

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katra apvalkotā tablete satur 156,8 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 261 mikrogramu saulrieta dzeltenā FCF alumīnija lakas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Harvoni ir paredzēts lietošanai hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem (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 ir viena tablete reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Pacientu grupa*	Ārstēšana un ilgums
<i>Pacienti 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). - Iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem turpmākas atkārtotas ārstēšanas iespējas ir neskaidras, jāapsver Harvoni + ribavirīna lietošana 12 nedēļas vai Harvoni lietošana (bez ribavirīna) 24 nedēļas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pacienti ar kompensētu cirozi	Harvoni + ribavirīns 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 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 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>Pacienti ar HCH 3. genotipu</i>	
Pacienti ar kompensētu cirozi un/vai iepriekšēju neveiksmīgu ārstēšanu	Harvoni + ribavirīns 24 nedēļas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

* Ietver pacientus ar vienlaicīgu cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju.

Lietojot kombinācijā ar ribavirīnu, skatiet arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Pacientiem bez dekompensētas cirozes, kuriem nepieciešama ribavirīna pievienošana ārstēšanas shēmai (skatīt 1. tabulu), ribavirīna dienas devu nosaka atkarībā no ķermeņa masas ($< 75 \text{ kg} = 1\,000 \text{ mg}$ un $\geq 75 \text{ kg} = 1\,200 \text{ mg}$), un to lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās.

Pacientiem ar dekompensētu cirozi ribavirīna sākuma deva ir 600 mg, ko lieto dalītas dienas devas veidā. Ja sākuma devas panesamība ir laba, devu var palielināt līdz ne vairāk kā 1 000-1 200 mg dienā (1 000 mg pacientiem ar ķermeņa masu $< 75 \text{ kg}$ un 1 200 mg pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 75 \text{ kg}$). Ja sākuma devas panesamība nav laba, deva jāsamazina atbilstoši klīniskajām indikācijām, pamatojoties uz hemoglobīna rādītājiem.

Ribavirīna devas pielāgošana pacientiem, kuri lieto 1 000-1 200 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. 2. tabulā norādītas vadlīnijas devas pielāgošanai un zāļu lietošanas pārtraukšanai atkarībā no pacienta hemoglobīna koncentrācijas un sirds-asinsvadu sistēmas stāvokļa.

2. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas pielāgošanai, lietojot kopā ar Harvoni

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 (1 000 mg līdz 1 200 mg dienā).

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. Ledipasvīra/sofosbuvīra drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFA] < 30 ml/min/1,73 m²) vai terminālu nieru slimību (TNS), kam nepieciešama hemodialīze, nav novērtēts (skatīt 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).

Pediatriskā populācija

Harvoni drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienti jāinformē, ka tablete jānorij vesela kopā ar uzturu vai bez tā. Rūgtās garšas dēļ apvalkoto tableti 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, rifampicīns, rifabutīns, asinszāles [*Hypericum perforatum*] preparāti, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns). 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 pacientiem 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).

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

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Ja Harvoni lieto vienlaicīgi ar amiodaronu kopā ar citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Mehānisms nav noteikts.

Vienlaicīga lietošana ar amiodaronu sofosbuvīra plus tiešas iedarbības antivirālo līdzekļu (*direct-acting antivirals – DAA*) klīniskās izstrādes laikā bija ierobežota. Gadījumi var būt potenciāli dzīvībai bīstami, tādēļ 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, uzsākot lietot Harvoni, pacientus ieteicams rūpīgi uzraudzīt. Pacienti, kuriem noteikts augsts bradikardijas risks, 48 stundas nepārtraukti jāuzrauga atbilstošos klīniskos apstākļos.

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

Visi pacienti, kas lieto Harvoni kombinācijā ar amiodaronu un citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, jābrīdina arī par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas konsultācijas.

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

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama Harvoni devas pielāgošana. Harvoni drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min/1,73 m²) vai terminālu nieru slimību (TNS), kam nepieciešama hemodialīze, nav novērtēts. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu (KrKl) < 50 ml/min, lietojot Harvoni kombinācijā ar ribavīrīnu, skatiet arī ribavīrīna zāļu aprakstu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar dekompensētu cirozi un/vai pacienti, 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 dizoproksila fumarātu un farmakokinētikas pastiprinātāju (ritonavīru vai kobicistatu). Tenofovīra dizoproksila 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 dizoproksila fumarātu, vai tenofovīra dizoproksila 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 dizoproksila fumarātu vai tenofovīra dizoproksila fumarātu un papildinātu HIV proteāzes inhibitoru, jāuzrauga ar tenofovīru saistītās nevēlamās blakusparādības. Ieteikumus par nieru funkcijas uzraudzību skatiet tenofovīra dizoproksila fumarāta, emtricitabīna/tenofovīra dizoproksila fumarāta vai elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra dizoproksila 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 rhabdmiolīzes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CHV/BHV (B hepatīta vīruss) vienlaicīga infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Pediatriskā populācija

Harvoni nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo zāļu drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pierādīta.

Palīgvielas

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

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. *In vitro* dati liecina, ka ledipasvīrs varētu būt vājš metabolizējošo enzīmu, piemēram, CYP3A4, CYP2C un UGT1A1, induktors. Savienojumiem, kas ir šo enzīmu substrāti, var būt pazemināta koncentrācija plazmā, lietojot kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru. *In vitro* ledipasvīrs inhibē CYP3A4 un UGT1A1 zarnās. Zāles, kurām ir šaurs terapeitiskais intervāls un kuras metabolizē šie izoenzīmi, jālieto piesardzīgi un pacienti ir rūpīgi jāuzrauga.

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 (rifampicīns, rifabutīns, asinszāles preparāti, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns), 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.

Harvoni un citu zāļu mijiedarbība

3. 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 iespējamās variantus.

3. 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
SKĀBES SEKRĒCIJU MAZINOŠI LĪDZEKĻI		
<i>Antacīdi</i>		Palielinoties pH, samazinās ledipasvīra šķīdība. Paredzams, ka zāles, kas palielina kuņģa pH, samazinās ledipasvīra koncentrāciju.
piem., alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (palielina kuņģa pH)	
<i>H₂ receptoru antagonisti</i>		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 vienlaicīgi ar Harvoni ^d	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)	
Cimetidīns ^e Nizatidīns ^e Ranitidīns ^e		
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>		Protonu sūkņa inhibitora devas, kas atbilst 20 mg omeprazola, var lietot vienlaicīgi ar Harvoni. Protonu sūkņa inhibitorus nedrīkst lietot pirms Harvoni.
Omeprazols (20 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (90 mg vienreizēja deva) ^c / sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^c Omeprazols lietots vienlaicīgi ar Harvoni	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)	
Lansoprazols ^e Rabeprazols ^e Pantoprazols ^e Esomeprazols ^e		

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
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Amiodarons	Mijiedarbība nav pētīta.	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	Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar Harvoni.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar karbamazepīnu un fenitoīnu, spēcīgiem zarnu P-gp induktoriem (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, spēcīgu zarnu P-gp induktoru (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 Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Harvoni ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifabutīnu, spēcīgu zarnu P-gp induktoru (skatīt 4.3. apakšpunktu). Paredzams, ka Harvoni lietošana vienlaicīgi ar rifapentīnu samazina ledipasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Harvoni terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ZĀLES CHV ĀRSTĒŠANAI		
Simeprevīrs (150 mg reizi dienā)/ ledipasvīrs (30 mg reizi dienā)	Simeprevīrs ↑ C _{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) Ledipasvīrs ↑ C _{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Simeprevīra lietošana vienlaicīgi ar Harvoni palielina ledipasvīra, sofosbuvīra un simeprevīra koncentrāciju. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Simeprevīrs ^h	Simeprevīrs ↔ C _{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33) Sofosbuvīrs ↑ C _{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	

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: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
Efavirens/ emtricitabīns/ tenofovīra dizoproksila 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 dizoproksila fumarāta devas pielāgošana.
Emtricitabīns/ rilpivirīns/ tenofovīra dizoproksila 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 dizoproksila 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}	Atazanaavīrs ↔ 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 dizoproksila 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 dizoproksila fumarātu, ko lieto kopā ar atazanavīru/ritonavīru, Harvoni palielina tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra dizoproksila 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 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 dizopoksila 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 dizopoksila fumarātu, Harvoni palielina tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra dizopoksila 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 dizopoksila fumarāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ lopinavīrs ↑ ritonavīrs ↔ emtricitabīns ↑ tenofovīrs ↑ ledipasvīrs ↔ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Nozīmējot ar lopinavīru/ritonavīru, ko lieto kopā ar tenofovīra dizopoksila fumarātu, paredzams, ka Harvoni palielinās tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra dizopoksila 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 dizoproksila 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 dizoproksila fumarātu, paredzams, ka Harvoni palielinās tenofovīra koncentrāciju. Tenofovīra dizoproksila 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 (<i>Hypericum perforatum</i>) preparāti	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ ledipasvīrs ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Harvoni kontrindicēts lietošanai kopā ar asinszāles preparātu, spēcīgu P-gp induktoru zarnu traktā (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 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	Nav nepieciešama Harvoni vai ciklosporīna 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)	
Takrolīms	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ ledipasvīrs	
Takrolīms (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)	Nav nepieciešama Harvoni vai takrolīma devas pielāgošana.
IEKŠĶĪGI 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.

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
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 veseliem 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 dizoproksila fumarātu vai darunavīru/ritonavīru + emtricitabīnu/tenofovīra dizoproksila 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 truši 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 zīdīšanas 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 nedaudz 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

Ledipasvīra/sofosbuvīra drošuma izvērtējuma pamatā ir datu apkopojums no trīs 3. fāzes klīniskiem pētījumiem (ION-3, ION-1 un ION-2), kuros piedalījās 215, 539 un 326 pacienti, kas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru attiecīgi 8, 12 un 24 nedēļas, un 216, 328 un 328 pacienti, kas lietoja ledipasvīra/sofosbuvīra + ribavirīna kombināciju attiecīgi 8, 12 un 24 nedēļas. Šajos pētījumos netika iekļauta kontroles grupa, kas nelietoja ledipasvīru/sofosbuvīru. Papildu dati ietver dubultaklu ledipasvīra/sofosbuvīra drošumu salīdzinājumu ar placebo (12 nedēļas) 155 pacientiem ar cirozi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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.

Turpmāk norādītas nevēlamās blakusparādības, lietojot Harvoni (4. 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 ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10000$).

4. 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
<i>Vispārēji traucējumi</i>	
Ļoti bieži	nespēks

Pacienti ar dekompensētu cirozi un/vai pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija vai kuriem veikta aknu transplantācija

Atklāta tipa pētījumā (SOLAR-1) tika novērtēts ledipasvīra/sofosbuvīra ar ribavirīnu 12 vai 24 nedēļu lietošanas drošuma profils pacientiem 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. 19% pacientu pārtrauca ribavirīna lietošanu.

10% aknu transplantāta saņēmējiem tika pielāgotas imūnsupresīvo vielu devas.

Pediatriskā populācija

Harvoni drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/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 1 200 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: J05AX65

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 5. 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.

5. 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 substitūcijas Y93H mutāciju gan 1.a, gan 1.b genotipā. Turklāt 1.a genotipa replikonos izveidojās Q30E substitūcijas mutācija. Tēmēta NS5A RSV mutaģenēze 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 substitūcijas mutāciju. 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 – 1. genotips

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 > 1 000 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 (EC_{50} izmaiņas intervālā no 544 līdz 1 677 reizēm).

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 substitūcijas mutācija kombinācijā ar NS5A substitūcijas mutācijām 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]).

SOLAR-1 pētījumā (skatīt „Klīniskā efektivitāte un drošums” zemāk) 13 pacientiem ar 1. genotipa infekciju izveidojās recidīvs pēc ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavīrīnu. Recidīvā tika novērots NS5A RSV 11/13 pacientiem (1.a genotipam: tikai Q30R [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; 1.b genotipam: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

Klīniskajos pētījumos – 2., 3., 4., 5. un 6. genotips

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.

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 *1. genotips*

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.

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 substitūcijas mutācija. 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.

Pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavīrīnu pacientiem, kuriem veikta aknu transplantācija, ar kompensētu aknu slimību (SOLAR-1), nevienam (n = 8) no pacientiem ar sākotnējo stāvokli NS5A RSV, kas izraisa ledipasvīra izmaiņas > 100 reizes, neradās recidīvs. Pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar ledipasvīru/sofosbuvīru ar ribavīrīnu pacientiem ar dekompensētu slimību (neatkarīgi no aknu transplantācijas statusa) 3/7 pacientiem ar sākotnējo stāvokli NS5A RSV, kas izraisa > 100 reizes samazinātu jutību pret ledipasvīru, radās recidīvs, salīdzinot ar 4/68 pacientiem bez sākotnējā stāvokļa RSV vai RSV, kas izraisa ≤ 100 reizes samazinātu jutību pret ledipasvīru.

2., 3., 4., 5. un 6. genotips

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.

Krusteniskā rezistence

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Harvoni (ledipasvīrs [LDV]/sofosbuvīrs [SOF]) efektivitāte tika novērtēta trīs atklāta tipa 3. fāzes pētījumos, kuros kopumā pieejami dati par 1 950 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 ribavīrīna 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).

6. 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

7. 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.

8. 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 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).

9. 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.

10. 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 nerasniedza 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 ribavīrīna (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*).

11. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējie 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/afroamerikāņu	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
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.

12. 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 inhibitori + 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.

13. 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.

13. 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 sekvenču analīzi) 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 + ribavirīna + 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: 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 nerasniedza 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 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/tenofovirā dizoproksila fumarāts tika ievadīts kopā ar efavirenzu, rilpivirīnu vai raltegravīru.

Mediānais vecums bija 52 gadi (intervāls: 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.

14. 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 nerasniedza 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

SOLAR-1 ir atklāta tipa, daudzcentru pētījums, kurā tiek izvērtētas 12 un 24 ārstēšanas nedēļas ar ledipasvīru/sofosbuvīru + ribavirīnu pacientiem ar HCH 1. vai 4. genotipu, kuriem ir progresējoša aknu slimība un/vai veikta aknu transplantācija. Tiek izvērtēta septiņu pacientu populācija (pacienti ar dekompensētu cirozi [B un C klase pēc CPT klasifikācijas] pirms transplantācijas; pēc transplantācijas bez cirozes; pēc transplantācijas A klase pēc CPT klasifikācijas; pēc transplantācijas B klase pēc CPT klasifikācijas; pēc transplantācijas C klase pēc CPT klasifikācijas; pēc transplantācijas fibrozējošs holestātisks hepatīts [FHH]). Tika izslēgti pacienti ar CPT rādītāju > 12.

15. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcijas (NVAR12) SOLAR-1 pētījumā

	LDV/SOF+RBV 12 nedēļas (n = 168)^a		LDV/SOF+RBV 24 nedēļas (n = 163)^a	
	NVAR	Recidīvs	NVAR	Recidīvs
<i>Pirms transplantācijas</i>				
CPT B	87% (26/30)	10,3% (3/29)	89% (24/27)	4,0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5,0% (1/20)	87% (20/23)	9,1% (2/22)
<i>Pēc transplantācijas</i>				
Punktu skaits pēc Metavira (Metavir) klasifikācijas F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A ^b	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B ^b	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C ^b	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FHH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Sešiem pacientiem (1 pacientam 12. nedēļu, 5 pacientiem 24 nedēļu ārstēšanas grupā) ar CHV RNS < LLOQ pēdējā mērījumā pirms transplantācijas tika veikta transplantācija pirms NVAR12, un viņi tika izslēgti no NVAR12 un recidīvu analīzes. Recidīvu analīzē tika iekļauti tikai tie pacienti, kuri uzrādīja NVAR12 vai recidīvu.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = CPT rādītājs 5-6 (kompensēts), CPT B = CPT rādītājs 7-9 (dekompensēts), CPT C = CPT rādītājs 10-12 (dekompensēts).

No 169 pacientiem ar dekompensētu cirozi (pirms vai pēc CPT B vai C transplantācijas), tiem pacientiem, kuri sasniedza NVAR12 un kuriem 12. nedēļā pēc ārstēšanas bija pieejami laboratorijas dati (piem., izslēdzot pacientus, kuri nomira, kam bija veikta transplantācija vai kuriem šajā laikā nebija pieejami dati), tika novērtētas izmaiņas aknu slimības beigu fāzes modelēšanas (*Model for End Stage Liver Disease – MELD*) un CPT rādītājos.

Izmaiņas MELD rādītājos: attiecīgi 53% (72/135) un 21% (28/135) bija uzlabojumi vai nebija izmaiņas MELD rādītājos no sākotnējā stāvokļa līdz 4. nedēļai pēc ārstēšanas; no tiem 35 pacientiem, kuru MELD rādītājs bija ≥ 15 sākotnējā stāvoklī, 63% (22/35) bija MELD rādītājs < 15 12. nedēļā pēc ārstēšanas. Tika novērots, ka uzlabojumus MELD rādītājos galvenokārt izraisīja kopējā bilirubīna uzlabojumi.

Izmaiņas CPT: attiecīgi 59% (79/133) un 34% (45/133) bija uzlabojumi vai nebija izmaiņas CPT rādītājos no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai pēc ārstēšanas; no tiem 39 pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija CPT C ciroze, 56% (22/39) bija CPT B ciroze 12. nedēļā pēc ārstēšanas; no 99 pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija CPT B ciroze, 29% (27/92) bija CPT A 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 + ribavīrinu +/- CHV proteāzes inhibitoru.

2., 4., 5. un 6. genotipa infekciju gadījumos ārstēšana sastāvēja no ledipasvīra/sofosbuvīra bez ribavīrīna 12 nedēļas (16. tabula). 3. genotipa infekcijai ledipasvīru/sofosbuvīru lietoja ar vai bez ribavīrīna, arī 12 nedēļas (17. tabula).

16. 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

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni $< \text{LLOQ}$ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

17. 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 $< \text{LLOQ}$ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ledipasvīram/sofosbuvīram vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās hroniska C hepatīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

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 ($n = 2\ 113$), sofosbuvīra ($n = 1\ 542$) un GS-331007 ($n = 2\ 113$) vidējā ģeometriskā AUC_{0-24} vērtība stabilā stāvoklī bija attiecīgi 7 290, 1 320 un 12 000 ng•h/ml. Ledipasvīra, sofosbuvīra un GS-331007 C_{max} vērtība stabilā stāvoklī 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 katepsīns 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 fecēs (86%). Ar fecēm 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 [^{14}C]-sofosbuvīra 400 mg devas vidējā kopējā devas atgūstamība bija lielāka par 92% – aptuveni 80% urīnā, 14% fecēs 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

Ledipasvīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 90 mg ledipasvīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{aG}\bar{\text{F}}\bar{\text{A}} < 30 \text{ ml/min}$, izmantojot Kokrofta-Golta formulu, mediānais [intervāls] KrCl 22 [17-29] ml/min). Netika konstatētas klīniski būtiskas atšķirības ledipasvīra farmakokinētikā veselām personām un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Sofosbuvīra farmakokinētika tika pētīta CHV negatīviem pacientiem ar viegliem ($\text{aG}\bar{\text{F}}\bar{\text{A}} \geq 50 \text{ un } < 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), vidēji smagiem ($\text{aG}\bar{\text{F}}\bar{\text{A}} \geq 30 \text{ un } < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{aG}\bar{\text{F}}\bar{\text{A}} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un pacientiem ar TNS, kam nepieciešama hemodialīze, pēc vienreizējas sofosbuvīra 400 mg devas. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu nieru darbību ($\text{aG}\bar{\text{F}}\bar{\text{A}} > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sofosbuvīra $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ vērtība pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 61%, 107% un 171% augstāka, bet GS-331007 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ vērtība bija augstāka par attiecīgi 55%, 88% un 451%. Salīdzinot pacientus ar TNS un pacientus ar normālu nieru darbību, sofosbuvīra $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ vērtība bija par 28% augstāka, lietojot sofosbuvīru 1 stundu pirms hemodialīzes, un par 60% augstāka, lietojot sofosbuvīru 1 stundu pēc hemodialīzes. GS-331007 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ vērtība pacientiem ar TNS, lietojot

sofosbuvīru 1 stundu pirms vai 1 stundu pēc hemodialīzes, bija attiecīgi vismaz 10 reizes un 20 reizes augstāka. 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. Sofosbuvīra drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai TNS nav novērtēta.

Aknu darbības traucējumi

Ledipasvīra farmakokinētiku pētīja CHV negatīviem 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 pacientiem neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz ledipasvīra iedarbību.

Sofosbuvīra farmakokinētiku pētīja CHV inficētiem 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 AUC_{0-24} vērtība pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 126% un 143% augstāka, bet GS-331007 AUC_{0-24} vērtība bija augstāka par attiecīgi 18% un 9%. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pacientiem neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību.

Ķermeņa masa

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

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem ledipasvīra, sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika nav noteikta (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 6 mēnešu pētījumā ar rasH2 transgēnām pelēm pie iedarbības, kas bija līdz 26 reizēm lielāka kā iedarbība cilvēkam. Šobrīd notiek kancerogenitātes pētījums ar žurkām.

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.

Lietojoņiem žurkām, kas zīda mazuļus, ledipaspvīrs tika konstatēts baroto žurku mazuļu plazmā, visticamāk saistībā ar ledipaspvīra izdalīšanos pienā.

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 embrija 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 mazuļus, 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

Polivinilspirts

Titāna dioksīds

Makrogols 3350

Talks

Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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 kastītes, kas satur 84 (3 pudeles pa 28) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 17. novembris

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

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 atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts 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.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai vērtētu ar Harvoni saistītas hepatocelulāras karcinomas recidīvu rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam, pamatojoties uz apstiprināto protokolu un izmantojot labi definētas pacientu grupas kohortas datus, jāveic prospektīvs drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījuma gala ziņojums jāiesniedz līdz:	2021. gada 2. ceturksnim

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 dzeltenā FCF alumīnija laku (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 International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Lielbritānija

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

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Harvoni [Tikai ārējam iepakojumam]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Harvoni 90 mg/400 mg apvalkotās tabletes ledipasvir/sofosbuvīr

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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, vaicājiest 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

1. Kas ir Harvoni un kādam nolūkam to lieto

Harvoni ir zāles, kas satur aktīvās vielas – ledipasvīru un sofosbuvīru, vienā tabletē. To lieto hroniskas (ilgtermiņa) C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem.

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 ribavīrīnu.

Ļoti svarīgi ir izlasīt arī citu vienlaicīgi ar Harvoni lietoto zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par zāļu lietošanu, vaicājiest 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 (šīs instrukcijas 6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

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

- **ja Jūs šobrīd lietojat kādu no šīm zālēm:**
 - **rifampicīnu un rifabutīnu** (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **asinszāles preparātus** (*Hypericum perforatum* – 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).

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**, 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 (ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- elpas trūkums;
- apreibums;
- sirdsklauves;
- 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 un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Harvoni lietošana bērniem un pusaudžiem līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Harvoni

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu valsts preparātiem un zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

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.

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.**

- **Kopā ar Harvoni nelietojiet kādas no šīm zālēm:**
 - **rifapentīnu** (antibiotiskais līdzeklis, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **okskarbazepīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
 - **simeprevīru** (zāles, ko izmanto C hepatīta infekcijas ārstēšanai);
 - **tipranavīru** (zāles, ko izmanto HIV infekcijas ārstēšanai).

Lietojot Harvoni kopā ar kādu no šīm zālēm, var pavājināties Harvoni darbība vai pastiprināties kāda no zāļu blakusparādībām.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādu no turpmāk minētajām zālēm:

- **amiodarons**, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
- **tenofovīra dizoproksila 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.

Harvoni lietošana kopā ar kādu no šīm zālēm var ietekmēt pareizu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Ārsts var Jums nozīmēt 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 vai farmaceitu.

Jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, ja Harvoni lieto kopā ar ribavīrīnu. Ribavīrīns var ļoti kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc, ja pastāv grūtniecības iestāšanās iespēja, Jums un Jūsu partnerim 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 partnerei 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

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja pēc zāļu lietošanas jūtat nogurumu.

Harvoni satur laktozi

- **Pastāstiet ārstam, ja nepanesat laktozi vai citus cukurus.** Harvoni satur laktozes monohidrātu. Ja Jums ir laktozes nepanesamība vai Jums ir teikts, ka Jums ir kāda cita cukura nepanesamība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Harvoni satur saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laku (E110)

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

3. Kā lietot Harvoni

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

Ieteicamā deva

Ieteicamā deva ir **viena tablete vienu reizi dienā**. Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz nedēļu Jums jālieto Harvoni.

Norijiet tableti veselu 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 to vienlaicīgi ar Harvoni. Nelietojiert 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 tableti.
- Ja Jums rodas vemšana **vēlāk nekā 5 stundas pēc** Harvoni lietošanas, nākamā tablete 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. Ņemiet līdzi 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, lietojiert tableti, cik drīz vien iespējams. Nākamo devu lietojiert ierastajā laikā;
- **ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas** kopš brīža, kad parasti lietojat Harvoni, nogaidiet un lietojiert nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiert 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, jautājiert 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.

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.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, 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.

- **Citas sastāvdaļas ir**

Tabletes kodols:

kopovidons, laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, bezūdens koloidālais silīcijs dioksīds, magnija stearāts.

Apvalks:

polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols 3350, talks, saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110).

Harvoni ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir oranžas, rombveida formas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7985” otrā pusē. Tabletes garums ir 19 mm un platums – 10 mm.

Katra pudele satur silīcijs dioksīda granulu desikantu (žāvēšanas līdzeklis), kas jāuzglabā pudelē, lai pasargātu tabletes. Silīcijs dioksīda granulas atrodas atsevišķā paciņā vai tvertnē, un to nedrīkst norīt.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi:

- kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotām tabletēm,
- kastītes, kas satur 3 pudeles ar 28 (84) apvalkotām tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Lielbritānija

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:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.

Tel: + 353 214 825999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.

Tel: + 44 (0) 8000 113700

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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