mg. Devu intervālā no 200 mg līdz 400 mg sofosbuvīra un GS-331007 AUC vērtības bija gandrīz proporcionālas devai.

Uztura ietekme

Salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā, lietojot vienreizēju ledipasvīra/sofosbuvīra devu kopā ar vidēji treknu vai taukvielām bagātu maltīti, sofosbuvīra AUC_{0-inf} vērtība palielinājās aptuveni 2 reizes, bet sofosbuvīra C_{max} tas būtiski neietekmēja. Lietojot kopā ar šāda veida maltītēm, GS-331007 un ledipasvīra iedarbība nemainījās. Harvoni var lietot neatkarīgi no uztura.

Izkliede

Vairāk nekā 99,8% ledipasvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Veselām personām pēc vienreizējas 90 mg [^{14}C]-ledipasvīra devas [^{14}C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija intervālā no 0,51 līdz 0,66.

Aptuveni 61-65% sofosbuvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām un 1 µg/ml līdz 20 µg/ml intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. GS-331007 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir minimāli izteikta. Veselām personām pēc vienreizējas 400 mg [^{14}C]-sofosbuvīra devas [^{14}C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija aptuveni 0,7.

Biotransformācija

In vitro nav konstatēts nosakāms ledipasvīra metabolisms, kurā piedalītos cilvēka CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4 enzīmi. Ir iegūti pierādījumi par lēnu oksidatīvo metabolismu, kura mehānisms nav zināms. Pēc vienreizējas 90 mg [^{14}C]-ledipasvīra devas sistēmisko iedarbību gandrīz pilnībā nodrošina pamatsavienojums (> 98%). Neizmainīts ledipasvīrs ir arī galvenais savienojums, kas izdalās ar fecēm.

Sofosbuvīrs plaši metabolizējas aknās, veidojot farmakoloģiski aktīvu nukleozīdu analoga trifosfātu GS-461203. Aktīvais metabolīts nav novērots. Metabolās aktivācijas ceļš ietver secīgu karboksilestera grupas hidrolīzi, ko katalizē cilvēka katēpsīns A vai karboksilesterāze 1, un fosforamidāta šķelšanu ar histidīna triādes nukleotīdu saistošā proteīna 1 palīdzību, kam seko fosforilēšana, ko nodrošina pirimidīna nukleotīda biosintēzes ceļš. Defosforilēšanas rezultātā veidojas nukleozīdu metabolīts GS-331007, ko nav iespējams efektīvi refosforilēt un kam nepiemīt anti-CHV aktivitāte *in vitro*. Aptuveni 85% no kopējās sistēmiskās ledipasvīra/sofosbuvīra iedarbības nodrošina GS-331007.

Eliminācija

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [^{14}C]-ledipasvīra 90 mg devas vidējā kopējā [^{14}C]-radioaktīvā izotopa devas atgūstamība fecēs un urīnā bija 87%, turklāt lielāko radioaktīvās devas daļu konstatēja

fēcēs (86%). Ar fēcēm neizmainītā veidā izdalītais ledipasvīrs veidoja vidēji 70% no lietotās devas, bet oksidatīvais metabolīts M19 – 2,2% no devas. Šie dati liecina, ka neizmainīta ledipasvīra izdalīšanās ar žulti ir galvenais eliminācijas ceļš, bet renālā izdalīšanās ir sekundārais ceļš (aptuveni 1%). Mediānais terminālais ledipasvīra eliminācijas pusperiods veseliem brīvprātīgajiem pēc ledipasvīra/sofosbuvīra lietošanas tukšā dūšā bija 47 stundas.

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-sofosbuvīra 400 mg devas vidējā kopējā devas atgūstamība bija lielāka par 92% – aptuveni 80% urīnā, 14% fēcēs un 2,5% izelpotajā gaisā. Lielāko daļu sofosbuvīra devas atgūstamību urīnā veidoja GS-331007 (78%), bet sofosbuvīru atguva 3,5%. Šie dati liecina, ka izdale caur nierēm ir nozīmīgs GS-331007 eliminācijas ceļš, un liela daļa tiek izdalīta aktīvās sekrēcijas veidā. Mediānie terminālie sofosbuvīra un GS-331007 eliminācijas pusperiodi pēc ledipasvīra/sofosbuvīra lietošanas bija attiecīgi 0,5 un 27 stundas.

Ne ledipasvīrs, ne sofosbuvīrs nav transportvielu, kas nodrošina iekļūšanu aknu šūnās – organiskās katjonu transportvielas (OCT) 1, organiskā anjonu transporta polipeptīda (OATP) 1B1 vai OATP1B3, substrāts. GS-331007 nav nieru transportvielu, tai skaitā organiskās anjonu transportvielas (OAT) 1, OAT3 vai OCT2, substrāts.

Ledipasvīra/sofosbuvīra iespējamā ietekme uz citām zālēm *in vitro*

Klīniskā fāzē lietotajās koncentrācijās ledipasvīrs neinhibē aknu transportvielas, tajā skaitā OATP 1B1 vai 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, vairāku zāļu un toksisko savienojumu izdalīšanās (*multidrug and toxic compound extrusion* – MATE) 1 transportvielu, vairāku zāļu rezistences proteīnu (*multidrug resistance protein* – MRP) 2 vai MRP4. Sofosbuvīrs un GS-331007 neinhibē P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 zāļu transportvielu, un GS-331007 neinhibē OAT1, OCT2 un MATE1.

Sofosbuvīrs un GS-331007 neinhibē un neinducē CYP vai uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 enzīmus.

Farmakokinētika īpašām populācijām

Rase un dzimums

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas ledipasvīra, sofosbuvīra vai GS-331007 farmakokinētisko rādītāju atšķirības rases dēļ. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas sofosbuvīra vai GS-331007 farmakokinētisko rādītāju atšķirības dzimuma dēļ. Ledipasvīra AUC un C_{max} vērtības sievietēm un vīriešiem bija par attiecīgi 77% un 58% augstākas, tomēr saistība starp dzimumu un ledipasvīra iedarbību netiek uzskatīta par klīniski būtisku.

Gados vecāki cilvēki

CHV inficētu pacientu populācijas farmakokinētikas dati liecināja, ka analizētajā vecuma intervālā (18 līdz 80 gadi) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz ledipasvīra, sofosbuvīra vai GS-331007 iedarbību. Ledipasvīra/sofosbuvīra klīniskajos pētījumos piedalījās 235 pacienti (8,6% no kopējā pacientu skaita), kuri bija vecumā no 65 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Kopsavilkums par dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu (NDT) ietekmi uz Harvoni sastāvdaļu iedarbību salīdzinājumā ar personām ar normālu nieru funkciju, kā aprakstīts turpmāk tekstā, ir attēlots 21. tabulā.

21. tabula. Dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu ietekme uz sofosbuvīra, GS-331007 un ledipasvīra iedarbību (AUC) salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību

	CHV negatīvi pacienti					Ar CHV inficēti pacienti	
	Viegli NDT (aGFĀ ≥ 50 un < 80 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$)	Vidēji smagi NDT (aGFĀ ≥ 30 un < 50 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$)	Smagi NDT (aGFĀ < 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$)	TNS, kam nepieciešama dialīze		Smagi NDT (aGFĀ < 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$)	TNS, kam nepieciešama dialīze
				Deva lietota 1 h pirms dialīzes	Deva lietota 1 h pēc dialīzes		
Sofosbuvīrs	1,6 reizes↑	2,1 reizi↑	2,7 reizes↑	1,3 reizes ↑	1,6 reizes ↑	~2 reizes↑	1,9 reizes↑
GS-331007	1,6 reizes↑	1,9 reizes↑	5,5 reizes↑	≥ 10 reizes ↑	≥ 20 reizes ↑	~6 reizes↑	23 reizes↑
Ledipasvīrs	-	-	↔	-	-	-	1,6 reizes↑

↔ apzīmē klīniski nebūtiskas izmaiņas ledipasvīra iedarbībā.

Ledipasvīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 90 mg ledipasvīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu, mediānais [intervāls] KrKl 22 [17-29] ml/min).

Sofosbuvīra farmakokinētika tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar viegliem (aGFĀ ≥ 50 un < 80 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$), vidēji smagiem (aGFĀ ≥ 30 un < 50 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) un smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) un pacientiem ar TNS, kam nepieciešama hemodialīze, pēc vienreizējas sofosbuvīra 400 mg devas, salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ > 80 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$). Ar hemodialīzes palīdzību no organisma iespējams efektīvi izvadīt GS-331007 ar izvades koeficientu aptuveni 53%. Pēc vienreizējas 400 mg sofosbuvīra devas lietošanas 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izvadījās aptuveni 18% no lietotās sofosbuvīra devas.

Ar HCV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus 12 nedēļas ārstēja ar ledipasvīru/sofosbuvīru (n=18), ledipasvīra, sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika atbilda tai, ko novēroja HCV negatīviem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Ledipasvīra, sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika tika pētīta ledipasvīra/sofosbuvīra 2./3. fāzes pētījumos ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze, kas 8, 12 vai 24 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru (n=94), salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Ledipasvīra farmakokinētiku pētīja CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc CPT klasifikācijas), lietojot vienreizēju 90 mg ledipasvīra devu. Ledipasvīra iedarbība plazmā (AUC_{inf}) bija līdzīga pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un kontroles pacientiem ar normālu aknu darbību. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes (ieskaitot dekompensētu cirozi) ietekmi uz ledipasvīra iedarbību.

Sofosbuvīra farmakokinētiku pētīja CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT klasifikācijas) pēc 7 sofosbuvīra lietošanas dienām 400 mg devā. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu aknu darbību, sofosbuvīra AUC₀₋₂₄ vērtība pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 126% un 143% augstāka, bet GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība bija augstāka par attiecīgi 18% un 9%. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pacientiem neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes (ieskaitot dekompensētu cirozi) ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa nozīmīgi neietekmēja sofobuvīra iedarbību atbilstoši populācijas farmakokinētikas datu analīzei. Palielinoties ķermeņa masai, ietekme uz ledipasvīru samazinās, bet iedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Pediatriskā populācija

Pēc ledipasvīra, sofobuvīra ievadīšanas ledipasvīra, sofobuvīra un GS-331007 iedarbība pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušajiem 2. un 3. fāzes pētījumos. 90% no ticamības intervāla no ģeometriski mazāko kvadrātu vidējās attiecības visiem interesējošiem farmakokinētikas rādītājiem, bija iepriekš noteiktajās līdzības robežās, kas bija mazākas nekā 2 reizes (no 50% līdz 200%), izņēmums bija ledipasvīra C_{tau} pediatrijas pacientiem vecumā no 12 gadiem un vecākiem, kas bija par 84% augstāks (90% TI: no 168% līdz 203%) un netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Pediatrijas pacientiem vecumā līdz 3 gadiem ledipasvīra, sofobuvīra un GS-331007 farmakokinētika nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ledipasvīrs

Pētījumos žurkām un suņiem netika konstatēti toksicitātes mērķorgāni pie aptuveni 7 reizes lielākas AUC iedarbības kā cilvēkam, lietojot ieteicamo klīnisko devu.

Veicot vairākus *in vitro* vai *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka perifēriem limfocītiem un *in vivo* žurku mikrokodolu testu, ledipasvīram netika konstatēta genotoksicitāte.

Ledipasvīrs nebija kancerogēns 26 nedēļu pētījumā ar rasH2 transgēnām pelēm un 2 gadu kancerogenitātes pētījumos ar žurkām pie iedarbības, kas bija līdz 26 reizēm lielāka pelēm un 8 reizes lielāka žurkām nekā iedarbība cilvēkam.

Ledipasvīram netika konstatēta nevēlama ietekme uz pārošanos un fertilitāti. Žurku mātītēm nedaudz samazinājās vidējais *corpus luteum* un implantācijas vietu skaits, ja iedarbība mātītei 6 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo klīnisko devu. Koncentrācijā, pie kuras nenovēroja iedarbību (*no observed effect level*), ledipasvīra iedarbība atbilstoši AUC tēviņiem un mātītēm un bija aptuveni attiecīgi 7 un 3 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo klīnisko devu.

Ledipasvīra attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem nenovēroja teratogēnu iedarbību.

Prenatālā un postnatālā pētījumā žurkām, lietojot toksisku devu mātītei, augošiem žurku mazuļiem novēroja vidējās ķermeņa masas un ķermeņa masas pieauguma samazināšanos, ja tie tika pakļauti zāļu iedarbībai *in utero* (lietojot devu mātītei) un zīdīšanas perioda laikā (ar mātītes pienu) un iedarbība mātītei 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo klīnisko devu. Pēcnācējiem, kuru mātes bija pakļautas līdzīgai iedarbībai kā cilvēki, lietojot ieteicamo klīnisko devu, netika novērota ietekme uz dzīvildzi, fizisko un uzvedības attīstību, kā arī reproduktīvajām spējām.

Lietojo žurkām, kas zīda mazuļus, ledipasvīrs tika konstatēts baroto žurku mazuļu plazmā, visticamāk saistībā ar ledipasvīra izdalīšanos pienā.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi norādījuši, ka ledipasvīrs var būt ļoti noturīgs un ļoti bioakumulatīvs apkārtējā vidē (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Sofosbuvīrs

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, lietojot lielas diastereomēru maisījuma devas, attiecībā 1:1, izraisīja nevēlamu ietekmi uz aknām (suņiem), sirdi (žurkām) un kuņģa-zarnu trakta reakcijas (suņiem). Pētījumos ar grauzējiem sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, visticamāk saistībā ar augsto esterāzes aktivitāti; tomēr galvenā metabolīta GS-331007 iedarbība, lietojot devas, kas izraisīja nelabvēlīgu ietekmi, 16 reizes (žurkām) un 71 reizi (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra. Hroniskās toksicitātes pētījumos, pie iedarbības, kas 5 reizes (žurkām) un 16 reizes (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, ietekme uz aknām vai sirdi netika novērota. 2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos, pie iedarbības, kas 17 reizes (pelēm) un 9 reizes (žurkām) pārsniedza klīnisko iedarbību, ietekme uz aknām vai sirdi netika novērota.

Veicot vairākus *in vitro* vai *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka perifēriem limfocītiem un *in vivo* žurku mikrokodolu testu, sofosbuvīram netika konstatēta genotoksicitāte.

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām neliecināja par sofosbuvīra kancerogenitātes potenciālu, lietojot to devās līdz 600 mg/kg/dienā pelēm un 750 mg/kg/dienā žurkām. Šajos pētījumos GS-331007 iedarbība līdz 17 reizēm (pelēm) un 9 reizēm (žurkām) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Pētījumos ar žurkām sofosbuvīrs neietekmēja žurku embriju un augļa dzīvotspēju vai fertilitāti un pētījumos ar žurkām un trušiem nebija teratogēns. Netika ziņots par sofosbuvīra nelabvēlīgu ietekmi uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību. Pētījumos ar trušiem sofosbuvīra iedarbība 6 reizes pārsniedza plānoto klīnisko iedarbību. Pētījumos ar žurkām sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, bet iedarbības robeža, pamatojoties uz būtisku metabolītu cilvēkam, aptuveni 5 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Grūsnām žurkām un žurkām, kas zīdīja mazulius, konstatēja sofosbuvīra metabolisma produktu transportu caur placentāro barjeru un izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kopovidons
Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
Titāna dioksīds
Makrogols
Talks
Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110) (tikai Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotām tabletēm)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

6 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Harvoni tabletes tiek piegādātas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, ar silīcija dioksīda granulu desikantu un poliestera gredzenu. Pudele satur 28 apvalkotās tabletes.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi:

- kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotām tabletēm,
- un tikai 90 mg/400 mg tabletēm – kastītes, kas satur 84 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 28 tabletēm katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi (skatīt 5.3.apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 17. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 1. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 33,75 mg/150 mg apvalkotās granulas paciņā
Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Harvoni 33,75 mg/150 mg apvalkotās granulas paciņā

Katra paciņa satur 33,75 mg ledipasvīra (*ledipasvir*) un 150 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 220 mg laktozes (monohidrāta veidā)

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās granulas paciņā

Katra paciņa satur 45 mg ledipasvīra (*ledipasvir*) un 200 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 295 mg laktozes (monohidrāta veidā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās granulas paciņā.

Oranžas apvalkotās granulas paciņā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Harvoni ir paredzēts lietošanai hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par C hepatīta vīrusa (CHV) genotipa specifisko aktivitāti skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Harvoni terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi HCH pacientu ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Harvoni deva pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem ir atkarīga no ķermeņa masas (kā norādīts 2.tabulā), un to var lietot ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamais Harvoni lietošanas ilgums un ieteicamā ribavirīna papildterapija noteiktām pacientu apakšgrupām

Pacientu grupa (Ietver pacientus ar vienlaicīgu HIV infekciju)	Ārstēšana un ilgums
<i>Pieaugušie un pediatrijas pacienti vecumā no 3 gadiem un vecāki^a ar HCH 1., 4., 5. vai 6. genotipu</i>	
Pacienti bez cirozes	Harvoni 12 nedēļas. - Iepriekš neārstētiem pacientiem, kas inficēti ar 1. genotipu, var apsvērt Harvoni lietošanu 8 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu, ION-3 pētījums).
Pacienti ar kompensētu cirozi	Harvoni + ribavirīns ^{b,c} 12 nedēļas vai Harvoni (bez ribavirīna) 24 nedēļas. - Pacientiem, kuriem ir zems slimības klīniskās progresēšanas risks un kuriem pastāv turpmākas atkārtotas ārstēšanas iespējas, var apsvērt Harvoni (bez ribavirīna) lietošanu 12 nedēļas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pacienti, kuriem veikta aknu transplantācija, bez cirozes vai ar kompensētu cirozi	Harvoni + ribavirīns ^{b,c} 12 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu). - Pacientiem, kuriem ribavirīna lietošana nav piemērota vai ir tā nepanesamība, var apsvērt Harvoni (bez ribavirīna) lietošanu 12 nedēļas (pacientiem bez cirozes) vai 24 nedēļas (pacientiem ar cirozi).
Pacienti ar dekompensētu cirozi neatkarīgi no transplantācijas statusa	Harvoni + ribavirīns ^d 12 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu). - Pacientiem, kuriem ribavirīna lietošana nav piemērota vai ir tā nepanesamība, var apsvērt Harvoni (bez ribavirīna) lietošanu 24 nedēļas.
<i>Pieaugušie un pediatrijas pacienti vecumā no 3 gadiem un vecāki^a ar HCH 3. genotipu</i>	
Pacienti ar kompensētu cirozi un/vai iepriekšēju neveiksmīgu ārstēšanu	Harvoni + ribavirīns ^b 24 nedēļas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

- a Ieteicamās Harvoni devas, kas noteiktas pēc ķermeņa masas, pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem skatīt 2. tabulā.
- b Pieaugušajiem: ribavirīna deva, kas noteikta pēc ķermeņa masas ($< 75 \text{ kg} = 1000 \text{ mg}$ un $\geq 75 \text{ kg} = 1200 \text{ mg}$), un kuru lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās.
- c Pediatrijas pacientiem: ieteiktās ribavirīna devas skatīt 4. tabulā zemāk.
- d Pieaugušiem pacientiem ar dekompensētu cirozi ieteicamās ribavirīna devas skatīt 3. tabulā zemāk.

2. tabula. Iekšķīgi lietojamo Harvoni granulu devas pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem*

Ķermeņa masa (kg)	Iekšķīgi lietojamo granulu paciņā devas	Ledipasvīra/sofosbuvīra dienas deva
≥ 35	divas 45 mg/200 mg granulu paciņas reizi dienā	90 mg/400 mg/dienā
17 līdz 35	viena 45 mg/200 mg granulu paciņa reizi dienā	45 mg/200 mg/dienā
< 17	viena 33,75 mg/150 mg granulu paciņa reizi dienā	33,75 mg/150 mg/dienā

* Harvoni ir pieejams arī 45 mg/200 mg un 90 mg/400 mg apvalkoto tablešu veidā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lūdzu skatīt Harvoni apvalkoto tablešu zāļu aprakstu.

3. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas noteikšanai, lietojot to kopā ar Harvoni pieaugušiem pacientiem ar dekompensētu cirozi

Pacients	Ribavirīna deva*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) B klases ciroze pirms transplantācijas	1000 mg dienā pacientiem < 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg
CPT C klases ciroze pirms transplantācijas	Sākuma deva ir 600 mg, kas var tikt palielināta līdz maksimāli 1000/1200 mg (1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg), ja devas panesamība ir laba. Ja ir sākuma devas nepanesamība, deva ir jāsamazina saskaņā ar klīniskajiem ieteikumiem, pamatojoties uz hemoglobīna līmeni
CPT B vai C klases ciroze pēc transplantācijas	

* Ja vēl vairāk normalizētu ribavirīna devu (pēc ķermeņa masas un nieru funkcijas) nevar sasniegt nepanesamības dēļ, ir jāapsver 24 nedēļu Harvoni + ribavirīna lietošana, lai samazinātu recidīva risku.

Pieaugušajiem – ja Harvoni tiek pievienots ribavirīns, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem ieteicamas šādas ribavirīna devas, kas sadalītas divās dienas devās, lietojot kopā ar uzturu:

4. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas noteikšanai, lietojot to kopā ar Harvoni pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem

Ķermeņa masa kg	Ribavirīna deva*
<47	15 mg/kg/dienā
47-49	600 mg/dienā
50-65	800 mg/dienā
66-74	1000 mg/dienā
> vai = 75	1200 mg dienā

* Ribavirīna dienas deva ir atkarīga no ķermeņa masas, un to lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās.

Ribavirīna devas pielāgošana pieaugušajiem, kuri lieto 1000-1200 mg dienā

Ja Harvoni lieto kombinācijā ar ribavirīnu un pacientam rodas nopietna nevēlama blakusparādība, kas, iespējams, saistīta ar ribavirīna lietošanu, tad, ja nepieciešams, ribavirīna deva jāpielāgo vai zāļu lietošana jāpārtrauc, līdz nevēlamā blakusparādība izzūd vai kļūst mazāk izteikta. 5. tabulā norādītas vadlīnijas devas pielāgošanai un zāļu lietošanas pārtraukšanai atkarībā no pacienta hemoglobīna koncentrācijas un sirds-asinsvadu sistēmas stāvokļa.

5. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas pielāgošanai, lietojot kopā ar Harvoni pieaugušajiem

Laboratorijas rādītāji	Samaziniet ribavirīna devu līdz 600 mg/dienā, ja:	Pārtrauciet ribavirīna lietošanu, ja:
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem bez sirds slimības	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem ar stabilu sirds slimību anamnēzē	hemoglobīna līmeņa samazināšanās par ≥ 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu ārstēšanas periodā	< 12 g/dl, lai arī 4 nedēļas lietota samazināta deva

Pēc terapijas pārtraukšanas sakarā ar pārmaiņām laboratoriskajās analizēs vai klīniskiem simptomiem var mēģināt atsākt ribavirīna terapiju, lietojot devu 600 mg dienā, un to var vēlāk palielināt līdz 800 mg dienā. Tomēr nav ieteicams palielināt devu līdz sākotnējai ribavirīna devai (1000 mg līdz 1200 mg dienā).

Pediatriskā populācija vecumā līdz 3 gadiem

Harvoni drošums un efektivitāte, lietojot pediatrijas pacientiem vecumā līdz 3 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Izlaista deva

Pacientiem jānorāda, ka, ja 5 stundu laikā pēc devas lietošanas sākas vemšana, jālieto vēl viena deva. Ja vemšana sākas vairāk nekā 5 stundas pēc devas lietošanas, papildu deva nav jālieto (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja deva ir izlaista un pagājušas mazāk nekā 18 stundas pēc parastā lietošanas laika, pacientiem jānorāda lietot papildu devu, cik drīz vien iespējams, un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas, pacientiem jānorāda nogaidīt un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst lietot dubultu devu.

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav paredzēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama Harvoni devas pielāgošana.

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min/1,73 m²) un terminālu nieru slimību (TNS), kam nepieciešama dialīze, ir ierobežoti. Harvoni šiem pacientiem var lietot bez devas pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* skalas (CPT) klasifikācijas) nav nepieciešama Harvoni devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ledipasvīra/sofosbuvīra drošums un efektivitāte pacientiem ar dekompensētu cirozi ir pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Harvoni var lietot ar ēdienu vai bez tā.

Lai atvieglotu Harvoni iekšķīgi lietojamo granulu norīšanu, var lietot ēdienu vai ūdeni, kā norādīts turpmāk. Harvoni var norīt arī bez ēdiena vai ūdens.

Harvoni granulu lietošana kopā ar ēdienu, lai atvieglotu norīšanu

Ja granulas lieto kopā ar ēdienu, lai atvieglotu norīšanu, pacientiem jānorāda uzbērt granulas uz vienas vai vairākām karotēm neskābas, mīkstas pārtikas istabas temperatūrā vai zem tās. Pacientiem jānorāda lietot Harvoni granulas 30 minūšu laikā pēc vieglas sajaukšanas ar ēdienu un norīt visu saturu bez sakošļāšanas, lai izvairītos no rūgtās garšas. Neskābu pārtikas produktu piemēri ir šokolādes sīrups, kartupeļu biezenis un saldējums.

Harvoni granulu lietošana ar ūdeni, lai atvieglotu norīšanu

Lietojot kopā ar ūdeni, pacientiem jānorāda, ka granulas var tieši ieņemt mutē un norīt ar ūdeni.

Harvoni granulu lietošana bez ēdiena vai ūdens

Lietojot bez ēdiena vai ūdens, pacientiem jānorāda, ka granulas var tieši ieņemt mutē un norīt. Pacienti jāinformē, ka jānorij viss saturs bez sakošļāšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kopā ar rosuvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar spēcīgiem P-gp induktoriem

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) induktori (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, rifabutīns un asinszāle). Vienlaicīga lietošana ar tām var būtiski samazināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un var samazināt Harvoni iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Harvoni nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur sofosbuvīru.

Genotipam specifiskā aktivitāte

Informāciju par dažādu CHV genotipu ieteicamām shēmām skatīt 4.2. apakšpunktā. Informāciju par genotipam specifisku viroloģisko un klīnisko aktivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā.

Klīniskie dati, kas atbalsta Harvoni lietošanu pieaugušajiem ar CHV 3. genotipu, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). 12 nedēļu ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavirīna shēmas relatīvā efektivitāte, salīdzinot ar 24 nedēļu sofosbuvīra + ribavirīna shēmu, nav pētīta. Visiem iepriekš ārstētiem 3. genotipa pacientiem un iepriekš neārstētiem 3. genotipa pacientiem ar cirozi ieteicama konservatīva 24 nedēļu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu). 3. genotipa infekcijas gadījumā, Harvoni lietošana (vienmēr kombinācijā ar ribavirīnu) jāapsver tikai tiem pacientiem, kuriem pastāv augsts slimības klīniskās progresēšanas risks, un kuriem nav alternatīvas ārstēšanas iespējas.

Klīniskie dati, kas atbalsta Harvoni lietošanu pieaugušajiem ar CHV 2. un 6. genotipu, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Lietojot sofosbuvīru saturošas shēmas kombinācijā ar amiodaronu, ir ziņots par dzīvībai bīstamas smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Bradikardija parasti parādījās dažu stundu vai dienu laikā, taču ilgākos gadījumos lielākoties līdz 2 nedēļām pēc CHV terapijas uzsākšanas.

Pacientiem, kuri lieto Harvoni, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas nepanesība vai tā ir kontrindicēta.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, pacientiem ieteicams veikt kardioloģisku uzraudzību stacionārā pirmās 48 stundas pēc vienlaicīgas lietošanas, pēc tam katru dienu jāveic ambulatora sirdsdarbības uzraudzība vai sirdsdarbības paškontrolē, vismaz pirmās 2 ārstēšanas nedēļas.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks lietot Harvoni, jāveic kardioloģiska uzraudzība, kā aprakstīts iepriekš.

Visi pacienti, kas vienlaicīgi lieto vai nesen ir lietojuši amiodaronu, jābrīdina par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas konsultācijas.

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem (*direct-acting antiviral – DAA*), cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar DAA, ir rūpīgi jākontrolē glikozes līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar DAA.

CHV/BHV (B hepatīta vīruss) vienlaicīga infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem, daži no tiem letāli, tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV un CHV vienlaicīgi inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši pašreizējām klīniskajām vadlīnijām.

Pacientu, kuri iepriekš ārstēti ar CHV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem, ārstēšana

Pacientiem, kuriem ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru bijusi neveiksmīga, vairumā gadījumu vērojamas atsevišķas NS5A rezistences mutācijas, kas būtiski samazina jutību pret ledipasvīru (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ierobežoti dati liecina, ka šīs NS5A mutācijas ilgtermiņa novērošanas periodā neizzūd. Pašlaik nav datu, kas apstiprinātu atkārtotas ārstēšanas ar NS5A inhibitoru saturošu shēmu efektivitāti pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru. Tāpat pašlaik nav datu, kas apstiprinātu NS3/4A proteāzes inhibitoru efektivitāti pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga iepriekšēja ārstēšana ar iekļautu NS3/4A proteāzes inhibitoru. Tāpēc šie pacienti var būt atkarīgi no citu zāļu grupu lietošanas CHV infekcijas ārstēšanai. Līdz ar to būtu jāapsver ilgāka ārstēšana pacientiem, kuriem turpmākas atkārtotas ārstēšanas iespējas ir neskaidras.

Nieru darbības traucējumi

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min/1,73 m²) vai TNS, kam nepieciešama hemodialīze, ir ierobežoti. Harvoni šiem pacientiem var lietot bez devas pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar kreatinīna klīrensu (KrKl) < 50 ml/min, lietojot Harvoni kombinācijā ar ribavirīnu, skatiet arī ribavirīna zāļu aprakstu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušie ar dekompensētu cirozi un/vai kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte nav pētīta pacientiem ar dekompensētu cirozi un/vai pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija, kas inficēti ar CHV 5. un 6. genotipu. Ārstējot ar Harvoni, jāņem vērā iespējamo ieguvumu un risku novērtējums katram pacientam individuāli.

Lietošana kopā ar mēreniem P-gp induktoriem

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, okskarbazepīns), var samazināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Harvoni terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Harvoni nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar atsevišķām HIV pretretrovīrusu shēmām

Konstatēts, ka Harvoni pastiprina tenofovīra iedarbību, īpaši, ja to lieto kopā ar HIV shēmu, kas satur tenofovīra disoproksila fumarātu un farmakokinētikas pastiprinātāju (ritonavīru vai kobicistatu). Tenofovīra disoproksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju, nav pierādīts. Jāņem vērā iespējamie riski un ieguvumi, kas saistīti ar vienlaicīgu Harvoni un fiksētas devas kombinācijas tableti, kas satur elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu, vai tenofovīra disoproksila fumarāta lietošanu kombinācijā ar papildinātu HIV proteāzes inhibitoru (piem., atazanavīru vai darunavīru), it īpaši pacientiem ar palielinātu nieru disfunkcijas risku. Pacientiem, kuri vienlaicīgi ar Harvoni lieto elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu vai tenofovīra disoproksila fumarātu un papildinātu HIV proteāzes inhibitoru, jāuzrauga ar tenofovīru saistītās nevēlamās blakusparādības. Ieteikumus par nieru funkcijas uzraudzību skatiet tenofovīra disoproksila

fumarāta, emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta vai elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta zāļu aprakstā.

Lietošana kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem

Vienlaicīga Harvoni lietošana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (statīniem) var būtiski palielināt statīna koncentrāciju, kas palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Harvoni nav ieteicams lietot pediatrijas pacientiem vecumā līdz 3 gadiem, jo zāļu drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pierādīta.

Palīgvielas

Harvoni satur azo grupas krāsvielu saulrieta dzelteno FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas. Tas satur arī laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Harvoni satur ledipasvīru un sofosbuvīru, lietojot Harvoni, var rasties jebkāda mijiedarbība, kas konstatēta katrai šai aktīvajai vielai atsevišķi.

Harvoni iespējamā ietekme uz citām zālēm

Ledipasvīrs *in vitro* inhibē zāļu transportvielu P-gp un krūts vēža rezistences proteīnu (*breast cancer resistance protein* – BCRP) un var palielināt vienlaicīgi lietoto šo transportvielu substrātu uzsūkšanos no zarnām.

Citu zāļu iespējamā ietekme uz Harvoni

Atšķirībā no GS-331007 ledipasvīrs un sofosbuvīrs ir zāļu transportvielas P-gp un BCRP substrāti.

Zāles, kas darbojas kā spēcīgi P-gp induktori (karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, rifabutīns un asinszāle), var būtiski samazināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt ledipasvīra/sofosbuvīra terapeitisko iedarbību, tāpēc tās ir kontrindicētas lietošanai kopā ar Harvoni (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, okskarbazepīns), var samazināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Harvoni terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Harvoni nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-gp un/vai BCRP, var palielināt ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju plazmā, neizraisot GS-331007 plazmas koncentrācijas pieaugumu; Harvoni var lietot kopā ar P-gp un/vai BCRP inhibitoriem. Nav paredzama klīniski būtiska ledipasvīra/sofosbuvīra un citu zāļu mijiedarbība, kurā piedalītos CYP450 vai UGT1A1 enzīmi.

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar Harvoni var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (*International Normalised Ratio*- INR) rādītāju uzraudzība.

DAA terapijas ietekme uz zālēm, kuras tiek metabolizētas aknās

Aknās metabolizētu zāļu (piemēram, imūnsupresantu, kā kalcineirīna inhibitoru) farmakokinētiku var ietekmēt izmaiņas aknu darbībā, kas izpaužas DAA terapijas laikā un ir saistītas ar HCV vīrusa klīrensu.

Harvoni mijiedarbība ar citām zālēm

6. tabulā attēlota zināmā vai iespējamā klīniski nozīmīgā zāļu mijiedarbība (kur pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās ģeometriskās vērtības [*geometric least squares mean* – GLSM] 90% ticamības intervāls [TI] atradās „↔”, pārsniedza „↑” vai nesasniedza „↓” iepriekš definētās ekvivalences robežas). Aprakstītai zāļu mijiedarbībai par pamatu izmantoti vai nu ledipasvīra/sofosbuvīra pētījumi, vai ledipasvīra un sofosbuvīra kā atsevišķu vielu pētījumi, vai arī prognozētā zāļu mijiedarbība, kas var rasties, lietojot ledipasvīru/sofosbuvīru. Tabula neietver visus iespējamus variantus.

6. tabula. Harvoni mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
<i>SKĀBES SEKRĒCIJU MAZINOŠI LĪDZEKĻI</i>		
		Palielinoties pH, samazinās ledipasvīra šķīdība. Paredzams, ka zāles, kas palielina kuņģa pH, samazinās ledipasvīra koncentrāciju.
<i>Antacīdi</i>		
Piem., alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (palielina kuņģa pH)	Starp antacīda un Harvoni lietošanu ieteicams ievērot 4 stundu pārtraukumu.
<i>H₂ receptoru antagonisti</i>		
Famotidīns (40 mg vienreizēja deva)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^c / sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^{c, d} Famotidīns lietots vienlaicīgi ar Harvoni ^d Cimetidīns ^e Nizatidīns ^e Ranitidīns ^e	Ledipasvīrs ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvīrs ↑ 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) (palielina kuņģa pH)	H ₂ receptoru antagonistus var lietot vienlaicīgi vai dažādos laikos ar Harvoni devā, kas nav lielāka par devu, kas atbilst 40 mg famotidīna divas reizes dienā.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Famotidīns (40 mg vienreizēja deva)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^c / sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^{c, d} Famotidīns lietots 12 stundas pirms Harvoni ^d	Ledipasvīrs ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvīrs ↔ 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) (palielina kuņģa pH)	
Protonu sūkņa inhibitori		
Omeprazols (20 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^c / sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^c Omeprazols lietots vienlaicīgi ar Harvoni Lansoprazols ^c Rabeprazols ^c Pantoprazols ^c Esomeprazols ^c	Ledipasvīrs ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvīrs ↔ 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) (palielina kuņģa pH)	Protonu sūkņa inhibitora devas, kas atbilst 20 mg omeprazola, var lietot vienlaicīgi ar Harvoni. Protonu sūkņa inhibitorus nedrīkst lietot pirms Harvoni.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Amiodarons	Ietekme uz amiodarona, sofosbuvīra un ledipasvīra koncentrāciju nav zināma.	Amiodarona vienlaicīga lietošana ar sofosbuvīru saturošu shēmu var izraisīt smagu simptomātisku bradikardiju. Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar Harvoni, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
Digoksīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ digoksīns ↔ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inhibē P-gp)	Harvoni lietošana vienlaicīgi ar digoksīnu var palielināt digoksīna koncentrāciju. Lietojot vienlaicīgi ar Harvoni, jāievēro piesardzība un ieteicama digoksīna terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāna eteksilāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ dabigatrāns ↔ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inhibē P-gp)	Lietojot dabigatrāna eteksilātu vienlaicīgi ar Harvoni, ieteicama klīniskā uzraudzība, lai atklātu asiņošanas vai anēmijas pazīmes. Koagulācijas testa veikšana palīdz identificēt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku pastiprinātas dabigatrāna iedarbības dēļ.
K vitamīna antagonisti	Mijiedarbība nav pētīta.	Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar Harvoni.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar fenobarbitālu un fenitoīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs <i>Konstatēts:</i> sofosbuvīrs ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NP) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar karbamazepīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Harvoni lietošana vienlaicīgi ar okskarbazepīnu samazina ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Harvoni terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)..
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns (600 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^d	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> Rifampicīns ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Konstatēts:</i> Ledipasvīrs ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifampicīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Rifampicīns (600 mg reizi dienā)/ sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^d	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> Rifampicīns ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs ↓ 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) (inducē P-gp)	
Rifabutīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs <i>Konstatēts:</i> sofosbuvīrs ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NP) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifabutīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Harvoni lietošana vienlaicīgi ar rifapentīnu samazina ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Harvoni terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms (2,5 mg vienreizēja deva)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) Ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)	<i>Konstatēts:</i> Midazolāms ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (inhibē CYP3A) Midazolāms ↔ C _{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (inducē CYP3A) <i>Paredzams:</i> ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Nav nepieciešama Harvoni vai midazolāma devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLĪ: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
Efavirens/ emtricitabīns/ tenofovīra disoproksila fumarāts (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Efavirens ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabīns ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovīrs ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvīrs ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nav nepieciešama Harvoni vai efivarensa/ emtricitabīna/ tenofovīra disoproksila fumarāta devas pielāgošana.
Emtricitabīns/ rilpivirīns/ tenofovīra disoproksila fumarāts (200 mg/ 25 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Emtricitabīns ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirīns ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovīrs ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvīrs ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nav nepieciešama Harvoni vai emtricitabīna/ rilpivirīna/ tenofovīra disoproksila fumarāta devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Abakavīrs/ lamivudīns (600 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^{c/} sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Abakavīrs ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudīns ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvīrs ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nav nepieciešama Harvoni vai abakavīra/ lamivudīna devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: HIV PROTEĀZES INHIBITORI		
Ar ritonavīru papildināts atazanavīrs (300 mg/ 100 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^{c/} sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^{c, d}	Atazanavīrs ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvīrs ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nav nepieciešama Harvoni vai atazanavīra (papildināta ar ritonavīru) devas pielāgošana. Informāciju par tenofovīra/emtricitabīna + atazanavīra/ritonavīra kombināciju skatīt tālāk.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Ar ritonavīru papildināts atazanavīrs (300 mg/ 100 mg reizi dienā) + emtricitabīns/ tenofovīra disoproksila fumarāts (200 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)^c/ sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)^{c, d} Lietots vienlaicīgi^f	Atazanavīrs ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavīrs ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabīns ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovīrs ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvīrs ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvīrs ↔ 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)	Nozīmējot ar tenofovīra disoproksila fumarātu, ko lieto kopā ar atazanavīru/ritonavīru, Harvoni palielina tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra disoproksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav pierādīts. Kombinācija jālieto piesardzīgi, veicot biežu nieru funkcijas uzraudzību, ja nav pieejamas citas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Paaugstinās arī atazanavīra koncentrācija, radot bilirubīna līmeņa paauguma/dzeltes risku. Ja ribavīrīnu izmanto CHV ārstēšanas ietvaros, šis risks ir vēl lielāks.
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs (800 mg/ 100 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)^d	Darunavīrs ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvīrs ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Nav nepieciešama Harvoni vai darunavīra (papildināta ar ritonavīru) devas pielāgošana. Informāciju par tenofovīra/emtricitabīna + darunavīra/ritonavīra kombināciju skatīt tālāk.
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs (800 mg/ 100 mg reizi dienā)/ sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)	Darunavīrs ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvīrs ↑ 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)	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs (800 mg/ 100 mg reizi dienā) + emtricitabīns/ tenofovīra disopoksila fumarāts (200 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)^c/ sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)^{c, d} Lietots vienlaicīgi^f	Darunavīrs ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavīrs ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabīns ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovīrs ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvīrs ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvīrs ↓ 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)	Nozīmējot ar darunavīru/ritonavīru, ko lieto kopā ar tenofovīra disopoksila fumarātu, Harvoni palielina tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra disopoksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav pierādīts. Kombinācija jālieto piesardzīgi, veicot biežu nieru funkcijas uzraudzību, ja nav pieejamas citas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ar ritonavīru papildināts lopinavīrs + emtricitabīns/ tenofovīra disopoksila fumarāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ lopinavīrs ↑ ritonavīrs ↔ emtricitabīns ↑ tenofovīrs ↑ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Nozīmējot ar lopinavīru/ritonavīru, ko lieto kopā ar tenofovīra disopoksila fumarātu, paredzams, ka Harvoni palielinās tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra disopoksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav pierādīts. Kombinācija jālieto piesardzīgi, veicot biežu nieru funkcijas uzraudzību, ja nav pieejamas citas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ar ritonavīru papildināts tipranavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Harvoni lietošana vienlaicīgi ar tipranavīru (papildināta ar ritonavīru) samazina ledipasvīra koncentrāciju, samazinot Harvoni terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES INHIBITORI		
Raltegravīrs (400 mg divas reizes dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^d	Raltegravīrs ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvīrs ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Nav nepieciešama Harvoni vai raltegravīra devas pielāgošana.
Raltegravīrs (400 mg divas reizes dienā)/ sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^d	Raltegravīrs ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvīrs ↔ 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)	
Elvitegravīrs/ kobicistats/ emtricitabīns/ tenofovīra disoproksila fumarāts (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg reizi dienā) ^c / sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^c	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ emtricitabīns ↑ tenofovīrs <i>Konstatēts:</i> Elvitegravīrs ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistats ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvīrs ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvīrs ↑ 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)	Nozīmējot ar elvitegravīru/ kobicistatu/ emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu, paredzams, ka Harvoni palielinās tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra disoproksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Harvoni un farmakokinētikas pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav pierādīts. Kombinācija jālieto piesardzīgi, veicot biežu nieru funkcijas uzraudzību, ja nav pieejamas citas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Dolutegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ dolutegravīrs ↔ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Nav nepieciešama devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
ĀRSTNIECĪBAS AUGUS SATUROŠI UZTURA BAGĀTINĀTĀJI		
Asinszāles (Hypericum perforatum) preparāti	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Harvoni kontrindicēts lietošanai kopā ar asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Rosuvastatīns ^g	↑ rosuvasatīns (inhibē zāļu transportvielas OATP un BCRP)	Vienlaicīga Harvoni lietošana ar rosuvasatīnu var būtiski palielināt rosuvasatīna koncentrāciju (vairākkārtīga AUC palielināšanās), kas saistīta ar palielinātu miopātiju, tai skaitā rābdomiolīzes, risku. Vienlaicīga Harvoni lietošana ar rosuvasatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pravastatīns ^g	↑ pravastatīns	Vienlaicīga Harvoni lietošana ar pravastatīnu var būtiski palielināt pravastatīna koncentrāciju, kas saistīta ar palielinātu miopātiju risku. Šiem pacientiem ieteicama klīnisko un bioķīmisko rādītāju kontrole, un var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Citi statīni	<i>Paredzams:</i> ↑ statīni	Nevar izslēgt mijiedarbību ar citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Vienlaicīgi lietojot ar Harvoni, jāapsver statīnu devas samazināšana un rūpīgi jāuzrauga statīnu nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ ledipasvīrs	Nav nepieciešama Harvoni vai metadona devas pielāgošana.
Metadons (uzturošā metadona terapija [no 30 līdz 130 mg/dienā])/sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^d	R-metadons ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadons ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvīrs ↓ 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)	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns ^g	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ ledipasvīrs ↔ ciklosporīns	Vienlaicīgas lietošanas sākumā Harvoni vai ciklosporīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc tam ir nepieciešama rūpīga ciklosporīna līmeņa novērošana un iespējamā devas pielāgošana.
Ciklosporīns (600 mg vienreizēja deva)/ sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^h	Ciklosporīns ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvīrs ↑ 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)	
Takrolims	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ ledipasvīrs	Vienlaicīgas lietošanas sākumā Harvoni vai takrolima devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc tam ir nepieciešama rūpīga takrolima līmeņa novērošana un iespējamā devas pielāgošana.
Takrolims (5 mg vienreizēja deva)/ sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^h	Takrolims ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvīrs ↓ 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)	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Harvoni
IEKŠKĪGI LIETOJAMI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts/ etinilestradiols (norgestimāts 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiols 0,025 mg)/ ledīpasvīrs (90 mg reizi dienā) ^d	Norelgestromīns ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrels ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilestradiols ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Nav nepieciešama iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu devas pielāgošana.
Norgestimāts/ etinilestradiols (norgestimāts 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiols 0,025 mg)/ sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^d	Norelgestromīns ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrels ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilestradiols ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

- Vienlaicīgi ar vienām pētījuma zālēm vai pētījuma zāļu kombināciju lietoto zāļu farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība (90% TI). Nav ietekmes = 1,00.
- Visi mijiedarbības pētījumi veikti veseliem brīvprātīgajiem.
- Lietots kā Harvoni.
- Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību 70-143% robežās.
- Šīs zāles pieder zāļu grupai, kurai paredzama līdzīga mijiedarbība.
- Līdzīgi rezultāti tika iegūti, lietojot atazanavīru/ritonavīru + emtricitabīnu/tenofovīra disopoksila fumarātu vai darunavīru/ritonavīru + emtricitabīnu/tenofovīra disopoksila fumarātu un Harvoni secīgi (ar 12 stundu intervālu).
- Šis pētījums tika veikts, lietojot vēl divas tiešas darbības pretvīrusu zāles.
- Bioekvivalence/ekvivalences robeža 80-125%.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lietojot Harvoni kombinācijā ar ribavīrīnu, pacientēm un vīriešu kārtas pacientu partnerēm ārkārtīgi rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Visām dzīvnieku sugām saskarsmē ar ribavīrīnu novērota būtiska teratogēna un/vai embriocīda iedarbība. Sievietēm reproduktīvā vecumā vai to vīriešu kārtas partneriem ārstēšanas periodā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, kā norādīts ribavīrīna zāļu aprakstā. Papildu informāciju skatīt ribavīrīna zāļu aprakstā.

Grūtniecība

Dati par ledīpasvīra, sofosbuvīra vai Harvoni lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Lietojot ledipasvīru vai sofosbuvīru, žurkām un trušiem netika konstatēta būtiska ietekme uz augļa attīstību. Tomēr nav bijis iespējams pilnībā paredzēt sofosbuvīra iedarbības robežas žurkām salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Harvoni lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ledipasvīrs vai sofosbuvīrs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem liecina par ledipasvīra un sofosbuvīra metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc Harvoni nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par Harvoni ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ledipasvīra vai sofosbuvīra kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

Ja ribavirīns tiek lietots vienlaicīgi ar Harvoni, jāņem vērā kontrindikācijas par ribavirīna lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā (skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Harvoni (lietots ar vai bez ribavirīna) neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, pacienti ir jābrīdina, ka, salīdzinot ar placebo, pacientiem, kurus ārstēja ar ledipasvīru/sofosbuvīru, biežāk novēroja nespēku.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums pieaugušajiem

Harvoni drošuma izvērtējuma pamatā galvenokārt ir datu apkopojums no nekontrolētiem 3. fāzes klīniskiem pētījumiem, kuros piedalījās 1952 pacienti, kuri saņēma Harvoni 8, 12 vai 24 nedēļas (tai skaitā 872 pacienti, kas saņēma Harvoni kombinācijā ar ribavirīnu).

Nevēlamo notikumu dēļ terapija tika pilnībā pārtraukta 0%, < 1% un 1% pacientiem ledipasvīra/sofosbuvīra grupās, kas zāles lietoja attiecīgi 8, 12 un 24 nedēļas, un < 1%, 0% un 2% pacientiem ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavirīna kombinācijas grupās, kas zāles lietoja attiecīgi 8, 12 un 24 nedēļas.

Klīniskajos pētījumos nespēku un galvassāpes biežāk novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar ledipasvīru/sofosbuvīru, salīdzinot ar placebo. Lietojot ledipasvīru/sofosbuvīru kopā ar ribavirīnu, visbiežāk sastopamās ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavirīna kombinācijas nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam ribavirīna drošuma profilam, un netika novērots sagaidāmo nevēlamo blakusparādību biežuma vai smaguma pieaugums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk norādītas nevēlamās blakusparādības, lietojot Harvoni (7. tabula). Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$).

7. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot Harvoni

Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	galvassāpes
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	izsitumi
Nav zināms	angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi</i>	
Ļoti bieži	nespēks

Pieaugušie ar dekompensētu cirozi un/vai kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija

Divos atklāta tipa pētījumos (SOLAR-1 un SOLAR-2) tika novērtēts ledipasvīra/sofosbuvīra ar ribavirīnu 12 vai 24 nedēļu lietošanas drošuma profils pieaugušajiem ar dekompensētu aknu slimību un/vai pacientiem, kuriem tika veikta aknu transplantācija. Netika atklātas jaunas nevēlamās blakusparādības pacientiem ar dekompensētu aknu cirozi un/vai pacientiem, kuriem tika veikta aknu transplantācija un kas saņēma ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavirīnu. Lai gan šajā pētījumā nevēlamie notikumi, tostarp nopietni nevēlamie notikumi, radās biežāk, salīdzinot ar pētījumiem, no kuriem izslēdza pacientus ar dekompensētu aknu slimību un/vai pacientus, kuriem veikta aknu transplantācija, novērotie nevēlamie notikumi atbilda paredzētajām klīniskajām komplikācijām progresējošas aknu slimības un/vai transplantācijas gadījumā vai atbilda zināmajam ribavirīna drošuma profilam (papildu informāciju par šo pētījumu skatīt 5.1. apakšpunktā).

39% un 13% pacientu, kuri tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavirīnu, ārstēšanas laikā tika novērota hemoglobīna pazemināšanās attiecīgi līdz < 10 g/dl un $< 8,5$ g/dl. 15% pacientu pārtrauca ribavirīna lietošanu.

7% aknu transplantāta saņēmējiem tika pielāgotas imūnsupresīvo vielu devas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ledipasvīru/sofosbuvīru pētīja atklātā pētījumā (pētījums 0154), 12 nedēļas lietojot 18 pacientiem ar 1. genotipa CVH un smagiem nieru darbības traucējumiem. Veicot šīs ierobežotās klīniskā drošuma datu kopas analīzi, nevēlamo notikumu skaits nebija būtiski lielāks par rādītājiem, kas sagaidāmi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Harvoni drošums ir vērtēts 12 nedēļu nekontrolētā pētījumā 95 pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze (pētījums 4063). Šajos apstākļos sofosbuvīra metabolīta GS-331007 iedarbība palielinājās 20 reizes, pārsniedzot līmeni, pie kura preklīniskajos pētījumos tika konstatētas nevēlamās blakusparādības. Veicot šīs ierobežotās klīniskā drošuma datu kopas analīzi, nevēlamo notikumu un nāves gadījumu skaits būtiski neatšķīrās no rādītājiem, kas sagaidāmi TNS pacientiem.

Pediatriskā populācija

Harvoni drošums un efektivitāte, lietojot pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem, balstās uz datiem, kas iegūti 2. fāzes atklātā klīniskajā pētījumā (pētījums 1116), kurā piedalījās 226 pacienti, kuri 12 vai 24 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru vai 24 nedēļas ar

ledipasvīru/sofosbuvīru plus ribavirīnu. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda tām, kas klīniskajos pētījumos tika novērotas, lietojot ledipasvīru/sofosbuvīru pieaugušajiem (skatīt 7. tabulu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

Ja Harvoni lieto ar amiodaronu un/vai citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem.

Ādas bojājumi

Biežums nav zināms: Stīvensa–Džonsona sindroms

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākās dokumentētās ledipasvīra un sofosbuvīra devas bija attiecīgi 120 mg divas reizes dienā 10 dienas un vienreizēja 1200 mg deva. Lietojot šādas devas, pētījumos veseliem brīvprātīgajiem nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi, un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga pacientiem placebo grupās. Lielāku devu iedarbība nav zināma.

Nav pieejami specifiski antidoti lietošanai Harvoni pārdozēšanas gadījumā. Pēc pārdozēšanas pacientu nepieciešams novērot, lai izvērtētu iespējamo toksicitāti. Ārstēšana Harvoni pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, ieskaitot vitālo pazīmju un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Veicot hemodialīzi, ledipasvīrs, visticamāk, netiks būtiski izvadīts, jo ledipasvīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām. Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi, ar izvades koeficientu 53%, izvadīt no organisma galveno sofosbuvīra cirkulējošo metabolītu GS-331007.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešas darbības pretvīrusu līdzeklis, ATK kods: J05AP51

Darbības mehānisms

Ledipasvīrs ir CHV inhibitors, kas iedarbojas uz CHV NS5A proteīnu, kuram ir būtiska loma gan RNS replikācijā, gan CHV virionu veidošanā. Šobrīd nav iespējams bioķīmiski apstiprināt ledipasvīra radīto NS5A inhibīciju, jo NS5A nepiemīt enzīma funkcijas. *In vitro* rezistences atlases un krusteniskās rezistences pētījumos konstatēts, ka ledipasvīra darbības veids ir iedarbība uz NS5A.

Sofosbuvīrs inhibē CHV NS5B RNS-atkarīgo RNS polimerāzi, kurai ir būtiska loma vīrusa replikācijā, un iedarbojas uz visiem genotipiem. Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas intracelulāri metabolizējas par farmakoloģiski aktīvu uridīna analoga trifosfātu (GS-461203), kas, savukārt, ar NS5B polimerāzes palīdzību var iekļauties CHV RNS un kļūt par ķēdes terminatoru. GS-461203 (sofosbuvīra aktīvais metabolīts) neinhibē ne cilvēka DNS un RNS polimerāzes, ne mitohondriju RNS polimerāzi.

Pretvīrusu aktivitāte

Ledipasvīra un sofosbuvīra EC₅₀ vērtības pret pilna garuma vai himēriskiem replikoniem, kas kodēja NS5A un NS5B secības klīniskajos izolātos, ir norādītas 8. tabulā. Cilvēka seruma klātbūtne 40% koncentrācijā neietekmēja sofosbuvīra anti-CHV aktivitāti, bet 12 reizes samazināja ledipasvīra anti-CHV aktivitāti pret 1.a genotipa CHV replikoniem.

8. tabula. Ledipasvīra un sofosbuvīra aktivitāte pret himēriskiem replikoniem

Replikona genotipi	Ledipasvīra aktivitāte (EC ₅₀ , nM)		Sofosbuvīra aktivitāte (EC ₅₀ , nM)	
	Stabili replikoni	NS5A pagaidu replikoni Mediāna (intervāls) ^a	Stabili replikoni	NS5B pagaidu replikoni Mediāna (intervāls) ^a
1.a genotips	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
1.b genotips	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
2.a genotips	21-249	-	50	29 (14-81)
2.b genotips	16-530 ^b	-	15 ^b	-
3.a genotips	168	-	50	81 (24-181)
4.a genotips	0,39	-	40	-
4.d genotips	0,60	-	-	-
5.a genotips	0,15 ^b	-	15 ^b	-
6.a genotips	1,1 ^b	-	14 ^b	-
6.e genotips	264 ^b	-	-	-

a. Pagaidu replikoni, kas pārnēsā NS5A vai NS5B no pacientu izolātiem.

b. Lai pārbaudītu ledipasvīru, tika izmantoti himēriski replikoni, kas pārnēsā 2.b, 5.a, 6.a un 6.e genotipa NS5A gēnus, bet lai pārbaudītu sofosbuvīru tika izmantoti himēriski replikoni, kas pārnēsā 2.b, 5.a vai 6.a genotipa NS5B gēnus.

Rezistence

Šūnu kultūrā

Šūnu kultūrā tika izdalīti 1.a un 1.b genotipa CHV replikoni ar samazinātu jutību pret ledipasvīru. Samazināta jutība pret ledipasvīru tika saistīta ar primāro NS5A substitūciju Y93H gan 1.a, gan 1.b genotipā. Turklāt 1.a genotipa replikonos izveidojās Q30E substitūcija. Tēmēta NS5A RSV mutagenēze parādīja, ka substitūcijas, kas izraisa izmaiņas > 100 un ≤ 1 000 reizes attiecībā uz jutību pret ledipasvīru, ir Q30H/R, L31I/M/V, P32L un Y93T 1.a genotipā un P58D un Y93S 1.b genotipā; un substitūcijas, kas izraisa izmaiņas > 1 000 reizes, ir M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S 1.a genotipā un A92K un Y93H 1.b genotipā.

Šūnu kultūrā tika izdalīti daudzu genotipu, tai skaitā 1.b, 2.a, 2.b, 3.a, 4.a, 5.a un 6.a, CHV replikoni ar samazinātu jutību pret sofosbuvīru. Visos izmeklētajos replikonu genotipos samazināta jutība pret sofosbuvīru tika saistīta ar primāro NS5B S282T substitūciju. Tēmēta S282T substitūcijas mutagenēze 8 genotipu replikonos izraisīja 2 līdz 18 kārtēju jutības samazināšanos pret sofosbuvīru un samazināja vīrusu replikācijas kapacitāti par 89% līdz 99% salīdzinājumā ar atbilstošo savvaļas tipu.

Klīniskajos pētījumos – pieaugušie ar 1. genotipu

Veicot apkopoto datu analīzi pacientiem, kuri 3. fāzes pētījumos saņēma ledipasvīru/sofosbuvīru (ION-3, ION-1 un ION-2), 37 pacienti (29 ar 1.a genotipu un 8 ar 1.b genotipu) atbilda rezistences analīzes kritērijiem – viroloģiskai neveiksmei vai agrīnai pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanai un CHV RNS > 1000 SV/ml. NS5A un NS5B padziļinātas sekvencēšanas dati (testa robežsliekšnis 1%) pēc sākotnējā stāvokļa bija pieejami attiecīgi 37/37 un 36/37 pacientiem.

29/37 pacientiem (22/29 1.a genotipa un 7/8 1.b genotipa), kuri nerasniedza noturīgu viroloģiskās atbildes reakciju (NVAR), izolātos pēc sākotnējā stāvokļa tika konstatēti ar NS5A rezistenci saistīti varianti (RSV). No 29 pacientiem ar 1.a genotipu, kuri kvalificējās rezistences pārbaudei, 22/29 (76%) pacientiem ārstēšanas neveiksmes gadījumā konstatēja vienu vai vairākus NS5A RSV K24, M28, Q30, L31, S38 un Y93 pozīcijā, bet pārējiem 7/29 pacientiem ārstēšanas neveiksmes gadījumā NS5A RSV nekonstatēja. Visbiežāk konstatēja Q30R, Y93H un L31M variantu. No 8 pacientiem ar

1.b genotipu, kuri kvalificējās rezistences pārbaudei, 7/8 (88%) pacientiem ārstēšanas neveiksmes gadījumā konstatēja vienu vai vairākus NS5A RSV L31 un Y93 pozīcijā, bet 1/8 pacientiem ārstēšanas neveiksmes gadījumā NS5A RSV nekonstatēja. Visbiežāk konstatēja Y93H variantu. No 8 pacientiem, kuriem ārstēšanas neveiksmes gadījumā nekonstatēja NS5A RSV, 7 pacienti saņēma 8 nedēļu ārstēšanu (n = 3 ar ledipasvīru/sofosbuvīru; n = 4 ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu) un 1 pacients 12 nedēļas saņēma ledipasvīru/sofosbuvīru. Veicot fenotipa analīzi izolātiem pēc sākotnējā stāvokļa, kas iegūti pacientiem, kuriem ārstēšanas neveiksmes gadījumā konstatēts NS5A RSV, tika atklāta no 20 līdz vismaz > 243 reizēm (lielākā testētā deva) samazināta jutība pret ledipasvīru. Tēmēta Y93H substitūcijas mutāģenēze 1.a un 1.b genotipā un Q30R un L31M substitūcijas mutācija 1.a genotipā izraisīja izteiktu jutības samazināšanos pret ledipasvīru (EC₅₀ izmaiņas intervālā no 544 līdz 1 677 reizēm).

Starp pacientiem pēc transplantācijas ar kompensētu aknu slimību vai pacientiem ar dekompensētu aknu slimību pirms vai pēc transplantācijas (pētījumi SOLAR-1 un SOLAR-2) recidīvs bija saistīts ar vienu vai vairāku šādu NS5A RSV noteikšanu: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D un Y93H/C 12 no 14 pacientiem ar 1a genotipu, un L31M, Y93H/N 6 no 6 pacientiem ar 1b genotipu.

NS5B substitūcija ar E237G tika noteikta 3 pacientiem (1 ar genotipu 1b un 2 ar genotipu 1a) 3. fāzes pētījumos (ION-3, ION-1 un ION-2) un 3 pacientiem ar 1a genotipa infekciju pētījumos SOLAR-1 un SOLAR-2 recidīva laikā. Substitūcija ar E237G uzrādīja 1,3 reizes lielu samazinājumu uzņēmībai pret sofosbuvīru 1a genotipa replikona testā. Šīs substitūcijas klīniskais nozīmīgums šobrīd nav zināms.

3. fāzes pētījumos viroloģiskas neveiksmes gadījumā nevienam izolātam netika atrasta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcijas mutācija NS5B. Tomēr 2. fāzes pētījumā (LONESTAR) vienam pacientam ārstēšanas neveiksmes gadījumā pēc 8 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru tika atklāta NS5B S282T substitūcija kombinācijā ar NS5A substitūciju L31M, Y93H un Q30L. Šis pacients vēlāk 24 nedēļas tika atkārtoti ārstēts ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu un pēc atkārtotas ārstēšanas sasniedza NVAR.

SIRIUS pētījumā (skatīt „Klīniskā efektivitāte un drošums” zemāk) 5 pacientiem ar 1. genotipa infekciju izveidojās recidīvs pēc ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar vai bez ribavīrīna. Recidīvā tika novērots NS5A RSV 5/5 pacientiem (1.a genotipam: Q30R/H + L31M/V [n = 1] un Q30R [n = 1]; 1.b genotipam: Y93H [n = 3]).

Klīniskajos pētījumos – pieaugušie ar 2., 3., 4., 5. un 6. genotipu

NS5A RSV: klīniskajā pētījumā nevienam pacientam, kas inficēts ar 2. genotipu, neizveidojās recidīvs, tāpēc nav datu par NS5A RSV neveiksmes gadījumā.

Pacientiem, kas inficēti ar 3. genotipu un kuriem ir viroloģiskas neveiksmes gadījums, NS5A RSV attīstību (ieskaitot sākotnējā stāvoklī esošo RSV pārsvaru) parasti neveiksmes laikā neatklāja (n = 17).

No pacientiem ar 4., 5. un 6. genotipa infekciju novērtēts tikai neliels skaits pacientu (kopā 5 pacienti ar neveiksmi). 1 pacientam (4. genotips) CHV izveidojās NS5A substitūcija Y93C, kamēr visiem pacientiem NS5A RSV, ko novēroja sākotnējā stāvoklī, novēroja arī neveiksmes brīdī. Pētījumā SOLAR-2 viens pacients ar 4d genotipu uzrādīja NS5B substitūciju ar E237G recidīva brīdī. Šīs substitūcijas klīniskais nozīmīgums šobrīd nav zināms.

NS5B RSV: NS5B substitūcija S282T CHV izveidojās 1/17 3. genotipa neveiksmēm, un CHV 1/3, 1/1 un 1/1 attiecīgi 4., 5. un 6. genotipa neveiksmēm.

Sākotnējā stāvoklī konstatēto ar CHV rezistenci asociēto variantu ietekme uz ārstēšanas iznākumu

Pieaugušie ar 1. genotipu

Lai noteiktu saistību starp sākotnējā stāvokļa NS5A RSV un ārstēšanas iznākumu, tika veiktas analīzes. 3. fāzes pētījumu apkopotajā analīzē, veicot populācijas vai padziļinātās sekvenčēšanas analīzi, 16% pacientu sākotnējā stāvoklī tika konstatēti NS5A RSV neatkarīgi no apakštipa.

NS5A RSV pārsvars sākotnējā stāvoklī tika konstatēts pacientiem, kuriem 3. fāzes pētījumos izveidojās recidīvs (skatīt „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Pēc 12 nedēļu ilgas ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru (bez ribavīrīna) no iepriekš ārstētiem pacientiem (ION-2 pētījuma 1. grupa) 4/4 pacienti ar sākotnējā stāvokļa NS5A RSV un ledipasvīra jutības izmaiņām ≤ 100 reizes sasniedza NVAR. Tajā pašā ārstēšanas grupā pacientiem ar sākotnējā stāvokļa NS5A RSV un izmaiņām > 100 reizes, recidīvu novēroja 4/13 (31%) pacientiem, salīdzinot ar 3/95 (3%) pacientiem bez sākotnējā stāvokļa RSV vai RSV izmaiņām ≤ 100 reizes.

Pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavīrīnu no iepriekš ārstētiem pacientiem ar kompensētu cirozi (SIRIUS, $n = 77$) 8/8 pacienti ar sākotnējo stāvokli NS5A RSV, kas izraisa > 100 reizes samazinātu jutību pret ledipasvīru, sasniedza NVAR12.

Starp pacientiem pēc transplantācijas ar kompensētu aknu slimību (pētījumi SOLAR-1 un SOLAR-2) nevienam no pacientiem ar sākotnējā stāvokļa NS5A RSV ($n = 23$) pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu nenovēroja recidīvu. Starp pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (pirms un pēc transplantācijas), 4 no 16 (25%) pacientiem ar NS5A RSV, kas izraisa > 100 reižu lielāku rezistenci, bija recidīvs pēc 12 nedēļu ilgas ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu, salīdzinot ar 7 no 120 (6%) pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī nebija NS5A RSV vai RSV, kas izraisa izmaiņas ≤ 100 reizes.

Pacientiem atklātajā NS5A RSV grupā, kuriem konstatēja izmaiņas > 100 reizēm, ietilpa šādas substitūcijas 1.a genotipā (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) vai 1.b genotipā (Y93H). Šāda sākotnējā stāvokļa NS5A RSV proporcija, ko konstatēja ar padziļinātās sekvencēšanas analīzi, variēja no ļoti zemas (testa robežsliekšnis = 1%) līdz augstai (galvenā plazmas populācijas daļa).

Veicot populācijas vai padziļinātās sekvencēšanas analīzi, 3. fāzes pētījumos nevienam pacientam sākotnējā stāvokļa NS5B sekvencē netika atklāta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcija. NVAR sasniedza visi 24 pacienti ($n = 20$ ar L159F+C316N; $n = 1$ ar L159F un $n = 3$ ar N142T), kuriem sākotnējā stāvoklī tika atklāti varianti, kas saistīti ar rezistenci pret NS5B nukleozīdu inhibitoriem.

Pieaugušie ar 2., 3., 4., 5. un 6. genotipu

Ierobežota pētījumu skaita dēļ sākotnējā stāvokļa NS5A RSV ietekme uz ārstēšanas iznākumu pacientiem ar HCH 2., 3., 4., 5. un 6. genotipu nav pilnībā izvērtēta. Lielas atšķirības dēļ sākotnējā stāvokļa NS5A RSV esamības vai neesamības iznākumos nenovēroja.

Pediatrijas pacienti

NS5A un/vai NS5B RSV klātbūtne pirms terapijas neietekmēja ārstēšanas iznākumu, jo visi pacienti ar pirmsterapijas RSV sasniedza NVAR12 un NVAR12. Vienam 8 gadus vecam pacientam, kas bija inficēts ar 1.a genotipa CHV un nesasniedza NVAR12, nebija NS5A vai NS5B nukleozīdus inhibējoši RSV sākotnējā stāvoklī un radās NS5A RSV Y93H, iestājoties recidīvam.

Krusteniskā rezistence

Ledipasvīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret S282T substitūciju NS5B, kas saistīta ar rezistenci pret sofosbuvīru, bet ar rezistenci pret ledipasvīru asociētās substitūcijas NS5A bija pilnībā jutīgas pret sofosbuvīru. Gan sofosbuvīrs, gan ledipasvīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem ar atšķirīgu darbības mehānismu, piemēram, NS5B nenuklozīdu inhibitoriem un NS3 proteāžu inhibitoriem. NS5A substitūcijas ar rezistenci pret ledipasvīru var samazināt citu NS5A inhibitoru pretvīrusu aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ledipasvīra [LDV]/sofosbuvīra [SOF] efektivitāte tika novērtēta trīs atklāta tipa 3. fāzes pētījumos, kuros kopumā pieejami dati par 1950 pacientiem ar HCH 1. genotipu. Vienā no trijiem 3. fāzes

pētījumiem piedalījās iepriekš neārstēti pacienti bez cirozes (ION-3), otrā – iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi un bez cirozes (ION-1), bet trešajā – pacienti ar cirozi un bez cirozes, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar interferona shēmām, tai skaitā shēmām, kas satur CHV proteāzes inhibitoru (ION-2). Pacientiem, kuri piedalījās šajos pētījumos, bija kompensēta aknu slimība. Visos trijos 3. fāzes pētījumos tika novērtēta ledipasvīra/sofosbuvīra ar vai bez ribavirīna efektivitāte.

Ārstēšanas ilgums visos pētījumos bija iepriekš noteikts. Klīnisko pētījumu laikā CHV RNS līmeni serumā mērija ar *COBAS TaqMan* CHV testu (2.0 versija), paredzētu lietošanai ar *High Pure System*. Testa zemākais nosakāmais līmenis (*lower limit of quantification* – LLOQ) bija 25 SV/ml. Primārais mērķa kritērijs CHV ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanā bija NVAR, kas tika definēta kā CHV RNS līmenis, kas mazāks par LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Iepriekš neārstēti pieaugušie bez cirozes – ION-3 (pētījums 0108) – 1. genotips

ION-3 izvērtēja 8 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar vai bez ribavirīna un 12 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru iepriekš neārstētiem pacientiem bez cirozes un HCH 1. genotipu. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1:1 vienā no trīs ārstēšanas grupām un stratificēja pēc CHV genotipa (1.a pret 1.b).

9. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji ION-3 pētījumā

Pacientu raksturojums	LDV/SOF 8 nedēļas (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 nedēļas (n = 216)	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 216)	KOPĀ (n = 647)
Vecums (gadi): mediāna (intervāls)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Vīriešu dzimums	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Rase: melnādaino/afroamerikāņu	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
balto	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
1.a genotips	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
IL28CC genotips	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas, veicot konvertāciju no FibroTest rezultātiem^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)
Nav interpretējams	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. Vienam pacientam LDV/SOF 8 nedēļu ārstēšanas grupā nebija apstiprināts 1. genotipa apakštips.

b. Pieejamie FibroTest rezultāti tika konvertēti punktu skaitā pēc Metavira klasifikācijas, izmantojot šādu konversiju: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

10. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija ION-3 pētījumā

	LDV/SOF 8 nedēļas (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 nedēļas (n = 216)	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 216)
NVAR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>			
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/215	0/216	0/216
Recidīvs ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Cits ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotips</i>			
1.a genotips	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
1.b genotips	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

8 nedēļu ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru bez ribavirīna bija līdzvērtīga 8 nedēļu ārstēšanai ar ledipasvīru/sofosbuvīru un ribavirīnu (ārstēšanas atšķirība 0,9%; 95% ticamības intervāls: no -3,9% līdz 5,7%) un 12 nedēļu ārstēšanai ar ledipasvīru/sofosbuvīru (ārstēšanas atšķirība -2,3%; 97,5%

ticamības intervāls: no -7,2% līdz 3,6%). No pacientiem, kuriem sākotnējā stāvokļa CHV RNS bija < 6 miljoni SV/ml, NVAR sasniedza 97% (119/123) 8 nedēļu ārstēšanas grupā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un 96% (126/131) 12 nedēļu ārstēšanas grupā ar ledipasvīru/sofosbuvīru.

11. tabula. Recidīvu biežums atbilstoši sākotnējā stāvokļa rādītājiem ION-3 pētījumā, grupa ar viruļģisko neveiksmi*

	LDV/SOF 8 nedēļas (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 nedēļas (n = 210)	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 211)
<i>Dzimums</i>			
Vīrieši	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Sievietes	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 genotips</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Bez CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Sākotnējā stāvokļa CHV RNS^a</i>			
CHV RNS < 6 miljoni SV/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
CHV RNS ≥ 6 miljoni SV/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Izslēgti pacienti, kuriem pārtraukts novērošanas periods vai kuri atsauca piekrišanu.

^a CHV RNS vērtības tika noteiktas, izmantojot Roche TaqMan analīzi; pacienta CHV RNS dažādās vizītēs var atšķirties.

Iepriekš neārstēti pieaugušie ar cirozi vai bez cirozes – ION-1 (pētījums 0102) – 1. genotips
ION-1 bija randomizēts, atklāta tipa pētījums, kas izvērtēja 12 un 24 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar vai bez ribavirīna 865 iepriekš neārstētiem pacientiem ar HCH 1. genotipu, tai skaitā pacientiem ar cirozi (randomizācijas attiecība 1:1:1:1). Randomizāciju stratificēja pēc cirozes esamības vai neesamības un CHV genotipa (1.a pret 1.b).

12. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji ION-1 pētījumā

Pacientu raksturojums	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 nedēļas (n = 217)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 nedēļas (n = 217)	KOPĀ (n = 865)
Vecums (gadi): mediāna (intervāls)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Vīriešu dzimums	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rase: melnādaino/afroamerikāņu	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
balto	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
1.a genotips ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC genotips	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas, veicot konvertāciju no FibroTest rezultātiem^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)
Nav interpretējams	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Diviem pacientiem LDV/SOF 12 nedēļu ārstēšanas grupā, vienam pacientam LDV/SOF + RBV 12 nedēļu ārstēšanas grupā, diviem pacientiem LDV/SOF 24 nedēļu ārstēšanas grupā un diviem pacientiem LDV/SOF+RBV 24 nedēļu ārstēšanas grupā nebija apstiprināts 1. genotipa apakštīps.

b. Pieejamie FibroTest rezultāti tika konvertēti punktu skaitā pēc Metavira klasifikācijas, izmantojot šādu konversiju: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

13. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija ION-1 pētījumā

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 217)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 217)
NVAR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>				
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Recidīvs ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Cits ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>NVAR biežums noteiktās apakšgrupās</i>				
<i>Genotips</i>				
1.a genotips	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
1.b genotips	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Ciroze^d</i>				
Nē	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Jā	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

- No LDV/SOF 12 nedēļu ārstēšanas grupas tika izslēgts viens pacients un no LDV/SOF+RBV 24 nedēļu ārstēšanas grupas tika izslēgts viens pacients, jo abi pacienti bija inficēti ar HCH 4. genotipu.
- Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.
- Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).
- Pacienti, kuriem nebija datu par cirozes statusu, tika izslēgti no šīs apakšgrupas analīzes.

Iepriekš ārstēti pieaugušie ar cirozi vai bez cirozes – ION-2 (pētījums 0109) – 1. genotips
 ION-2 bija randomizēts, atklāta tipa pētījums, kurā izvērtēja 12 un 24 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar vai bez ribavirīna (randomizācijas attiecība 1:1:1:1) ar 1. genotipa CHV inficētiem pacientiem ar cirozi vai bez cirozes, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar interferona shēmām, tai skaitā shēmām, kas satur CHV proteāzes inhibitoru. Randomizāciju stratificēja pēc cirozes esamības vai neesamības, CHV genotipa (1.a pret 1.b) un atbildes reakcijas uz iepriekšēju CHV ārstēšanu (recidīvs/uzlabojumi (*breakthrough*), salīdzinot ar nereaģēšanu uz ārstēšanu).

14. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji ION-2 pētījumā

Pacientu raksturojums	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 nedēļas (n = 111)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 nedēļas (n = 111)	KOPĀ (n = 440)
Vecums (gadi): mediāna (intervāls)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Vīriešu dzimums	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rase:	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
melnādaino/afroamer ikāņu					
balto	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
1.a genotips	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Iepriekšēja CHV ārstēšana</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
CHV proteāzes inhibitors + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
IL28CC genotips	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas, veicot konvertāciju no FibroTest rezultātiem^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)
Nav interpretējams	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

- a. Vienam pacientam LDV/SOF 24 nedēļu ārstēšanas grupā un vienam pacientam LDV/SOF+RBV 24 nedēļu ārstēšanas grupā bija iepriekšēja neveiksmīga ārstēšana ar nepegilto interferonu saturošu shēmu.
- b. Pieņemtie FibroTest rezultāti tika konvertēti punktu skaitā pēc Metavira klasifikācijas, izmantojot šādu konversiju: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

15. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija ION-2 pētījumā

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 111)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 111)
NVAR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>				
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Recidīvs ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Cits ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>NVAR biežums noteiktās apakšgrupās</i>				
<i>Genotips</i>				
1.a genotips	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
1.b genotips	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Ciroze</i>				
Nē	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Jā ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Iepriekšēja CHV ārstēšana</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
CHV proteāzes inhibitors + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

- a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.
- b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).
- c. Pacienti, kuriem nebija datu par cirozes statusu, tika izslēgti no šīs apakšgrupas analīzes.
- d. Punktu skaits pēc Metavira klasifikācijas = 4 vai punktu skaits pēc Isaka (*Ishak*) klasifikācijas ≥ 5, novērtējot aknu biopsiju, vai punktu skaits pēc FibroTest metodes > 0,75 un (APRI) > 2.

16. tabulā attēlots recidīvu biežums atsevišķās apakšgrupās, lietojot 12 nedēļu shēmas (ar vai bez ribavirīna) (skatīt arī iepriekšējo apakšpunktu „Sākotnējā stāvoklī konstatēto ar CHV rezistenci

asociēto variantu ietekme uz ārstēšanas iznākumu”). Pacientiem bez cirozes recidīvi tika novēroti tikai, ja sākotnējā stāvoklī tika konstatēti NS5A RSV un tika lietota ledipasvīra/sofosbuvīra terapija bez ribavīrīna. Pacientiem ar cirozi recidīvus novēroja abu shēmu lietošanas gadījumā, kā arī neatkarīgi no NS5A RSV konstatēšanas sākotnējā stāvoklī.

16. tabula. Recidīvu biežums atsevišķās apakšgrupās ION-2 pētījumā

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 111)	LDV/SOF 24 nedēļas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 111)
Uz ārstēšanu reaģējušo pacientu skaits ārstēšanas beigās	108	111	109	110
<i>Ciroze</i>				
Nē	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Jā	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Sākotnējā stāvoklī konstatētas ar rezistenci asociētās substitūcijas mutācijas NS5A^c</i>				
Nē	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Jā	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

- a. Visiem šiem 4 pacientiem bez cirozes, kuriem attīstījās recidīvs, sākotnējā stāvoklī tika konstatēts ar rezistenci asociētās NS5A polimorfisms.
b. Pacienti, kuriem nebija datu par cirozes statusu, tika izslēgti no šīs apakšgrupas analīzes.
c. Analīzē (ar padziļinātu sekvencēšanu) tika iekļauti ar rezistenci asociētie NS5A polimorfismi, kuriem izmaiņas EC₅₀ bija > 2,5 reizes (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T un Y93C/F/H/N/S CHV infekcijas 1.a genotipam un L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K un Y93C/H/N/S CHV infekcijas 1.b genotipam).
d. 3/3 no šiem pacientiem bija ciroze.
e. 0/4 no šiem pacientiem bija ciroze.
f. Vienam pacientam, kurš ārstēšanas beigās sasniedza vīrusu slodzi < LLOQ, nebija iegūti dati par sākotnējā stāvokļa NS5A, un šis pacients tika izslēgts no analīzes.

Iepriekš ārstēti pieaugušie ar cirozi – SIRIUS – 1. genotips

SIRIUS ietvēra pacientus ar kompensētu cirozi, kam bija neveiksmīga sākotnējā ārstēšana ar pegilētu interferonu (PEG-IFN) + ribavīrīnu un pēc tam neveiksmīga ārstēšana ar pegilēta interferona + ribavīrīna + NS3/4A proteāzes inhibitora shēmām. Ciroze tika noteikta ar biopsiju, Fibroscan testu (> 12,5 kPa) vai FibroTest rezultātu > 0,75 un ASAT: trombocītu attiecības rādītāju (APRI) > 2.

Pētījumā (dubultklā un placebo kontrolētā) tika izvērtēta 24 nedēļu ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru (ar ribavīrīna placebo) pret 12 nedēļu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavīrīnu. Pacienti pēdējā ārstēšanas grupā saņēma placebo (ledipasvīram/sofosbuvīram un ribavīrīnam) pirmajās 12 nedēļās, kam turpmākajās 12 nedēļās sekoja aktīva maskētā terapija. Pacienti tika stratificēti pēc CHV genotipa (1.a pret 1.b) un iepriekšējās atbildes reakcijas uz ārstēšanu (vai tika sasniegts CHV RNS < LLOQ).

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji tika salīdzināti starp abām ārstēšanas grupām. Mediānais vecums bija 56 gadi (intervāls: no 23 līdz 77); 74% no pacientiem bija vīrieši; 97% bija baltās rases; 63% bija CHV infekcijas 1.a genotips; 94% bija bez CC IL28B alēles (CT vai TT).

No 155 iekļautajiem pacientiem 1 pacients pārtrauca ārstēšanu laikā, kad saņēma placebo. No atlikušajiem 154 pacientiem NVAR12 kopumā sasniedza 149 pacienti abās ārstēšanas grupās; 96% (74/77) pacientu ledipasvīra/sofosbuvīra ar ribavīrīnu 12 nedēļu grupā un 97% (75/77) pacientu ledipasvīra/sofosbuvīra 24 nedēļu grupā. Visiem 5 pacientiem, kas nesaņiedza NVAR12, izveidojās recidīvs pēc reakcijas ārstēšanas beigās (skatīt apakšpunktu „Rezistence” – „Klīniskajos pētījumos” iepriekš).

Iepriekš ārstēti pacienti, kuriem bija neveiksmīga sofosbuvīra + ribavīrīna ± PEG-IFN ārstēšana

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte pacientiem, kuriem bija iepriekš neveiksmīga ārstēšana ar sofosbuvīru + ribavīrīnu ± PEG-IFN, tika pamatota divos klīniskajos pētījumos. Pētījumā 1118, 44 pacienti ar 1. genotipa infekciju, ieskaitot 12 pacientus ar cirozi, kuriem bija iepriekš neveiksmīga ārstēšana ar sofosbuvīru + ribavīrīnu + PEG-IFN vai ar sofosbuvīru + ribavīrīnu, 12 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu; NVAR bija 100% (44/44). Pētījumā ION-4 tika iekļauti

13 pacienti ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju ar 1. genotipu, ieskaitot 1 pacientu ar cirozi, kuriem bija neveiksmīga sofosbuvīra + ribavirīna ārstēšana; pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru NVAR bija 100% (13/13).

Vienlaicīga CHV/HIV infekcija pieaugušajiem – ION-4

ION-4 bija atklāta tipa klīniskais pētījums, kurā izvērtēja drošumu un efektivitāti 12 ārstēšanas nedēļās ar ledipasvīru/sofosbuvīru bez ribavirīna pacientiem ar 1. vai 4. genotipa HCH, kuri vai nu iepriekš nebija saņēmuši CHV terapiju, vai kuri bija saņēmuši terapiju, un pacientiem ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju. Pacientiem, kuri bija ārstēti iepriekš, bija neveiksmīga iepriekšējā ārstēšana ar PEG-IFN + ribavirīnu ± CHV proteāzes inhibitoru vai sofosbuvīru + ribavirīnu ± PEG-IFN. Pacienti saņēma stabilu HIV-1 pretretrovīrusu terapiju, kurā emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāts tika ievadīts kopā ar efavirenzu, rilpivirīnu vai raltegravīru.

Mediānais vecums bija 52 gadi (intervāls: no 26 līdz 72); 82% no pacientiem bija vīrieši; 61% bija baltās rases; 34% bija melnās rases; 75% bija 1. a genotipa CHV infekcija; 2% bija 4. genotipa infekcija; 76% bija bez CC IL28B alēles (CT vai TT); un 20% bija kompensēta ciroze. Piecdesmit pieci procenti (55%) no pacientiem bija iepriekš ārstēti.

17. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija ION-4 pētījumā.

	LDV/SOF 12 nedēļas (n = 335)
NVAR	96% (321/335) ^a
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>	
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	< 1% (2/335)
Recidīvs ^b	3% (10/333)
Cits ^c	< 1% (2/335)
<i>NVAR biežums noteiktās apakšgrupās</i>	
Pacienti ar cirozi	94% (63/67)
Pacienti ar cirozi, kuri iepriekš ārstēti	98% (46/47)

a. Pētījumā tika iekļauti 8 pacienti ar 4. genotipa CHV infekciju, no kuriem 8/8 sasniegta NVAR12.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

Vienlaicīga CHV/HIV infekcija pieaugušajiem – ERADICATE

ERADICATE bija atklāta tipa pētījums, kurā izvērtēja 12 ārstēšanas nedēļas ar ledipasvīru/sofosbuvīru 50 pacientiem ar vienlaicīgu HCH 1. genotipa un HIV infekciju. Neviens pacientam nebija cirozes un neviens pacients nebija iepriekš saņēmis CHV ārstēšanu; 26% (13/50) pacientu nebija iepriekš saņēmuši HIV pretretrovīrusu terapiju un 74% (37/50) pacientu vienlaicīgi saņēma HIV pretretrovīrusu ārstēšanu. Starpposmu analīzes laikā 40 pacientiem pēc ārstēšanas bija pagājušas 12 nedēļas un 98% (39/40) bija sasnieguši NVAR12.

Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija – SOLAR-1 un SOLAR 2

SOLAR-1 un SOLAR-2 bija divi atklāta tipa klīniskie pētījumi, kuros izvērtēja 12 un 24 nedēļu ilgu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru kopā ar ribavirīnu pacientiem ar 1. un 4. genotipa HCH infekciju, kam veikta aknu transplantācija un/vai kam ir dekompensēta aknu slimība. Abu pētījumu struktūra bija identiska. Pacienti tika iekļauti vienā no septiņām grupām atbilstoši aknu transplantācijas statusam un aknu darbības traucējumu smagumam (skatīt 18. tabulu). Pacienti ar CPT rādītāju >12 tika izslēgti no pētījuma. Katrā grupā pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavirīna saņemšanai 12 vai 24 nedēļas.

Starp ārstēšanas grupām demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji bija līdzsvaroti. Starp 670 pacientiem mediānais vecums bija 59 gadi (diapazons: no 21 līdz 81 gads); 77% no pacientiem bija vīrieši; 91% bija baltās rases; vidējais ķermeņa masas indekss bija 28 kg/m² (diapazons: no 18 līdz 49 kg/m²); 94% un 6% bija attiecīgi 1. un 4. genotipa CHV infekcija; 78% pacientu bija iepriekšējās

CHV terapijas neveiksme. Starp pacientiem ar dekompensētu cirozi (pirms vai pēc transplantācijas) 64% un 36% atslēdz brīdī bija attiecīgi B un C klases CPT, 24% bija sākotnējā stāvokļa aknu slimības beigu fāzes modelēšanas (MELD – *Model for End Stage Liver Disease*) rādītājs lielāks par 15.

18. tabula. Apkopotās ārstēšanas atbildes reakcijas (NVAR12) SOLAR-1 un SOLAR-2 pētījumos

	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 307)^{a,b}
	NVAR	NVAR
Pirms transplantācijas		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
Pēc transplantācijas		
Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^c	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^c	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^c	57% (4/7)	78% (7/9)
FHH	100% (7/7)	100% (4/4)

a. Divpadsmit pacienti, kas saņēma transplantāciju pirms 12. nedēļas pēc ārstēšanas, ar CHV RNS <LLQQ pēdējā mērījumā pirms transplantācijas tika izslēgtas.

b. Divi pacienti, kuriem nebija dekompensētas cirozes un kas arī nebija saņēmušas aknu transplantāciju, tika izslēgtas, jo neatbilda nevienas terapijas grupas iekļaušanas kritērijiem.

c. CPT = *Child-Pugh-Turcotte*, FCH = fibrozējošs holestatisks hepatīts. CPT A = CPT rādītājs 5-6 (kompensēts), CPT B = CPT rādītājs 7-9 (dekompensēts), CPT C = CPT rādītājs 10-12 (dekompensēts).

Četrdesmit pacienti ar 4. genotipa HCH tika iekļautas pētījumos SOLAR-1 un SOLAR-2, un, saņemot ārstēšanu 12 vai 24 nedēļas, NVAR12 bija attiecīgi 92% (11/12) un 100% (10/10) pacientu pēc transplantācijas bez dekompensētas cirozes un 60% (6/10) un 75% (6/8) pacientu ar dekompensētu cirozi (pēc un pirms aknu transplantācijas. No 7 pacientiem, kam bija NVAR12 sasniegšanas neveiksme, recidīvs bija 3 personām, visām bija dekompensēta ciroze un saņēma ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu 12 nedēļas.

Lai novērtētu NVAR12 ietekmi uz aknu darbību, izmaiņas MELD un CPT rādītājā no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai pēc ārstēšanas tika analizētas visiem pacientiem ar dekompensētu cirozi (pirms vai pēc transplantācijas), kas sasniedza NVAR12 un par kuriem dati bija pieejami (n = 123).

Izmaiņas MELD rādītājos: starp tiem, kas sasniedza NVAR12, saņemot 12 nedēļu ilgu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavīrīnu, 57% (70/123) un 19% (23/123) attiecīgi bija uzlabojums vai nebija izmaiņu MELD rādītājā, salīdzinot sākotnējo stāvokli ar 12. nedēļu pēc ārstēšanas; no 32 pacientiem, kuriem MELD rādītājs sākotnējā stāvoklī bija ≥ 15 , 59% (19/32) 12. nedēļā pēc ārstēšanas MELD rādītājs bija < 15 . Tika novērots, ka uzlabojumus MELD rādītājos galvenokārt izraisīja kopējā bilirubīna uzlabojumi.

Izmaiņas CPT rādītājā un klasē: starp tiem, kas sasniedza NVAR12, saņemot 12 nedēļu ilgu ārstēšanu ar ledipasvīru/sofosbuvīru kopā ar ribavīrīnu, 60% (74/123) un 34% (42/123) bija attiecīgi uzlabojums vai nebija izmaiņu CPT rādītājā, salīdzinot sākotnējo stāvokli ar 12. nedēļu pēc ārstēšanas; no 32 pacientiem, kuriem bija CPT C klases ciroze sākotnējā stāvoklī, 53% (17/32) bija CPT B klases ciroze 12. nedēļā pēc ārstēšanas; no 88 pacientiem, kuriem bija CPT B klases ciroze sākotnējā stāvoklī, 25% (22/88) bija CPT A klases ciroze 12. nedēļā pēc ārstēšanas. Tika novērots, ka uzlabojumus CPT rādītājos galvenokārt izraisīja kopējā bilirubīna un albumīna uzlabojumi.

Klīniskā efektivitāte un drošums 2., 3., 4., 5. un 6. genotipam (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
Ledipasvīru/sofosbuvīru novērtēja ar 1. genotipu nesaistītu infekciju ārstēšanai nelielos 2. fāzes pētījumos, kas apkopoti zemāk.

Klīniskajos pētījumos iekļāva pacientus ar cirozi vai bez cirozes, – iepriekš neārstētus pacientus vai pacientus, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar PEG-IFN + ribavīnu +/- CHV proteāzes inhibitoru.

2., 4., 5. un 6. genotipa infekciju gadījumos ārstēšana sastāvēja no ledipasvīra/sofosbuvīra bez ribavīna 12 nedēļas (19. tabula). 3. genotipa infekcijai ledipasvīru/sofosbuvīru lietoja ar vai bez ribavīna, arī 12 nedēļas (20. tabula).

19. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcijas (NVAR12), lietojot ledipasvīru/sofosbuvīru 12 nedēļas pacientiem ar CHV infekcijas 2., 4., 5. un 6. genotipu

Pētījums	GT	n	TE ^a	NVAR12		Recidīvs ^b
				Kopā	Ciroze	
Pētījums 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Pētījums 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Pētījums 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Pētījums 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a. TE (*treatment-experienced*): iepriekš ārstēto pacientu skaits

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

20. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcijas (NVAR12) pacientiem ar 3. genotipa infekciju (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas		LDV/SOF 12 nedēļas	
	NVAR	Recidīvs ^a	NVAR	Recidīvs ^a
<i>Iepriekš neārstēti</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pacienti bez cirozes	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pacienti ar cirozi	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Iepriekš ārstēti</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pacienti bez cirozes	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pacienti ar cirozi	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS (*not studied*): nav pētīta.

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījums 0154 bija atklāts klīniskais pētījums, kurā 12 nedēļu laikā novērtēja ledipasvīra/sofosbuvīra terapijas drošumu un efektivitāti 18 1. genotipa ar HCV inficētiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem bez dialīzes nepieciešamības. Sākotnējā stāvoklī diviem pacientiem bija ciroze un vidējais aGfA 24,9 ml/min (diapazons 9,0-39,6). NVAR12 tika sasniegts 18 no 18 pacientiem.

Pētījums 4063 bija atklāts, trīs grupu klīniskais pētījums, kurā tika vērtēta 8, 12 un 24 nedēļu ārstēšana ar ledipasvīru/sofosbuvīru kopumā 95 pacientiem ar 1. genotipa (72%), 2. genotipa (22%), 4. genotipa (2%), 5. genotipa (1%) vai 6. genotipa (2%) HCH un TNS, kam nepieciešama dialīze: 45 pacienti ar 1. genotipa CHV infekciju bez cirozes, kas iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu, 8 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru; 31 pacients ar 1. genotipa CHV infekciju, kas iepriekš bija saņēmis ārstēšanu, vai 2., 5. un 6. genotipa pacienti bez cirozes, kas iepriekš gan bija, gan nebija saņēmuši ārstēšanu, 12 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru; un 19 pacienti ar 1., 2. un 4. genotipa CHV infekciju ar kompensētu cirozi 24 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru. Kopumā no 95 pacientiem sākuma stāvoklī 20% pacientu bija ciroze, 22% pacientu bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu, 21% pacientu bija veikta nieru transplantācija, 92% tika veikta hemodialīze un 8% pacientu tika veikta peritoneālā dialīze; vidējais dialīzes ilgums bija 11,5 gadi (diapazons: no 0,2 līdz 43,0 gadiem). NVAR rādītāji 8, 12 un 24 nedēļu ledipasvīra/sofosbuvīra ārstēšanas grupām bija attiecīgi 93% (42/45), 100% (31/31) un 79% (15/19). No 7 pacientiem, kuri nesasniedza NVAR12, nevienam netika konstatēta virusoloģiskā neveiksme vai recidīvs.

Pediatriskā populācija

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem, kas inficēti ar CHV, tika noteikta 2. fāzes atklātā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 226 pacienti: 221 pacients ar 1. genotipa HCH, 2 pacienti ar 3. genotipa HCH un 3 pacienti ar 4. genotipa HCH (pētījums 1116) (skatīt 4.2. apakšpunktu par lietošanu bērniem).

Pacienti vecumā no 12 līdz 18 gadiem.

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta 100 pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuriem bija 1. genotipa CHV infekcija. 80 pacienti (n=80) nebija iepriekš ārstēti, bet 20 pacienti (n=20) iepriekš bija ārstēti. Visi pacienti tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru 12 nedēļas.

Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi iepriekš ārstētajiem un iepriekš neārstētajiem pacientiem bija līdzīgi. Mediānais vecums bija 15 gadi (diapazons no 12 līdz 17 gadiem); 63% pacientu bija sievietes; 91% bija baltās rases, 7% bija melnās rases un 2% bija aziāti; 13% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 61,3 kg (diapazons no 33,0 līdz 126,0 kg); 55% sākumstāvokļa CHV RNS līmenis bija 800000 SV/ml vai lielāks; 81% bija 1.a genotipa CHV infekcija; un 1 pacientam, kas iepriekš nebija ārstēts, bija zināms, ka ir ciroze. Lielākā pacientu daļa (84%) bija inficēti vertikālās pārvešanas ceļā.

Kopējais NVAR12 rādītājs bija 98% (98% [78/80] iepriekš neārstētiem un 100% [20/20] iepriekš ārstētiem pacientiem). 2 no 100 pacientiem (2%), abi iepriekš neārstētie pacienti, nesasniedza NVAR12 (sakarā ar novērošanas trūkumu). Nevienam pacientam nenovēroja viroloģisku neveiksmi.

Pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem.

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta 92 pacientiem vecumā no 6 līdz 12 gadiem, kuriem bija 1., 3., vai 4. genotipa CHV infekcija. 72 pacienti (78%) nebija iepriekš ārstēti, bet 20 pacienti (22%) iepriekš bija ārstēti. Astoņdesmit deviņi pacienti (87 pacienti ar 1. genotipa CHV infekciju un 2 pacienti ar 4. genotipa CHV infekciju) 12 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru, 1 iepriekš ārstēts pacients ar 1. genotipa CHV infekciju un cirozi tika ārstēts ar ledipasvīru/sofosbuvīru 24 nedēļas un 2 iepriekš ārstēti pacienti ar 3. genotipa CHV infekciju 24 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru un ribavirīnu. Mediānais vecums bija 9 gadi (diapazons no 6 līdz 11 gadiem); 59% pacientu bija vīrieši; 79% bija baltās rases, 8% bija melnās rases un 5% bija aziāti; 10% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 32,8 kg (diapazons no 17,5 līdz 76,4 kg); 59% sākumstāvokļa CHV RNS līmenis bija 800000 SV/ml vai lielāks; 84% bija 1.a genotipa CHV infekcija; 2 pacientiem (1 iepriekš neārstēts un 1 iepriekš ārstēts) bija ciroze. Lielākā pacientu daļa (97%) bija inficēti vertikālās pārvešanas ceļā.

NVAR rādītājs kopumā bija 99% (99% [88/89], 100% [1/1] un 100% [2/2] pacientiem, kuri attiecīgi 12 nedēļas tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru, 24 nedēļas ar ledipasvīru/sofosbuvīru, un 24 nedēļas ar ledipasvīru/sofosbuvīru un ribavirīnu). Vienam iepriekš neārstētam pacientam ar 1. genotipa CHV infekciju un cirozi, kurš tika ārstēts ar Harvoni 12 nedēļas, neizdevās sasniegt NVAR12 un iestājās recidīvs.

Pacienti vecumā no 3 līdz 6 gadiem.

Ledipasvīra/sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta 34 pacientiem vecumā no 3 līdz 6 gadiem, kuriem bija 1. genotipa (n = 33) vai 4. genotipa (n = 1) CHV infekcija. Nevienam pacientam nebija iepriekš ārstēts, un visi tika ārstēti ar ledipasvīru/sofosbuvīru 12 nedēļas. Mediānais vecums bija 5 gadi (diapazons no 3 līdz 5 gadiem); 71% pacientu bija sievietes; 79% bija baltās rases, 3% bija melnās rases un 6% bija aziāti; 18% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 19,2 kg (diapazons no 10,7 līdz 33,6 kg); 56% sākumstāvokļa CHV RNS līmenis bija 800000 SV/ml vai lielāks; 82% bija 1.a genotipa CHV infekcija; nevienam pacientam nebija ciroze. Visi pacienti (100%) bija inficēti vertikālās pārvešanas ceļā.

Kopējais NVAR rādītājs bija 97% (97% [32/33] pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju un 100% [1/1] pacientiem ar 4. genotipa CHV infekciju). Viens pacients, kurš priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu pēc piecām dienām zāļu neparastās garšas dēļ, NVAR nesasniedza.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas ledipasvīra/sofosbuvīra lietošanas pacientiem ar CHV infekciju ledipasvīra mediānā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 4,0 stundas pēc devas lietošanas. Sofosbuvīrs ātri uzsūcās organismā un mediāno maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz pēc ~1 stundas pēc devas lietošanas. Mediānā maksimālā GS-331007 koncentrācija plazmā tiek sasniegta 4 stundas pēc devas lietošanas.

Vadoties pēc populācijas farmakokinētiskajiem datiem pacientiem ar CHV infekciju, ledipasvīra ($n = 2113$), sofosbuvīra ($n = 1542$) un GS-331007 ($n = 2113$) vidējā ģeometriskā AUC_{0-24} vērtība līdzvara koncentrācijā bija attiecīgi 7290, 1320 un 12000 ng•h/ml. Ledipasvīra, sofosbuvīra un GS-331007 C_{max} vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 323, 618 un 707 ng/ml. Sofosbuvīra un GS-331007 AUC_{0-24} un C_{max} vērtības bija līdzīgas veselām pieaugušām personām un pacientiem ar CHV infekciju. Salīdzinot ar veselām personām ($n = 191$), ledipasvīra AUC_{0-24} un C_{max} vērtības bija par attiecīgi 24% un 32% zemākas nekā pacientiem ar CHV infekciju. Ledipasvīra AUC pieaug proporcionāli devai devu intervālā no 3 līdz 100 mg. Devu intervālā no 200 mg līdz 400 mg sofosbuvīra un GS-331007 AUC vērtības bija gandrīz proporcionālas devai.

Uztura ietekme

Salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā, lietojot vienreizēju ledipasvīra/sofosbuvīra devu kopā ar vidēji treknu vai taukvielām bagātu maltīti, sofosbuvīra AUC_{0-inf} vērtība palielinājās aptuveni 2 reizes, bet sofosbuvīra C_{max} tas būtiski neietekmēja. Lietojot kopā ar šāda veida maltītēm, GS-331007 un ledipasvīra iedarbība nemainījās. Harvoni var lietot neatkarīgi no uztura.

Izkliede

Vairāk nekā 99,8% ledipasvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Veselām personām pēc vienreizējas 90 mg [^{14}C]-ledipasvīra devas [^{14}C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija intervālā no 0,51 līdz 0,66.

Aptuveni 61-65% sofosbuvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām un 1 µg/ml līdz 20 µg/ml intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. GS-331007 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir minimāli izteikta. Veselām personām pēc vienreizējas 400 mg [^{14}C]-sofosbuvīra devas [^{14}C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija aptuveni 0,7.

Biotransformācija

In vitro nav konstatēts nosakāms ledipasvīra metabolisms, kurā piedalītos cilvēka CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4 enzīmi. Ir iegūti pierādījumi par lēnu oksidatīvo metabolismu, kura mehānisms nav zināms. Pēc vienreizējas 90 mg [^{14}C]-ledipasvīra devas sistēmisko iedarbību gandrīz pilnībā nodrošina pamatsavienojums (> 98%). Neizmainīts ledipasvīrs ir arī galvenais savienojums, kas izdalās ar fecēm.

Sofosbuvīrs plaši metabolizējas aknās, veidojot farmakoloģiski aktīvu nukleozīdu analoga trifosfātu GS-461203. Aktīvais metabolīts nav novērots. Metabolās aktivācijas ceļš ietver secīgu karboksilestera grupas hidrolīzi, ko katalizē cilvēka katēpsīns A vai karboksilesterāze 1, un fosforamidāta šķelšanu ar histidīna triādes nukleotīdu saistošā proteīna 1 palīdzību, kam seko fosforilēšana, ko nodrošina pirimidīna nukleotīda biosintēzes ceļš. Defosforilēšanas rezultātā veidojas nukleozīdu metabolīts GS-331007, ko nav iespējams efektīvi refosforilēt un kam nepiemīt anti-CHV aktivitāte *in vitro*. Aptuveni 85% no kopējās sistēmiskās ledipasvīra/sofosbuvīra iedarbības nodrošina GS-331007.

Eliminācija

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [^{14}C]-ledipasvīra 90 mg devas vidējā kopējā [^{14}C]-radioaktīvā izotopa devas atgūstamība fecēs un urīnā bija 87%, turklāt lielāko radioaktīvās devas daļu konstatēja

fēcēs (86%). Ar fēcēm neizmainītā veidā izdalītais ledipasvīrs veidoja vidēji 70% no lietotās devas, bet oksidatīvais metabolīts M19 – 2,2% no devas. Šie dati liecina, ka neizmainīta ledipasvīra izdalīšanās ar žulti ir galvenais eliminācijas ceļš, bet renālā izdalīšanās ir sekundārais ceļš (aptuveni 1%). Mediānais terminālais ledipasvīra eliminācijas pusperiods veseliem brīvprātīgajiem pēc ledipasvīra/sofosbuvīra lietošanas tukšā dūšā bija 47 stundas.

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-sofosbuvīra 400 mg devas vidējā kopējā devas atgūstamība bija lielāka par 92% – aptuveni 80% urīnā, 14% fēcēs un 2,5% izelpotajā gaisā. Lielāko daļu sofosbuvīra devas atgūstamību urīnā veidoja GS-331007 (78%), bet sofosbuvīru atguva 3,5%. Šie dati liecina, ka izdale caur nierēm ir nozīmīgs GS-331007 eliminācijas ceļš, un liela daļa tiek izdalīta aktīvās sekrēcijas veidā. Mediānie terminālie sofosbuvīra un GS-331007 eliminācijas pusperiodi pēc ledipasvīra/sofosbuvīra lietošanas bija attiecīgi 0,5 un 27 stundas.

Ne ledipasvīrs, ne sofosbuvīrs nav transportvielu, kas nodrošina iekļūšanu aknu šūnās – organiskās katjonu transportvielas (OCT) 1, organiskā anjonu transporta polipeptīda (OATP) 1B1 vai OATP1B3, substrāts. GS-331007 nav nieru transportvielu, tai skaitā organiskās anjonu transportvielas (OAT) 1, OAT3 vai OCT2, substrāts.

Ledipasvīra/sofosbuvīra iespējamā ietekme uz citām zālēm *in vitro*

Klīniskā fāzē lietotajās koncentrācijās ledipasvīrs neinhibē aknu transportvielas, tajā skaitā OATP 1B1 vai 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, vairāku zāļu un toksisko savienojumu izdalīšanās (*multidrug and toxic compound extrusion* – MATE) 1 transportvielu, vairāku zāļu rezistences proteīnu (*multidrug resistance protein* – MRP) 2 vai MRP4. Sofosbuvīrs un GS-331007 neinhibē P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 zāļu transportvielu, un GS-331007 neinhibē OAT1, OCT2 un MATE1.

Sofosbuvīrs un GS-331007 neinhibē un neinducē CYP vai uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 enzīmus.

Farmakokinētika īpašām populācijām

Rase un dzimums

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas ledipasvīra, sofosbuvīra vai GS-331007 farmakokinētisko rādītāju atšķirības rases dēļ. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas sofosbuvīra vai GS-331007 farmakokinētisko rādītāju atšķirības dzimuma dēļ. Ledipasvīra AUC un C_{max} vērtības sievietēm un vīriešiem bija par attiecīgi 77% un 58% augstākas, tomēr saistība starp dzimumu un ledipasvīra iedarbību netiek uzskatīta par klīniski būtisku.

Gados vecāki cilvēki

CHV inficētu pacientu populācijas farmakokinētikas dati liecināja, ka analizētajā vecuma intervālā (18 līdz 80 gadi) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz ledipasvīra, sofosbuvīra vai GS-331007 iedarbību. Ledipasvīra/sofosbuvīra klīniskajos pētījumos piedalījās 235 pacienti (8,6% no kopējā pacientu skaita), kuri bija vecumā no 65 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Kopsavilkums par dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu (NDT) ietekmi uz Harvoni sastāvdaļu iedarbību salīdzinājumā ar personām ar normālu nieru funkciju, kā aprakstīts turpmāk tekstā, ir attēlots 21. tabulā.

21. tabula. Dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu ietekme uz sofosbuvīra, GS-331007 un ledipasvīra iedarbību (AUC) salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību

	CHV negatīvi pacienti					Ar CHV inficēti pacienti	
	Viegli NDT (aGFĀ ≥ 50 un < 80 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$)	Vidēji smagi NDT (aGFĀ ≥ 30 un < 50 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$)	Smagi NDT (aGFĀ < 30 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$)	TNS, kam nepieciešama dialīze		Smagi NDT (aGFĀ < 30 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$)	TNS, kam nepieciešama dialīze
				Deva lietota 1 h pirms dialīzes	Deva lietota 1 h pēc dialīzes		
Sofosbuvīrs	1,6 reizes↑	2,1 reizi↑	2,7 reizes↑	1,3 reizes↑	1,6 reizes↑	~2 reizes↑	1,9 reizes↑
GS-331007	1,6 reizes↑	1,9 reizes↑	5,5 reizes↑	≥ 10 reizes↑	≥ 20 reizes↑	~6 reizes↑	23 reizes↑
Ledipasvīrs	-	-	↔	-	-	-	1,6 reizes↑

↔ apzīmē klīniski nebūtiskas izmaiņas ledipasvīra iedarbībā.

Ledipasvīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 90 mg ledipasvīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu, mediānais [intervāls] KrKl 22 [17-29] ml/min).

Sofosbuvīra farmakokinētika tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar viegliem (aGFĀ ≥ 50 un < 80 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$), vidēji smagiem (aGFĀ ≥ 30 un < 50 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$) un smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$) un pacientiem ar TNS, kam nepieciešama hemodialīze, pēc vienreizējas sofosbuvīra 400 mg devas, salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ > 80 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$). Ar hemodialīzes palīdzību no organisma iespējams efektīvi izvadīt GS-331007 ar izvades koeficientu aptuveni 53%. Pēc vienreizējas 400 mg sofosbuvīra devas lietošanas 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izvadījās aptuveni 18% no lietotās sofosbuvīra devas.

Ar HCV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus 12 nedēļas ārstēja ar ledipasvīru/sofosbuvīru (n=18), ledipasvīra, sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika atbilda tai, ko novēroja HCV negatīviem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Ledipasvīra, sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika tika pētīta ledipasvīra/sofosbuvīra 2./3. fāzes pētījumos ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze, kas 8, 12 vai 24 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru (n=94), salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Ledipasvīra farmakokinētiku pētīja CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc CPT klasifikācijas), lietojot vienreizēju 90 mg ledipasvīra devu. Ledipasvīra iedarbība plazmā (AUC_{inf}) bija līdzīga pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un kontroles pacientiem ar normālu aknu darbību. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes (ieskaitot dekompensētu cirozi) ietekmi uz ledipasvīra iedarbību.

Sofosbuvīra farmakokinētiku pētīja CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT klasifikācijas) pēc 7 sofosbuvīra lietošanas dienām 400 mg devā. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu aknu darbību, sofosbuvīra AUC₀₋₂₄ vērtība pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 126% un 143% augstāka, bet GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība bija augstāka par attiecīgi 18% un 9%. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pacientiem neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes (ieskaitot dekompensētu cirozi) ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa nozīmīgi neietekmēja sofobuvīra iedarbību atbilstoši populācijas farmakokinētikas datu analīzei. Palielinoties ķermeņa masai, ietekme uz ledipasvīru samazinās, bet iedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Pediatriskā populācija

Pēc ledipasvīra, sofobuvīra ievadīšanas ledipasvīra, sofobuvīra un GS-331007 iedarbība pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušajiem 2. un 3. fāzes pētījumos. 90% no ticamības intervāla no ģeometriski mazāko kvadrātu vidējās attiecības visiem interesējošiem farmakokinētikas rādītājiem, bija iepriekš noteiktajās līdzības robežās, kas bija mazākas nekā 2 reizes (no 50% līdz 200%), izņēmums bija ledipasvīra C_{tau} pediatrijas pacientiem vecumā no 12 gadiem un vecākiem, kas bija par 84% augstāks (90% TI: no 168% līdz 203%) un netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Pediatrijas pacientiem vecumā līdz 3 gadiem ledipasvīra, sofobuvīra un GS-331007 farmakokinētika nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ledipasvīrs

Pētījumos žurkām un suņiem netika konstatēti toksicitātes mērķorgāni pie aptuveni 7 reizes lielākas AUC iedarbības kā cilvēkam, lietojot ieteicamo klīnisko devu.

Veicot vairākus *in vitro* vai *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka perifēriem limfocītiem un *in vivo* žurku mikrokodolu testu, ledipasvīram netika konstatēta genotoksicitāte.

Ledipasvīrs nebija kancerogēns 26 nedēļu pētījumā ar rasH2 transgēnām pelēm un 2 gadu kancerogenitātes pētījumā žurkām pie iedarbības, kas bija līdz 26 reizēm lielāka pelēm un 8 reizes lielāka žurkām, nekā iedarbība cilvēkam.

Ledipasvīram netika konstatēta nevēlama ietekme uz pārošanos un fertilitāti. Žurku mātītēm nedaudz samazinājās vidējais *corpus luteum* un implantācijas vietu skaits, ja iedarbība mātītei 6 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo klīnisko devu. Koncentrācijā, pie kuras nenovēroja iedarbību (*no observed effect level*), ledipasvīra iedarbība atbilstoši AUC tēviņiem un mātītēm un bija aptuveni attiecīgi 7 un 3 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo klīnisko devu.

Ledipasvīra attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem nenovēroja teratogēnu iedarbību.

Prenatālā un postnatālā pētījumā žurkām, lietojot toksisku devu mātītei, augošiem žurku mazuļiem novēroja vidējās ķermeņa masas un ķermeņa masas pieauguma samazināšanos, ja tie tika pakļauti zāļu iedarbībai *in utero* (lietojot devu mātītei) un zīdīšanas perioda laikā (ar mātītes pienu) un iedarbība mātītei 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo klīnisko devu. Pēcnācējiem, kuru mātes bija pakļautas līdzīgai iedarbībai kā cilvēki, lietojot ieteicamo klīnisko devu, netika novērota ietekme uz dzīvildzi, fizisko un uzvedības attīstību, kā arī reproduktīvajām spējām.

Lietojo žurkām, kas zīda mazuļus, ledipasvīrs tika konstatēts baroto žurku mazuļu plazmā, visticamāk saistībā ar ledipasvīra izdalīšanos pienā.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi norādījuši, ka ledipasvīrs var būt ļoti noturīgs un ļoti bioakumulatīvs apkārtējā vidē (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Sofosbuvīrs

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, lietojot lielas diastereomēru maisījuma devas, attiecībā 1:1, izraisīja nevēlamu ietekmi uz aknām (suņiem), sirdi (žurkām) un kuņģa-zarnu trakta reakcijas (suņiem). Pētījumos ar grauzējiem sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, visticamāk saistībā ar augsto esterāzes aktivitāti; tomēr galvenā metabolīta GS-331007 iedarbība, lietojot devas, kas izraisīja nelabvēlīgu ietekmi, 16 reizes (žurkām) un 71 reizi (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra. Hroniskās toksicitātes pētījumos, pie iedarbības, kas 5 reizes (žurkām) un 16 reizes (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, ietekme uz aknām vai sirdi netika novērota. 2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos, pie iedarbības, kas 17 reizes (pelēm) un 9 reizes (žurkām) pārsniedza klīnisko iedarbību, ietekme uz aknām vai sirdi netika novērota.

Veicot vairākus *in vitro* vai *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka perifēriem limfocītiem un *in vivo* žurku mikrokodolu testu, sofosbuvīram netika konstatēta genotoksicitāte.

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām neliecināja par sofosbuvīra kancerogenitātes potenciālu, lietojot to devās līdz 600 mg/kg/dienā pelēm un 750 mg/kg/dienā žurkām. Šajos pētījumos GS-331007 iedarbība līdz 17 reizēm (pelēm) un 9 reizēm (žurkām) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Pētījumos ar žurkām sofosbuvīrs neietekmēja žurku embriju un augļa dzīvotspēju vai fertilitāti un pētījumos ar žurkām un trušiem nebija teratogēns. Netika ziņots par sofosbuvīra nelabvēlīgu ietekmi uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību. Pētījumos ar trušiem sofosbuvīra iedarbība 6 reizes pārsniedza plānoto klīnisko iedarbību. Pētījumos ar žurkām sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, bet iedarbības robeža, pamatojoties uz būtisku metabolītu cilvēkam, aptuveni 5 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Grūsnām žurkām un žurkām, kas zīdīja mazulius, konstatēja sofosbuvīra metabolisma produktu transportu caur placentāro barjeru un izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Granulu kodols

Kopovidons
Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Butilēts metakrilāta bāzes kopolimērs
Talks
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Harvoni 33,75 mg/150 mg un 45 mg/200 mg apvalkotās granulas tiek piegādātas kastītēs ar poliestera/alumīnija/polietilēna paciņām. Katrā kastītē ir 28 paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi (skatīt 5.3.apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/958/004
EU/1/14/958/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 17. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 01. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UN KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes
ledipasvir/sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg ledipasvīra un 400 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un saulrieta dzelteni FCF (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes.
84 (3 pudeles ar 28) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/958/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/14/958/002 84 (3 pudeles ar 28) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UN KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās tabletes
ledipasvir/sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg ledipasvīra un 200 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/958/003 28 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās tabletes [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARKĒJUMA TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 33,75 mg/150 mg apvalkotās granulas paciņā
ledipasvir/sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkoto granulu paciņa satur 33,75 mg ledipasvīra un 150 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 paciņas kastītē.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/958/004 28 paciņas kastītē

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Harvoni 33,75 mg/150 mg apvalkotās granulas paciņā [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PACIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 33,75 mg/150 mg apvalkotās granulas paciņā
ledipasvir/sofosbuvir
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

GILEAD

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARKĒJUMA TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās granulas paciņā
ledipasvir/sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkoto granulu paciņa satur 45 mg ledipasvīra un 200 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 paciņas kastītē.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/958/005 28 paciņas kastītē

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās granulas paciņā [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PACIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās granulas paciņā
ledipasvir/sofosbuvir
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

GILEAD

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās tabletes

ledipasvir/sofosbuvir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Harvoni un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Harvoni lietošanas
3. Kā lietot Harvoni
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Harvoni
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ja Harvoni ir parakstīts Jūsu bērnam, lūdzu, ņemiet vērā, ka visa informācija šajā lietošanas instrukcijā attiecas uz Jūsu bērnu (tādā gadījumā ir domāts “Jūsu bērns”, nevis “Jūs”).

1. Kas ir Harvoni un kādam nolūkam to lieto

Harvoni ir zāles, kas satur aktīvās vielas ledipasvīru un sofosbuvīru. Harvoni lieto hroniskas (ilgtermiņa) C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai **pieaugušajiem un bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem.**

C hepatīts ir aknu infekcija, ko izraisa vīruss. Zāļu aktīvās vielas sadarbojas, bloķējot divas dažādas olbaltumvielas, kas vīrusam nepieciešamas, lai attīstītos un pavairotu sevi, ļaujot infekciju pilnībā izdalīt no organisma.

Reizēm Harvoni lieto ar vēl vienām zālēm, ko sauc par ribavirīnu.

Ļoti svarīgi ir izlasīt arī citu vienlaicīgi ar Harvoni lietoto zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par zāļu lietošanu, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Harvoni lietošanas

Nelietojiet Harvoni šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret ledipasvīru vai sofosbuvīru, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jūs šobrīd lietojat kādu no šīm zālēm:**
 - **rifampicīnu un rifabutīnu** (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **asinszāli** (augu valsts preparāts, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
 - **karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
 - **rosuvastatīnu** (zāles, ko izmanto augsta holesterīna ārstēšanai).

➔ Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Harvoni un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts zinās, ja kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem attieksies uz Jums. Tas tiks ņemts vērā pirms Harvoni terapijas uzsākšanas.

- **citas aknu slimības**, neskaitot C hepatītu, piemēram:
 - **ja Jums paredzēta aknu transplantācija;**
 - **ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta** vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēsies novērot stingrāk;
- **nieru darbības traucējumi vai Jums tiek veikta nieru dialīze**, jo Harvoni lietošana nav pilnībā izpētīta smagu nieru darbības traucējumu gadījumā;
- **šobrīd norītoša HIV infekcijas ārstēšana**, jo Jums var būt nepieciešama stingrāka ārsta uzraudzība.

Pirms Harvoni lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jūs pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu, jo tas var izraisīt dzīvībai bīstamu sirdsdarbības palēnināšanos. Ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus. Ja nepieciešama ārstēšana ar Harvoni, Jums var būt nepieciešama papildu sirds uzraudzība.
- ja Jums ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar Harvoni, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pret diabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Harvoni, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja šobrīd lietojat vai pēdējo mēnešu laikā esat lietojis jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- lēna vai neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi;
- elpas trūkums vai jau esošā elpas trūkuma pasliktināšanās;
- sāpes krūtīs
- apreibums;
- sirdsklauves;
- drīza ģīboņa sajūta vai ģībonis.

Asins analīzes

Ārsts veiks Jums asins analīzes pirms un pēc Harvoni ārstēšanas kursa, kā arī tā laikā. Tas nepieciešams tāpēc, lai:

- ārsts varētu izlemt, vai Jums jālieto Harvoni un cik ilgi tas jālieto;
- ārsts varētu apstiprināt ārstēšanas efektivitāti un atbrīvošanos no C hepatīta vīrusa.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 3 gadiem. Harvoni lietošana bērniem vecumā līdz 3 gadiem līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Harvoni

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis.

C hepatīta ārstēšanas laikā var rasties izmaiņas Jūsu aknu darbībā, kas var ietekmēt citu zāļu iedarbību (piemēram, zālēm, kuras lieto imūnsistēmas nomākšanai, u.c.). Ārstam pēc Harvoni terapijas uzsākšanas var būt nepieciešams rūpīgi uzraudzīt Jūsu lietotās zāles un pielāgot to devu.

Ja neesat pārliecināts par citu zāļu lietošanu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažas zāles nedrīkst lietot kopā ar Harvoni.

- **Nelietojiet jebkādas citas zāles, kas satur sofosbuvīru – vienu no Harvoni aktīvajām vielām.**
- **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat kādu no turpmāk minētajām zālēm:
 - **amiodaronu**, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
 - **tenofovīra disoproksila fumarātu** vai kādu no zālēm, kas satur tenofovīra dizoproksila fumarātu, ko izmanto HIV infekcijas ārstēšanai;
 - **digoksīnu**, ko izmanto sirds slimību ārstēšanai;
 - **dabigatrānu**, ko izmanto asins šķidrināšanai;
 - **statīnus**, ko izmanto augsta holesterīna ārstēšanai;
 - **rifapentīnu** (antibiotiskais līdzeklis, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **okskarbazepīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
 - **tipranavīru** (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai).

Harvoni lietošana kopā ar kādu no šīm zālēm var ietekmēt pareizu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Ārstam var būt nepieciešams nozīmēt Jums citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu.

- **Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**, ja lietojat zāles, ko izmanto **kuņģa čūlas, dedzināšanas pakrūtē vai skābes atvīlņa** ārstēšanai. Pie šīm zālēm pieder:
 - antacīdi (piemēram, alumīnija/magnija hidroksīds vai kalcija karbonāts). Šīs zāles jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 4 stundas pēc Harvoni;
 - protonu sūkņa inhibitori (piemēram, omeprazols, lansoprazols, rabeprazols, pantoprazols un esomeprazols). Šīs zāles jālieto vienlaicīgi ar Harvoni. Nelietojiet protonu sūkņa inhibitorus pirms Harvoni. Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu;
 - H₂ receptoru antagonisti (piemēram, famotidīns, cimetidīns, nizatidīns vai ranitidīns). Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu.

Šīs zāles var samazināt ledipasvīra daudzumu asinīs. Ja lietojat kādu no šīm zālēm, ārsts Jums vai nu nozīmēs citas zāles, vai ieteiks kādā veidā un laikā lietot zāles, lai ārstētu kuņģa čūlu, dedzināšanu pakrūtē vai skābes atvīlni.

Grūtniecība un kontracepcija

Harvoni iedarbība grūtniecības laikā nav zināma. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, ja Harvoni lieto kopā ar ribavirīnu. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavirīna lietošanas instrukcijā. Ribavirīns var ļoti kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc, ja pastāv grūtniecības iestāšanās iespēja, jāievēro īpaši piesardzības pasākumi dzimumdzīves laikā.

- Jums vai Jūsu partnerim ārstēšanas laikā ar Harvoni kopā ar ribavirīnu un arī kādu laiku pēc tās jāizmanto efektīva dzimstības kontroles metode. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavirīna lietošanas instrukcijā. Palūdziet, lai ārsts Jums iesaka piemērotu efektīvu kontracepcijas metodi.
- Ja Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība Harvoni un ribavirīna lietošanas laikā vai turpmāko mēnešu laikā, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Harvoni lietošanas laikā. Nav zināms, vai ledipasvīrs vai sofosbuvīrs – Harvoni divas aktīvās vielas, izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc Harvoni lietošanas jūtat nogurumu, neveiciet darbības, kam nepieciešama koncentrēšanās, piemēram, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Harvoni 90 mg/400 mg un 45 mg/200 mg apvalkotās tabletes satur laktozi

- **Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.**

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes satur saulrieta dzeltenā FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija pret saulrieta dzeltenā FCF, ko sauc arī par „E110”, pirms lietojat šīs zāles.**

Harvoni satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Harvoni

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Harvoni jālieto atbilstoši ārsta ieteikumiem. Ieteicamā Harvoni deva **pieaugušajiem** ir **viena 90 mg/400 mg apvalkotā tablete vienu reizi dienā**. Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz nedēļu Jums jālieto Harvoni.

Ieteicamā Harvoni deva bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem ir atkarīga no ķermeņa masas. Lietojiet Harvoni atbilstoši ārsta ieteikumiem.

Norijiet tableti (-es) veselu (-as) kopā ar uzturu vai bez tā. Nekošļājiert, nesmalciniet un nesadaliet tableti, jo tai ir ļoti rūgta garša. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir grūtības norīt tabletes.

Ja lietojat antacīdu, lietojiet to vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Harvoni.

Ja lietojat protonu sūkņa inhibitoru, lietojiet protonu sūkņa inhibitoru vienlaicīgi ar Harvoni. Nelietojiet to pirms Harvoni.

Ja Jums rodas vemšana pēc Harvoni lietošanas, tas var ietekmēt Harvoni daudzumu asinīs. Tas var pavājināt Harvoni darbību.

- Ja Jums rodas vemšana **5 stundu laikā pēc** Harvoni lietošanas, ieņemiet vēl vienu devu.
- Ja Jums rodas vemšana **vēlāk nekā 5 stundas pēc** Harvoni lietošanas, nākamā deva jālieto ierastajā laikā.

Ja esat lietojis Harvoni vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat pārsniedzis ieteicamo devu, Jums nekavējoties jāsaazinās ar ārstu vai jādodas uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu konsultāciju. Nemiet līdz tablešu pudeli, lai varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Harvoni

Ir svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja Jūs izlaižat devu, aprēķiniet, cik ilgs laiks ir pagājis kopš pēdējās Harvoni lietošanas:

- **Ja pamanāt to 18 stundu laikā** kopš brīža, kad parasti lietojat Harvoni, lietojiet devu, cik drīz vien iespējams. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā;
- **ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas** kopš brīža, kad parasti lietojat Harvoni, nogaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas ar nelielu laika atstarpi).

Nepārtrauciet lietot Harvoni

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav devis šādus norādījumus. Ir ļoti svarīgi saņemt pilnu ārstēšanas kursu, lai zāles efektīvi iedarbotos pret C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības. Ja lietojat Harvoni, Jums var būt viena vai vairākas no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības

(var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes;
- nogurums.

Biežas blakusparādības

(var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- izsitumi.

Citas blakusparādības, kuras iespējams novērot Harvoni terapijas laikā

Šo blakusparādību sastopamības biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma).

Citas blakusparādības, kuras iespējams novērot sofosbuvīra terapijas laikā

Šo blakusparādību sastopamības biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

- plaši izplatīti smagi izsitumi ar ādas lobīšanos, kas var būt kopā ar drudzi, gripai līdzīgiem simptomiem, pūšļiem mutē, acīs un /vai ap dzimumorgāniem (Stīvensa–Džonsona sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Harvoni

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Harvoni satur

- **Aktīvās vielas ir** ledipasvīrs un sofosbuvīrs. Katra apvalkotā tablete satur 90 mg ledipasvīra un 400 mg sofosbuvīra vai 45 mg ledipasvīra un 200 mg sofosbuvīra.
- **Citas sastāvdaļas ir**
Tabletes kodols:
kopovidons, laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalks:
Polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols, talks, un tikai 90 mg/400 mg tabletēm – saulrieta dzeltenais FCF (E110).

Harvoni ārējais izskats un iepakojums

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, rombveida formas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7985” otrā pusē. Tabletes garums ir aptuveni 19 mm un platums – 10 mm.

Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās tabletes ir baltas, kapsulas formas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „HRV” otrā pusē. Tabletes garums ir aptuveni 14 mm un platums – 7 mm.

Katra pudele satur silīcija dioksīda granulu desikantu (žāvēšanas līdzeklis), kas jāuzglabā pudelē, lai pasargātu tabletes. Silīcija dioksīda granulas atrodas atsevišķā paciņā vai tvertnē, un to nedrīkst norīt. Pieejami šādi iepakojumu lielumi:

- kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 90 mg/400 mg vai 45 mg/200 mg apvalkotajām tabletēm.
- kastītes, kas satur 3 pudeles ar 28 (84) 90 mg/400 mg apvalkotajām tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Harvoni 33,75 mg/150 mg apvalkotās granulas paciņā Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās granulas paciņā ledipasvir/sofosbuvir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Harvoni un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Harvoni lietošanas
3. Kā lietot Harvoni
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Harvoni
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ja Harvoni ir parakstīts Jūsu bērnam, lūdzu, ņemiet vērā, ka visa informācija šajā lietošanas instrukcijā attiecas uz Jūsu bērnu (tādā gadījumā ir domāts “Jūsu bērns”, nevis “Jūs”).

1. Kas ir Harvoni un kādam nolūkam to lieto

Harvoni granulas ir zāles, kas satur aktīvās vielas ledipasvīru un sofosbuvīru lietošanai granulētā veidā. Harvoni lieto hroniskas (ilgtermiņa) C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai **pieaugušajiem un bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem.**

C hepatīts ir aknu infekcija, ko izraisa vīruss. Zāļu aktīvās vielas sadarbojas, bloķējot divas dažādas olbaltumvielas, kas vīrusam nepieciešamas, lai attīstītos un pavairotu sevi, ļaujot infekciju pilnībā izdalīt no organisma.

Reizēm Harvoni lieto ar vēl vienām zālēm, ko sauc par ribavirīnu.

Ļoti svarīgi ir izlasīt arī citu vienlaicīgi ar Harvoni lietoto zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par zāļu lietošanu, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Harvoni lietošanas

Nelietojiet Harvoni šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija** pret ledipasvīru vai sofosbuvīru, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jūs šobrīd lietojat kādu no šīm zālēm:**
 - **rifampicīnu un rifabutīnu** (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **asinszāli** (augu valsts preparāts, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
 - **karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
 - **rosuvastatīnu** (zāles, ko izmanto augsta holesterīna ārstēšanai).

➔ Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Harvoni un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts zinās, ja kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem attieksies uz Jums. Tas tiks ņemts vērā pirms Harvoni terapijas uzsākšanas.

- **citas aknu slimības**, neskaitot C hepatītu, piemēram:
 - **ja Jums paredzēta aknu transplantācija;**
 - **ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija**, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēšies novērot stingrāk;
- **nieru darbības traucējumi vai Jums tiek veikta nieru dialīze**, jo Harvoni lietošana nav pilnībā izpētīta smagu nieru darbības traucējumu gadījumā;
- **šobrīd norītoša HIV infekcijas ārstēšana**, jo Jums var būt nepieciešama stingrāka ārsta uzraudzība.

Pirms Harvoni lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jūs pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu, jo tas var izraisīt dzīvībai bīstamu sirdsdarbības palēnināšanos. Ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus. Ja nepieciešama ārstēšana ar Harvoni, Jums var būt nepieciešama papildu sirds uzraudzība.
- ja Jums ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar Harvoni, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pret diabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Harvoni, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja šobrīd lietojat vai pēdējo mēnešu laikā esat lietojis jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- lēna vai neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi;
- elpas trūkums vai jau esošā elpas trūkuma pasliktināšanās;
- sāpes krūtīs
- apreibums;
- sirdsklauves;
- drīza ģīboņa sajūta vai ģībonis.

Asins analīzes

Ārsts veiks Jums asins analīzes pirms un pēc Harvoni ārstēšanas kursa, kā arī tā laikā. Tas nepieciešams tāpēc, lai:

- ārsts varētu izlemt, vai Jums jālieto Harvoni un cik ilgi tas jālieto;
- ārsts varētu apstiprināt ārstēšanas efektivitāti un atbrīvošanos no C hepatīta vīrusa.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 3 gadiem. Harvoni lietošana bērniem vecumā līdz 3 gadiem līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Harvoni

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis.

C hepatīta ārstēšanas laikā var rasties izmaiņas Jūsu aknu darbībā, kas var ietekmēt citu zāļu iedarbību (piemēram, zālēm, kuras lieto imūnsistēmas nomākšanai, u.c.). Ārstam pēc Harvoni terapijas uzsākšanas var būt nepieciešams rūpīgi uzraudzīt Jūsu lietotās zāles un pielāgot to devu.

Ja neesat pārliecināts par citu zāļu lietošanu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažas zāles nedrīkst lietot kopā ar Harvoni.

- **Nelietojiet jebkādas citas zāles, kas satur sofosbuvīru – vienu no Harvoni aktīvajām vielām.**
- **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādu no turpmāk minētajām zālēm:**
 - **amiodaronu**, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
 - **tenofovīra disoproksila fumarātu** vai kādu no zālēm, kas satur tenofovīra dizoproksila fumarātu, ko izmanto HIV infekcijas ārstēšanai;
 - **digoksīnu**, ko izmanto sirds slimību ārstēšanai;
 - **dabigatrānu**, ko izmanto asins šķidrināšanai;
 - **statīnus**, ko izmanto augsta holesterīna ārstēšanai;
 - **rifapentīnu** (antibiotiskais līdzeklis, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **okskarbazepīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
 - **tipranavīru** (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai).

Harvoni lietošana kopā ar kādu no šīm zālēm var ietekmēt pareizu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Ārstam var būt nepieciešams nozīmēt Jums citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu.

- **Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**, ja lietojat zāles, ko izmanto **kuņģa čūlas, dedzināšanas pakrūtē vai skābes atvilkā** ārstēšanai. Pie šīm zālēm pieder:
 - antacīdi (piemēram, alumīnija/magnija hidroksīds vai kalcija karbonāts). Šīs zāles jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 4 stundas pēc Harvoni;
 - protonu sūkņa inhibitori (piemēram, omeprazols, lansoprazols, rabeprazols, pantoprazols un esomeprazols). Šīs zāles jālieto vienlaicīgi ar Harvoni. Nelietojiet protonu sūkņa inhibitorus pirms Harvoni. Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu;
 - H₂ receptoru antagonisti (piemēram, famotidīns, cimetidīns, nizatidīns vai ranitidīns). Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu.

Šīs zāles var samazināt ledipasvīra daudzumu asinīs. Ja lietojat kādu no šīm zālēm, ārsts Jums vai nu nozīmēs citas zāles, vai ieteiks kādā veidā un laikā lietot zāles, lai ārstētu kuņģa čūlu, dedzināšanu pakrūtē vai skābes atvilkni.

Grūtniecība un kontracepcija

Harvoni iedarbība grūtniecības laikā nav zināma. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, ja Harvoni lieto kopā ar ribavīrīnu. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavīrīna lietošanas instrukcijā. Ribavīrīns var ļoti kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc, ja pastāv grūtniecības iestāšanās iespēja, jāievēro īpaši piesardzības pasākumi dzimumdzīves laikā.

- Jums vai Jūsu partnerim ārstēšanas laikā ar Harvoni kopā ar ribavīrīnu un arī kādu laiku pēc tās jāizmanto efektīva dzimstības kontroles metode. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavīrīna lietošanas instrukcijā. Palūdziet, lai ārsts Jums iesaka piemērotu efektīvu kontracepcijas metodi.
- Ja Jums vai Jūsu partneri iestājas grūtniecība Harvoni un ribavīrīna lietošanas laikā vai turpmāko mēnešu laikā, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Harvoni lietošanas laikā. Nav zināms, vai ledipasvīrs vai sofosbuvīrs – Harvoni divas aktīvās vielas, izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc Harvoni lietošanas jūtat nogurumu, neveiciet darbības, kam nepieciešama koncentrēšanās, piemēram, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Harvoni granulas satur laktozi

- **Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.**

Harvoni granulas satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Harvoni

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Harvoni jālieto atbilstoši ārsta ieteikumiem. Ārsts Jums pastāstīs, cik ilgi jālieto Harvoni un cik paciņas jālieto.

Ieteicamā Harvoni deva ir **viss paciņas(-u) saturs reizi dienā** kopā ar uzturu vai bez tā.

Harvoni granulu lietošana kopā ar ēdienu, lai atvieglotu norīšanu

1. Turiet paciņu ar griešanas līniju uz augšu
2. Viegli sakratiet paciņu, lai saturs nosēstos
3. Atplēsiat vai ar šķērēm atgrieziet paciņu pa griešanas līniju
4. Uzmanīgi uzberiet visu paciņas saturu uz vienas vai vairākām karotēm neskāba, mīksta ēdiena, piemēram, šokolādes sīrupa, kartupeļu biezeņa vai saldējuma istabas temperatūrā vai zem tās.
5. Raugieties, lai paciņā nepaliktu granulas
6. Apēdiet visas granulas 30 minūšu laikā pēc vieglas samaisīšanas ar ēdienu
7. Norijiet ēdiena un granulu maisījumu bez sakošļāšanas, lai izvairītos no rūgtās garšas. Raugieties, lai tiktu apēsts viss ēdiens.

Harvoni granulu lietošana bez ēdiena vai ūdens vai ar ūdeni, lai atvieglotu norīšanu

1. Turiet paciņu ar griešanas līniju uz augšu
2. Viegli sakratiet paciņu, lai saturs nosēstos
3. Atplēsiat vai ar šķērēm atgrieziet paciņu pa griešanas līniju

4. Granulas var ieņemt tieši mutē un norīt bez košļāšanas, lai izvairītos no rūgtās garšas, vai arī uzdzerot neskābu šķidrumu, piemēram, ūdeni. **Nelietojiet** augļu sulas, piemēram, ābolu, dzērveņu, vīnogu, apelsīna un ananāsu sulu, jo tās ir skābas un tās nedrīkst lietot
5. Raugieties, lai paciņā nepaliktu granulas
6. Norijiet visas granulas.

Ja lietojat antacīdu, lietojiet to vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Harvoni.

Ja lietojat protonu sūkņa inhibitoru, lietojiet protonu sūkņa inhibitoru vienlaicīgi ar Harvoni. Nelietojiet to pirms Harvoni.

Ja Jums rodas vemšana pēc Harvoni lietošanas, tas var ietekmēt Harvoni daudzumu asinīs. Tas var pavājināt Harvoni darbību.

- Ja Jums rodas vemšana **5 stundu laikā pēc** Harvoni lietošanas, ieņemiet vēl vienu devu.
- Ja Jums rodas vemšana **vēlāk nekā 5 stundas pēc** Harvoni lietošanas, nākamā deva jālieto ierastajā laikā.

Ja esat lietojis Harvoni vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat pārsniedzis ieteicamo devu, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai jādodas uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu konsultāciju. Nemiet līdzī paciņu un kastīti, lai varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Harvoni

Ir svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja Jūs izlaižat devu, aprēķiniet, cik ilgs laiks ir pagājis kopš pēdējās Harvoni lietošanas:

- **ja pamanāt to 18 stundu laikā** kopš brīža, kad parasti lietojat Harvoni, lietojiet devu, cik drīz vien iespējams. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā;
- **ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas** kopš brīža, kad parasti lietojat Harvoni, nogaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas ar nelielu laika atstarpi).

Nepārtrauciet lietot Harvoni

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav devis šādus norādījumus. Ir ļoti svarīgi saņemt pilnu ārstēšanas kursu, lai zāles efektīvi iedarbotos pret C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības. Ja lietojat Harvoni, Jums var būt viena vai vairākas no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības

(var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes;
- nogurums.

Biežas blakusparādības

(var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- izsitumi.

Citas blakusparādības, kuras iespējams novērot Harvoni terapijas laikā

Šo blakusparādību sastopamības biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma).

Citas blakusparādības, kuras iespējams novērot sofosbuvīra terapijas laikā

Šo blakusparādību sastopamības biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

- plaši izplatīti smagi izsitumi ar ādas lobīšanos, kas var būt kopā ar drudzi, gripai līdzīgiem simptomiem, pūšļiem mutē, acīs un /vai ap dzimumorgāniem (Stīvensa–Džonsona sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Harvoni

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Harvoni satur

Aktīvās vielas ir ledipasvīrs un sofosbuvīrs.

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg apvalkotās granulas paciņā** satur 33,75 mg ledipasvīra un 150 mg sofosbuvīra.
- **Harvoni 45 mg/200 mg apvalkotās granulas paciņā** satur 45 mg ledipasvīra un 200 mg sofosbuvīra.
- **Citas sastāvdaļas** ir kopovidons, laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts, hipromeloze, talks, titāna dioksīds, makrogols, dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds, aminometakrila kopolimērs

Harvoni ārējais izskats un iepakojums

Granulas ir oranžas un atrodas paciņā.

Pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- kastīte ar 28 paciņām

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.