

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Harvoni 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 157 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 47 mikrogrammi päikeseloojangukollast FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg ledipasviiri ja 200 mg sofosbuviiri.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 78 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Harvoni 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega ligikaudu 14 mm x 7 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „HRV”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Harvoni on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 3 aasta vanusest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Harvoni ravi peab alustama ja jälgima kroonilise C-hepatiidi (KCH) patsientide ravikogemusega arst.

Annustamine

Harvoni soovitatav annus täiskasvanutel on 90 mg/400 mg üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Harvoni soovitatav annus lastele alates 3 aasta vanusest põhineb kehakaalul (nagu on välja toodud tabelis 2) ja seda võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Harvoni preparaat graanulitena on kroonilise C-hepatiidi viiruse nakkuse raviks lastele alates 3 aasta vanusest, kellel esineb raskusi õhukese polümeerikattega tablettide alla neelamisel. Tutvuge Harvoni 33,75 mg/150 mg või 45 mg/200 mg graanulite ravimi omaduste kokkuvõttega.

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

Patsientide populatsioon (sh HIV-koinfektsiooniga patsiendid)	Ravi ja kestus
<i>Täiskasvanud ja lapsed alates 3 aasta vanusest^a 1., 4., 5. või 6. genotüübiga viiruse infektsioonist tingitud kroonilise C-hepatiidiga (KCH) patsiendid</i>	
Maksatsirroosita patsiendid	Harvoni ravi 12 nädalat. - Harvoni ravi 8 nädalat võib kaaluda varem ravi mittesaanud 1. genotüübiga nakatunud patsientidel (vt lõik 5.1, uuring ION-3).
Kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	Harvoni ravi + ribaviriiniga ravi ^{b,c} 12 nädalat või Harvoni ravi (ribaviriinita) 24 nädalat. - Harvoni ravi (ribaviriinita) 12 nädalat võib kaaluda patsientidel, kelle haiguse kliinilise progresseerumise oht on eeldatavalt väike ja kellel on järgneva kordusravi võimalused (vt lõik 4.4).
Maksasiirdamise järgsed maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	Harvoni ravi + ribaviriiniga ravi ^{b,c} 12 nädalat (vt lõik 5.1). - Harvoni ravi (ribaviriinita) 12 nädalat (maksatsirroosita patsientidel) või 24 nädalat (maksatsirroosiga patsientidel) võib kaaluda patsientidel, kes ei vasta ribaviriini kasutamise tingimustele või kellel esineb ribaviriini talumatus.
Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid, maksatransplantaadiga või ilma	Harvoni ravi + ribaviriiniga ravi ^d 12 nädalat (vt lõik 5.1). - Harvoni ravi (ribaviriinita) 24 nädalat võib kaaluda patsientidel, kes ei vasta ribaviriini kasutamise tingimustele või kellel esineb ribaviriini talumatus.
<i>Täiskasvanud ja lapsed alates 3 aasta vanusest^a 3. genotüübiga viiruse infektsioonist tingitud kroonilise C-hepatiidiga (KCH) patsiendid</i>	
Kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid ja/või patsiendid, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud	Harvoni ravi + ribaviriiniga ravi ^b 24 nädalat (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

a Vt tabelist 2 soovitusi Harvoni kehakaalupõhise annustamise kohta lastel alates 3 aasta vanusest.

b Täiskasvanud: kaalupõhine ribaviriin (< 75 kg = 1000 mg ja ≥ 75 kg = 1200 mg), manustatud suu kaudu koos toiduga, jagatuna kaheks annuseks.

c Lapsed: soovitusi ribaviriinravi annustamise kohta vt tabelist 4 allpool.

d Soovitusteks ribaviriini annustamise kohta täiskasvanutel dekompanseeritud tsirroosiga patsientidel vt allpool tabel 3.

Tabel 2. Harvoni tablettide annustamine lastel alates 3 aasta vanusest*

Kehakaal (kg)	Harvoni tablettide annustamine	Ledipasviiri/sofosbuviiri ööpäevane annus
≥ 35	üks 90 mg/400 mg tablett üks kord ööpäevas või kaks 45 mg/200 mg tabletti üks kord ööpäevas	90 mg/400 mg/ööpäevas
17 kuni < 35	kaks 45 mg/200 mg tabletti üks kord ööpäevas	45 mg/200 mg/ööpäevas

* Harvoni on saadaval ka graanulitena kasutamiseks kroonilise C-hepatiidiga (KCH) lastel alates 3 aasta vanusest (vt lõik 5.1). Tablette ei soovitata võtta patsientidel, kes kaaluvad < 17 kg. Tutvuge Harvoni 33,75 mg/150 mg või 45 mg/200 mg graanulite ravimi omaduste kokkuvõttega.

Tabel 3. Juhised ribaviriini annustamiseks manustatuna koos Harvoniga dekompanseeritud tsirroosiga täiskasvanud patsientidel

Patsient	Ribaviriini annus*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klass B tsirroos enne siirdamist	1000 mg ööpäevas patsientidel < 75 kg ning 1200 mg neil, kes kaaluvad ≥ 75 kg
CPT klass C tsirroos enne siirdamist CPT klass B või C tsirroos pärast siirdamist	Algannus 600 mg, mida saab tiitrida kuni maksimaalselt 1000/1200 mg (1000 mg patsientidel, kes kaaluvad < 75 kg ja 1200 mg patsientidel, kes kaaluvad ≥ 75 kg), kui taluvus on hea. Kui algannus ei ole hästi talutav, tuleb annust vähendada vastavalt hemoglobiini tasemel põhinevatele kliinilistele näitudele

* Kui suuremat normaliseeritud ribaviriini annust (kaalu ning neerufunktsiooni alusel) ei ole võimalik manustada taluvusprobleemide tõttu, tuleb kaalutleda Harvoni + ribaviriini manustamist 24 nädala jooksul, et minimeerida retsidiivi tekkeriski.

Kui täiskasvanutel lisatakse Harvonile ribaviriin, tuleb viidata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttele.

Lastele alates 3 aasta vanusest soovitatakse järgmist ribaviriini annustamist, kusjuures ribaviriin tuleb jagada kaheks annuseks ööpäevas ja manustada koos toiduga:

Tabel 4. Juhised ribaviriini annustamiseks manustatuna koos Harvoniga lastel alates 3 aasta vanusest

Kehakaal kg	Ribaviriini annus*
< 47	15 mg/kg ööpäevas
47...49	600 mg ööpäevas
50...65	800 mg ööpäevas
66...74	1000 mg ööpäevas
> või = 75	1200 mg ööpäevas

* Ribaviriini ööpäevane annus on kehakaalupõhine ja manustatakse suu kaudu, jagatuna kaheks annuseks.

Ribaviriini annuse kohandamine täiskasvanutel, kes võtavad 1000...1200 mg ravimit ööpäevas
Kui patsiendil tekib Harvoni kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga raske kõrvaltoime, mis võib olla seotud ribaviriiniga, tuleb ribaviriini annust vastavalt vajadusele kohandada või manustamine katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni või raskusastme vähenemiseni. Tabelis 5 on toodud annuse kohandamise ja manustamise katkestamise suunised, mis põhinevad patsiendi hemoglobiini kontsentratsioonil ja kardiaalsel seisundil.

Tabel 5. Ribaviriini annuse kohandamise suunised koosmanustamisel Harvoniga täiskasvanutel

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

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

Lapsed vanuses < 3 aastat

Harvoni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 3 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Vahelejäänud annus

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

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

Eakad

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis Harvoni annust kohandada.

Raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Harvonit kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Manustamisviis

Suukaudne.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koosmanustamine rosuvastatiiniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine tugevate P glükoproteiini (P-gp) indutseerijatega

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Harvoni ei tohi manustada samaaegselt teiste sofosbuviiri sisaldavate ravimitega.

Genotüübispetsiifiline toime

Teavet soovitatavate raviskeemide kohta erinevate C-hepatiidi viiruse (*hepatitis C-virus*, HCV) genotüüpide korral vt lõik 4.2. Teavet genotüübispetsiifilise viroloogilise ja kliinilise toime kohta vt lõik 5.1.

Kliinilisi andmeid Harvoni kasutamise kohta HCV 3. genotüübiga nakatunud täiskasvanutel on piiratud hulgal (vt lõik 5.1). Ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini 12-nädalase raviskeemi suhtelist efektiivsust võrreldes sofosbuviiri + ribaviriini 24-nädalase raviskeemiga ei ole uuritud. 24-nädalast konservatiivset ravi soovitatakse kõigile eelnevalt ravitud 3. genotüübiga patsientidele ja varem ravi mittedaanud 3. genotüübiga patsientidele, kellel on maksatsirroos (vt lõik 4.2). 3. genotüübi infektsiooni korral võib Harvoni (alati kombineerituna ribaviriiniga) kasutamist kaaluda vaid patsientidel, kellel on kõrge risk haiguse kliiniliseks progresseerumiseks ning kelle jaoks ei ole alternatiivseid ravivõimalusi.

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

Raske bradükardia ja südameblokaad

Sofosbuviiri sisaldavate raviskeemide kasutamisel kombinatsioonis amiodarooniga on esinenud eluohtlikke raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Bradükardia on üldjuhul tekkinud mõne tunni või mõne päeva jooksul, kuid mõnel juhul on see tekkinud ka hiljem, enamasti kuni 2 nädala jooksul pärast C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravi alustamist.

Amiodarooni võivad kasutada ainult need Harvoni kasutavad patsiendid, kes ei talu teisi alternatiivseid antiarütmikume või kellele need on vastunäidustatud.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav ravi alustamisel patsientide südametegevust samaaegse manustamise esimese 48 tunni jooksul haiglas hoolikalt jälgida; seejärel tuleb patsiendil vähemalt esimese 2 ravinädala jooksul jälgida iga päev südame löögisagedust ambulatoorselt või ise mõõtes.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb südametegevust eespool kirjeldatud viisil jälgida ka patsientidel, kes on katkestanud ravi amiodarooniga viimase paari kuu jooksul ja alustavad ravi Harvoni.

Kõiki patsiente, kes kasutavad samaaegselt või on hiljuti kasutanud amiodarooni, tuleb hoiatada bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast C-hepatiidi viiruse ravi alustamist otsese toimega viirusvastase ravimiga võib diabeediga patsientidel paraneda vere glükoosisisalduse reguleerimine, mis võib põhjustada sümptomaatilist

hüpoglükeemiat. Otsese toimega viirusvastase ravimiga ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul, ning vajaduse korral muuta diabeediravi. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest otsese toimega viirusvastase ravimiga.

Samaaegne HCV/HBV (B-hepatiidi viirus) infektsioon

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

Varem HCV-le otsese toimega viirusvastaseid ravimeid saanud patsientide ravi

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja hemodialüüsi vajavate ESRD-ga patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Harvonit kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2). Harvoni kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet teavet patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens ($CrCl$) on $< 50 \text{ ml/min}$ (vt lõik 5.2).

Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamist ootavad või maksasiirdamise järgsed täiskasvanud

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

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

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

Kasutamine koos HIV-i teatud retroviirusvastaste raviskeemidega

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

samaaegselt koos elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoritega, tuleb jälgida tenofoviiriga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerude jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraadi, emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kasutamine koos HMG–CoA reduktaasi inhibiitoritega

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

Lapsed

Harvoni ei soovitata kasutada lastel vanuses < 3 aastat, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus sellel rühmal ei ole tõestatud.

Abiained

Harvoni sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Ravim sisaldab ka laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Harvoni võime mõjutada teiste ravimite toimet

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

Teiste ravimite võime mõjutada Harvoni toimet

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

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

K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

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

DAA-ravi mõju maksas metaboliseeritavatele ravimitele

Maksas metaboliseeritavate ravimite (nt immunosupressiivsete ainete, nagu kaltsineuriini inhibiitorid) farmakokineetikat võivad mõjutada maksafunktsiooni muutused DAA-ravi ajal, mis on seotud HCV viiruse kliirensiga.

Harvoni ja teiste ravimite koostoimed

Tabelis 6 on toodud teadaolevate või potentsiaalsete kliiniliselt oluliste ravimite koostoimete loend (kus vähimruutude geomeetriliste keskmiste (GLSM) 90% usaldusvahemik (CI) oli kas üle „↑” või alla „↓” etteantud samaväärsuse piire või nende raames „↔”). Kirjeldatud ravimite koostoimed tuginevad kas ledipasviiri/sofosbuvii ri või ledipasviiri ja sofosbuvii ri kui eraldiseisvate ravimitega teostatud uuringutel või on eeldatavad ravimi koostoimed, mis võivad ledipasviiri/sofosbuvii ri kasutamisel tekkida. Tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 6. Harvoni ja teiste ravimite koostoimed

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
HAPPELISUST VÄHENDAVALD RAVIMID		
		Ledipasviiri lahustuvus väheneb pH suurenedes. Mao pH-d tõstvad ravimid vähendavad eeldatavalt ledipasviiri kontsentratsiooni.
<i>Antatsiidid</i>		
Nt alumiinium- või magneesiumhüdroksiid; kaltsiumkarbonaat	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↔ Sofosbuvii ri ↔ GS-331007 (Mao pH suurenemine)	Harvoni ja antatsiide on soovitatav manustada 4-tunnise vahega.
<i>H₂-retseptori antagonistid</i>		
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) ^c / sofosbuvii ri (400 mg ühekordne annus) ^{c, d} Famotidiin manustatud samaaegselt koos Harvoniga ^d Tsimetidiin ^e Nisatidiin ^e Ranitidiin ^e	Ledipasviir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvii ri ↑ 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) (Mao pH suurenemine)	H ₂ -retseptori antagonistide võib manustada üheaegselt koos Harvoniga või erinevatel aegadel annustes, mis ei ületa annuseid, mis on võrreldavad famotidiin 40 mg-ga kaks korda ööpäevas.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) ^{c/} sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) ^{c, d} Famotidiin manustatud 12 tundi enne Harvoniit ^d	Ledipasviir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuviir ↔ 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) (Mao pH suurenemine)	
Prootonpumba inhibiitorid		
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) ^{c/} sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) ^c Omeprasool manustatud samaaegselt koos Harvoniiga Lansoprasool ^e Rabeprasool ^e Pantoprasool ^e Esomeprasool ^e	Ledipasviir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuviir ↔ 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) (Mao pH suurenemine)	Omeprasooli 20 mg annusega võrreldavaid prootonpumba inhibiitorite annuseid võib manustada üheaegselt koos Harvoniiga. Prootonpumba inhibiitoreid ei tohi võtta enne Harvoni võtmist.
ANTIARÜTMIKUMID		
Amiodaroon	Mõju amiodarooni, sofosbuviiri ja ledipasviiri kontsentratsioonidele ei ole teada.	Amiodarooni manustamisel koos sofosbuviiri sisaldava raviskeemiga võib tekkida tõsine sümptomaatiline bradükardia. Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Harvoniiga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
Digoksiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Digoksiin ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviir ↔ GS-331007 (P-gp inhibeerimine)	Harvoni manustamine koos digoksiiniga võib suurendada digoksiini kontsentratsiooni. Koosmanustamisel Harvoniiga tuleb olla ettevaatlik ning jälgida digoksiini terapeutilist kontsentratsiooni.
ANTIKOAGULANDID		
Dabigatraaneteksilaat	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Dabigatraan ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviir ↔ GS-331007 (P-gp inhibeerimine)	Harvoni koosmanustamisel dabigatraaneteksilaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine, otsides veritsus- ja aneemianähte. Koagulatsioonitest aitab tuvastada patsiente, kellel on dabigatraani suurema ekspositsiooni tõttu suurenenud veritsemisoht.
K-vitamiini antagonistid	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kõigi K-vitamiini antagonistide kasutamisel on soovitatav INRi hoolikas jälgimine. Selle põhjuseks on maksafunktsiooni muutus ravi ajal Harvoniiga.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007 (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud fenobarbitaali ja fenütoiiniga (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir <i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (ei kohaldata) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (ei kohaldata) (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud karbamasepiiniga (vt lõik 4.3).
Okskarbasepiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007 (P-gp indutseerimine)	Harvoni koosmanustamine okskarbasepiiniga vähendab eeldatavalt ledipasviiri ja sofosbuviiiri kontsentratsiooni, tingides seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg ühekordne annus) ^d	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> Rifampitsiin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Täheldatud:</i> Ledipasviir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud rifampitsiiniga (vt lõik 4.3).

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^d	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> Rifampitsiin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	
Rifabutiin	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir</p> <p><i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (ei kohaldata)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (ei kohaldata)</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	Harvoni on vastunäidustatud rifabutiiniga (vt lõik 4.3).
Rifapentiin	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	Harvoni koosmanustamine rifapentiiniga vähendab eeldatavalt ledipasviiri ja sofosbuviiiri kontsentratsiooni, tingides seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav.
RAHUSTID/UINUTID		
Midasolaam (2,5 mg ühekordne annus) / ledipasviir (90 mg ühekordne annus)	<p><i>Täheldatud:</i> Midasolaam ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (CYP3A inhibeerimine)</p>	Harvoni ega midasolaami annuse kohandamine ei ole vajalik.
Ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)	<p>Midasolaam ↔ C_{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (CYP3A indutseerimine)</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007</p>	

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
HIV-VASTASED RAVIMID: PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID		
Efaviirens/ emtritsitabiin/ tenofoviir-disoproksiilfumaraat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^c / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	<p>Efaviirens ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtritsitabiin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofoviir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasviir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuviir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>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)</p>	Harvoni ega efaviirens/ emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
Emtritsitabiin/ rilpiviiriin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (200 mg/ 25 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^c / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	<p>Emtritsitabiin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpiviiriin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofoviir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasviir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuviir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>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)</p>	Harvoni ega emtritsitabiin/ rilpiviiriin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Abakaviir/ lamivudiin (600 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^{c/} sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	<p>Abakaviir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudiin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasviir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuviiir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>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)</p>	Harvoni ega abakaviir/ lamivudiini annuseid ei ole vaja kohandada.
HIV-VASTASED RAVIMID: HIV PROTEAASI INHIBIITORID		
Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300 mg/ 100 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^{c/} sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	<p>Atasanaviir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasviir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuviiir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>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)</p>	Harvoni ja atasanaviiri (ritonaviiri abil võimendatud) annuseid ei ole vaja kohandada. Teavet tenofoviir/emtritsitabiin + atasanaviir/ritonaviiri kombinatsiooni kohta vt allpool.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<p>Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300 mg / 100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-fumaraat (200 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)^e/ sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas)^{c, d}</p> <p>Manustatud samaaegselt^f</p>	<p>Atasanaviir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonaviir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtritsitabiin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofoviir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasviir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuviir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>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)</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, kasutatuna koos atasanaviiri/ritonaviiriga, suurendab Harvoni tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p> <p>Suurenevad ka atasanaviiri kontsentratsioonid ning tõuseb bilirubiinisalduse suurenemise/ikteruse risk. See risk suureneb veelgi ribaviriini kasutamisel osana HCV-ravist.</p>
<p>Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg/100 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)^d</p>	<p>Darunaviir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasviir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Harvoni ega darunaviiri (ritonaviiri abil võimendatud) annuseid ei ole vaja kohandada.</p> <p>Teavet tenofoviir/emtritsitabiin + darunaviir/ritonaviiri kombinatsiooni kohta vt allpool.</p>
<p>Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg/ 100 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Darunaviir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuviir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<p>Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg / 100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-fumaraat (200 mg / 300 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)^c/ sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas)^{c, d}</p> <p>Manustatud samaaegselt^f</p>	<p>Darunaviir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonaviir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtritsitabiin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofoviir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasviir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuviir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>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)</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos darunaviiri/ritonaviiriga, kasutatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ritonaviiri abil võimendatud lopinaviir + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-fumaraat</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Lopinaviir ↑ Ritonaviir</p> <p>↔ Emtritsitabiin ↑ Tenofoviir</p> <p>↑ Ledipasviir ↔ Sofosbuviir ↔ GS-331007</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos lopinaviiri/ritonaviiriga, kasutatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni eeldatavalt tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ritonaviiri abil võimendatud tipranaviir</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	<p>Harvoni koosmanustamine tipranaviiriga (ritonaviiri abil võimendatud) vähendab eeldatavalt ledipasviiri kontsentratsiooni, põhjustades seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav.</p>

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
HIV-VASTASED RAVIMID: INTEGRAASI INHIBIITORID		
Raltegraviir (400 mg kaks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^d	<p>Raltegraviir ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipasviir ↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Harvoni ega raltegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
Raltegraviir (400 mg kaks kord ööpäevas)/ sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	<p>Raltegraviir ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuviir ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	
Elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviir-disoproksiilfumaraat (150 mg / 150 mg / 200 mg / 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^e / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^e	<p>Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Emtritsitabiin ↑ Tenofoviir</p> <p><i>Täheldatud:</i> Elvitegraviir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobitsistaat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasviir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuviir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>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)</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos elvitegraviir/kobitsistaat/ emtritsitabiin/tenofoviir-disoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni eeldatavalt tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviir-disoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p>
Dolutegraviir	<p>Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Dolutegraviir ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviir ↔ GS-331007</p>	Annuseid ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
TAIMSED TOIDULISANDID		
Naistepuna	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviir ↔ GS-331007 (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud naistepunaga (vt lõik 4.3).
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Rosuvastatiin ^g	↑ Rosuvastatiin (Ravimi transporterite OATP ja BCRP inhibeerimine)	Harvoni koosmanustamine rosuvastatiiniga võib märkimisväärselt suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni (AUC mitmekordne suurenemine), mida seostatakse müopaatia, sh rabdomüolüüsi riski suurenemisega. Harvoni manustamine koos rosuvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Pravastatiin ^g	↑ Pravastatiin	Harvoni koosmanustamine pravastatiiniga võib märkimisväärselt suurendada pravastatiini kontsentratsiooni, mida seostatakse müopaatia riski suurenemisega. Neil patsientidel soovitatakse teha kliinilisi ja biokeemilisi uuringuid ja vajalikuks võib osutuda annuse kohandamine (vt lõik 4.4).
Muud statiinid	<i>Eeldatav:</i> ↑ statiinid	Koostoimeid teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega ei saa välistada. Manustamisel koos Harvoniga tuleb kaaluda statiinide väiksemat annust ja hoolikalt jälgida statiinide kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID		
Metadoon	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ledipasviir	Harvoni ega metadooni annuseid ei ole vaja kohandada.
Metadoon (Metadooni säilitusravi [30...130 mg/ööpäevas])/sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	R-metadoon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadoon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuviir ↓ 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)	
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin ^g	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Ledipasviir ↔ Tsüklosporiin	Harvoni ega tsüklosporiini annuseid ei ole vaja koosmanustamise alustamisel kohandada. Samas on püsiva efektiivse toime tagamiseks vajalik pidev jälgimine ja tsüklosporiini annuse võimalik kohandamine.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus)/ sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^h	Tsüklosporiin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuviiir ↑ 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)	
Takroliimus	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ledipasviir	Harvoni ega takroliimuse annuseid ei ole vaja koosmanustamise alustamisel kohandada. Samas on püsiva efektiivse toime tagamiseks vajalik pidev jälgimine ja takroliimuse annuse võimalik kohandamine.
Takroliimus (5 mg ühekordne annus)/ sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^h	Takroliimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuviiir ↓ 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)	
SUUKAUDESED RASESTUMISVASTASED VAHENDID		
Norgestimaat/ etünüül-östradiol (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etünüülöstradiol 0,025 mg)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^d	Norelgestromiin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestreel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etünüülöstradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuseid ei ole vaja kohandada.
Norgestimaat/ etünüül-östradiol (norgestimaat 0,18 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etünüülöstradiol 0,025 mg)/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	Norelgestromiin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestreel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etünüülöstradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

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

b. Kõik koostoimeuuringud on läbi viidud tervetel vabatahtlikel.

c. Manustatud Harvonina.

- d. Farmakokineetilise koostoime puudumine piirneb vahemikuga 70...143%.
- e. Need on sellesse klassi kuuluvad ravimid, kus sarnased kõrvaltoimed on ette ennustatavad.
- f. Atasanaviiri/ritonaviiri + emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või darunaviiri/ritonaviiri + emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja Harvoni vaheldumisi manustamine (12-tunniste vahedega) andis sarnased tulemused.
- g. See uuring viidi läbi veel kahe otsese toimega viirusvastase aine juuresolekul.
- h. Bioekvivalentsuse/samaväärsuse piir 80...125%.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid meestel ja naistel

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

Rasedus

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

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

Ettevaatusena on parem vältida Harvoni kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

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

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

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

Fertiilsus

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

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Harvoni (manustatuna eraldi või kombinatsioonis ribaviriiniga) ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada sellest, et võrreldes platseeboga esineb väsimust sagedamini nendel patsientidel, keda ravitakse ledipasviiri/sofosbuviriiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte täiskasvanutel

Harvoni ohutuse hindamine põhines peamiselt 3. faasi kliinilistes kontrollrühmata uuringutes osalenud 1952 patsiendil, kes said Harvoni 8, 12 või 24 nädala jooksul (sealhulgas 872 patsienti, kes said Harvoni kombinatsioonis ribaviriiniga).

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

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

Kõrvaltoimete tabel

Harvoni kasutamisel esinesid alljärgnevad kõrvaltoimed (tabel 7). Alltoodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 7. Kõrvaltoimed Harvoni kasutamisel

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

Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamist ootavad või maksasiirdamise järgsed täiskasvanud

Kahes avatud uuringus (SOLAR-1 ja SOLAR-2) hinnati dekompeenseeritud maksahaigusega ja/või maksasiirdamisjärgsetel täiskasvanutel 12 või 24 nädalat koos ribaviriiniga manustatava ledipasviiri/sofosbuviriiri ohutusprofiili. Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamise järgsetel patsientidel, kes said ledipasviiri/sofosbuviriiri koos ribaviriiniga, ühtegi uut kõrvaltoimet ei tuvastatud. Kuigi selles uuringus esines kõrvaltoimeid, sh raskeid kõrvaltoimeid, sagedamini võrreldes uuringutega, kuhu ei kaasatud dekompeenseeritud ja/või maksasiirdamise järgseid patsiente, olid täheldatud kõrvaltoimed kaugelearenenud maksahaiguse ja/või siirdamise ootuspärased kliinilised tagajärjed või kooskõlas ribaviriini teadaoleva ohutusprofiiliga (selle uuringu andmed vt lõik 5.1).

Hemoglobiinisalduse vähenemist ravi ajal tasemetele < 10 g/dl ja $< 8,5$ g/dl täheldati vastavalt 39% ja 13% patsientidest, kes said ledipasviiri/sofosbuviriiri koos ribaviriiniga. Ribaviriini manustamine katkestati 15% patsientidest.

7%-l maksasiirdamise retsipientidest muudeti immunosuppressiivseid ravimeid.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Ledipasviiri/sofosbuviriiri manustati avatud uuringus (uuring 0154) 12 nädalat 18-le genotüüp 1 CHC-ga ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiendile. Käesoleva piiratud kliinilise ohutuse

andmestiku puhul ei olnud kõrvaltoimete esinemissagedus kindlalt kõrgem, kui seda võib raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul eeldada.

Harvoni ohutust hinnati 12-nädalases kontrollita uuringus, milles osales 95 dialüüsravi vajavat ESRD-ga patsienti (uuring 4063). Selles kontekstis suurenes sofosbuviri metaboliidi GS-331007 ekspositsioon 20 korda, ületades taseme, mille puhul prekliinilistes uuringutes on täheldatud kõrvaltoimeid. Käesoleva piiratud kliinilise ohutuse andmestiku puhul ei olnud kõrvaltoimete ja surmade esinemissagedus kindlalt kõrgem, kui seda võib ESRD-ga patsientide puhul eeldada.

Lapsed

Harvoni ohutus ja efektiivsus lastel alates 3 aasta vanusest põhineb andmetel, mis on saadud ühest II faasi avatud kliinilisest uuringust (uuring 1116). Uuringus osales 226 patsienti, kes said ledipasviiri/sofosbuviri ravi kas 12 nädalat või 24 nädalat või ledipasviiri/sofosbuviri ravi koos ribaviriiniga 24 nädalat. Täheldatud kõrvaltoimed olid samasugused kui kõrvaltoimed, mida täheldati uuringutes täiskasvanutele ledipasviiri/sofosbuviri manustamise korral (vt tabel 7).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame rütmihäired

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

Nahakahjustused

Esinemissagedus teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ledipasviiri ja sofosbuviri suurimad dokumenteeritud annused olid vastavalt 120 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva jooksul ja ühekordne 1200 mg annus. Neis tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud nimetatud annuste juures mingeid ebasoodsaid toimeid ning kõrvaltoimed olid esinemissageduselt ja raskusastmelt sarnased platseebo ravirühmas esinenutega. Suuremate annuste toimed on teadmata.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: otsese toimega viirusvastased ained; ATC-kood: J05AP51

Toimemehhanism

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

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

Viirusvastane toime

Ledipasviiri ja sofosbuviiri EC₅₀ määrad võrreldes NS5A ja NS5B järjestusi kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonidega on välja toodud tabelis 8. 40% inimese seerumi juuresolek ei avaldanud sofosbuviiri HCV-vastasele toimele mingit mõju, kuid vähendas 12-kordselt ledipasviiri HCV-vastast toimet 1a genotüübiga HCV replikonidele.

Tabel 8. Ledipasviiri ja sofosbuviiri toime kimäärsetele replikonidele

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

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

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

Resistentsus

Rakukultuuris

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

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

Kliinilised uuringud – täiskasvanud, 1. genotüüp

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

NS5A resistentsusega seotud variante (*resistance-associated variants*, RAV) täheldati algväärtustejärgsetes isolaatides 29-l 37-st patsiendist (22/29 1a genotüübiga ja 7/8 1b genotüübiga), kes ei saavutanud püsivat viroloogilist ravivastust (*sustained virologic response*, SVR). 29-st 1a genotüübiga patsiendist, kes vastasid resistentsusanalüüsides osalemise tingimustele, 22-l patsiendil (76%) oli ravi ebaõnnestumisel üks või enam NS5A RAV-i positsioonidel K24, M28, Q30, L31, S38 ja Y93; ülejäänud 7-l patsiendil NS5A RAV-e ravi ebaõnnestumisel ei tuvastatud. Kõige sagedamini esinenud variandid olid Q30R, Y93H ja L31M. 8-st 1b genotüübiga patsiendist, kes vastasid resistentsusanalüüsides osalemise tingimustele, 7-l patsiendil (88%) oli ravi ebaõnnestumisel üks või enam NS5A RAV-i positsioonidel L31 ja Y93; ülejäänud 1-l patsiendil NS5A RAV-e ravi ebaõnnestumisel ei tuvastatud. Kõige sagedamini esinenud variant oli Y93H. 8-st patsiendist, kellel ravi ebaõnnestumisel NS5A RAV-e ei tuvastatud, 7-t patsienti raviti 8 nädalat (n = 3 ledipasviiri/sofosbuviiriga ravi; n = 4 ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini kombinatsioonravi) ja ühte patsienti raviti 12 nädalat ledipasviiri/sofosbuviiriga. Fenotüübianalüüsides näitasid algväärtustejärgsed isolaadid patsientidel, kellel oli ravi ebaõnnestumisel NS5A RAV-e, 20 kuni vähemalt 243-kordselt (suurim testitud annus) vähenenud vastuvõtlikkust ledipasviirile. Y93H asenduse kohtsuunatud mutagenees nii 1a kui 1b genotüübis kui ka 1a genotüübi Q30R ja L31M asenduses põhjustas oluliselt vähenenud vastuvõtlikkust ledipasviirile (EC₅₀ muutus vahemikus 544 kuni 1677 korda).

Siirdamisjärgsete kompenseeritud maksahaigusega patsientide ning siirdamiseelsete või -järgsete dekompenseeritud maksahaigusega patsientide (uuringud SOLAR-1 ja SOLAR-2) seas seostati retsidiivi teket ühe või enama järgneva NS5A RAV-i tuvastamisega: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D ja Y93H/C 12/14 1a genotüübiga patsientidel ning L31M, Y93H/N 6/6 1b genotüübiga patsientidel.

NS5B asendus E237G tuvastati kolmel (ühel 1b genotüübiga ning kahel 1a genotüübiga) III faasi uuringutes (ION-3, ION-1 ja ION-2) osalenud patsiendil ning kolmel 1a genotüübi infektsiooniga SOLAR-1 ja SOLAR-2 uuringutes osalenud patsiendil retsidiivi ajal. E237G asenduse korral vähenes tundlikkus sofosbuviirile 1a genotüübi replikatsiooniuuringul 1,3 korda. Selle asenduse kliiniline tähendus on käesolevalt teadmata.

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

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

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

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

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

Hinnatud on väga väheseid 4., 5. ja 6. genotüübiga nakatunud patsiente (kokku 5 patsienti, kellel ravi ebaõnnestus). NS5A asendus Y93C tekkis 1 patsiendi HCV-s (4. genotüüp), samal ajal kui ravieelseid NS5A RAV-e täheldati ravi ebaõnnestumise ajal kõigil patsientidel. SOLAR-2 uuringus tekkis ühel 4d genotüübiga patsiendil retsidiivi ajal NS5B asendus E237G. Selle asenduse kliiniline tähendus on käesolevalt teadmata.

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

HCV resistentsusega seotud variantide algväärtuste mõju ravitulemusele

Täiskasvanud, 1. genotüüp

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

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

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

Siirdamisjärgsete kompenseeritud maksahaigusega patsientide (uuringud SOLAR-1 ja SOLAR-2) seas ei tekkinud retsidiivi ravieelsete NS5A RAV-idega patsientidel (n = 23) 12 nädala jooksul ledipasviiri/sofosbuviiriga + ribaviriiniga ravi järgselt. Dekompenseeritud maksahaigusega (siirdamiseelsete ja -järgsete) patsientide seas tekkis retsidiiv 4/16 (25%) patsiendil > 100 -kordsele resistentsusele viitavate NS5A RAV-idega 12 nädalat pärast ledipasviiri/sofosbuviiriga + ribaviriiniga ravi võrreldes 7/120 (6%) nende seas, kel ei olnud ravieelselt NS5A RAV-iseid või RAV-ide muutuskordaja oli ≤ 100 .

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

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

Täiskasvanud, 2., 3., 4., 5. ja 6. genotüüp

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

Lapsed

Ravieelsete NS5A ja/või NS5B RAV-ide olemasolu ei mõjutanud ravitulemusi kuna kõik ravieelsete RAV-idega osalejad saavutasid SVR12 ja SVR24. Ühel 8-aastasel 1a genotüübiga HCV-nakkusega uuritaval, kes ei saavutanud SVR12, ei täheldatud NS5A või NS5B nukleosiidi inhibiitori RAV-e uuringu eelselt ja ilmnis NS5A RAV Y93H retsiidiivis.

Ristresistentsus

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

Tabel 9. Demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed näitajad uuringus ION-3

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

Patsiendi näitajad	LDV/SOF 8 nädalat (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 nädalat (n = 216)	LDV/SOF 12 nädalat (n = 216)	KOKKU (n = 647)
<i>FibroTestiga kindlaks tehtud Metaviri skoor^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)
Mittetölgendatav	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

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

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

Tabel 10. Ravivastuse määrad uuringus ION-3

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

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

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

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

Tabel 11. Retsidiivide määrad ravieelsete näitajate järgi uuringus ION-3, virooloogilise ravivastuseta populatsioonis*

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

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

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

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

ION-1 oli randomiseeritud avatud uuring, kus hinnati 12-nädalast ja 24-nädalast ledipasviiri/sofosbuviiiriga ravi, ribaviriiniga või ilma, 865-l varem ravi mittesaanud 1. genotüübiga C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsioonist tingitud KCH-ga patsiendil, k.a maksatsirroosiga patsiendid

(randomiseeritud suhtes 1:1:1:1). Randomiseerimine stratifitseeriti maksatsirroosi olemasolu või puudumise ja HCV genotüübi (1a vs 1b) alusel.

Tabel 12. Demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed näitajad uuringus ION-1

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

- a. Kahel patsiendil LDV/SOF 12-nädalases ravirühmas, ühel patsiendil LDV/SOF + RBV 12-nädalases ravirühmas, kahel patsiendil LDV/SOF 24-nädalases ravirühmas ja kahel patsiendil LDV/SOF + RBV 24-nädalases ravirühmas ei olnud kinnitatud 1. genotüübi alatüüpi.
- b. Mittepuuduvad FibroTesti tulemused määratakse Metaviri skooride alusel vastavalt järgmisele: 0...0,31 = F0-F1; 0,32...0,58 = F2; 0,59...1,00 = F3-F4.

Tabel 13. Ravivastuse määrad uuringus ION-1

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

- a. Üks patsient jäeti LDV/SOF 12-nädalases ravirühmast välja ja üks patsient jäeti LDV/SOF + RBV 24-nädalases ravirühmast välja, sest mõlemad patsiendid oli nakatunud 4. genotüübiga KCH-ga. Retsidiiv määratakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.
- c. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR-i ega vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).
- d. Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.

Varem ravitud, maksatsirroosiga või maksatsirroosita täiskasvanud – ION-2 (uuring 0109) – 1. genotüüp

ION-2 oli randomiseeritud avatud uuring, kus hinnati 12-nädalast ja 24-nädalast ledipasviir/sofosbuviirravi, ribaviiriiniga või ilma (randomiseeritud suhtes 1:1:1:1), 1. genotüübiga HCV-infektsiooniga, maksatsirroosiga või maksatsirroosita patsientidel, kelle eelnev interferoonipõhise raviskeemiga (sh HCV proteaasi inhibiitorit sisaldavad raviskeemid) ravi oli ebaõnnestunud. Randomiseerimine stratifitseeriti maksatsirroosi olemasolu või puudumise, HCV

genotüübi (1a vs 1b) ja eelneva HCV-ravi ravivastuse (retsidiiv/läbimurre vs ravivastuse puudumine) alusel.

Tabel 14. Demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed näitajad uuringus ION-2

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

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

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

Tabel 15. Ravivastuse määrad uuringus ION-2

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

	LDV/SOF 12 nädalat (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 nädalat (n = 111)	LDV/SOF 24 nädalat (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 nädalat (n = 111)
HCV proteaasi inhibiitor + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

- Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase raviäegse hinnangu ajal < LLOQ.
- Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR-i ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).
- Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.
- Metaviri skoor = 4 või Ishaki skoor ≥ 5 maksabiopsia järgi või FibroTesti skoor $> 0,75$ ja (APRI) > 2 .

Tabelis 16 on toodud retsidiivide määrad 12-nädalaste raviskeemide korral (ribaviriiniga või ribaviriiniga) valitud alarühmade kohta (vt ka eelmist lõiku „HCV resistentsusega seotud variantide algväärtuste mõju ravitulemusele“). Maksatsirroosita patsientidel tekkisid retsidiivid ainult ravieelsete NS5A RAV-ide olemasolul ja ledipasviiri/sofosbuviriiriga ravi ajal ilma ribaviriiniga. Maksatsirroosiga patsientidel tekkisid retsidiivid mõlema raviskeemi korral ja ravieelsete NS5A RAV-ide puudumisel ning olemasolul.

Tabel 16. Retsidiivide määrad valitud alarühmade kohta uuringus ION-2

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

- Nendel kõigil 4-l maksatsirroosita retsidiividega patsientidel olid ravieelsed NS5A resistentsusega seotud polümorfismid.
- Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.
- Analüüsi (süva-sekveneeriv) kaasati NS5A resistentsusega seotud polümorfismid, mis põhjustasid $> 2,5$ -kordse muutuse EC₅₀-s (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T ja Y93C/F/H/N/S 1a genotüübiga ning L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K ja Y93C/H/N/S 1b genotüübiga HCV-infektsiooni korral).
- 3 patsiendil 3-st oli maksatsirroos.
- 0 patsiendil 4-st oli maksatsirroos.
- Ühel patsiendil, kes saavutas ravi lõpus viiruskoormuse < LLOQ, puudusid ravieelsed NS5A andmed ja ta jäeti sellest analüüsist välja.

Varem ravitud, maksatsirroosiga täiskasvanud – SIRIUS – 1. genotüüp

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

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

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

Uuringusse kaasatud 155 patsiendist 1 patsient katkestas ravi platseebo saamise ajal. Ülejäänud 154-st kokku 149 patsienti mõlemast ravirühmast saavutasid SVR12; 96% (74/77) patsientidest 12-nädalase ribaviriiniga kombineeritud ledipasviiri/sofosbuviriiriga ravi rühmast ja 97% (75/77)

patsientidest 24-nädalase ledipasviiri/sofosbuviiriga ravi rühmast. Kõigil 5 patsiendil, kes ei saavutanud tulemust SVR12, tekkis retsidiiv pärast ravivastuse saamist ravi lõpus (vt eespool lõik „Resistentsus“ – „Kliinilised uuringud“).

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

Samaaegse HCV/HIV-infektsiooniga täiskasvanud – ION-4

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

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

Tabel 17. Ravivastuse määrad uuringus ION-4.

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

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

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

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

Samaaegse HCV/HIV-infektsiooniga täiskasvanud – ERADICATE

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

Maksasiirdamist ootavad ja maksasiirdamise järgsed patsiendid – SOLAR-1 ja SOLAR-2

SOLAR-1 ja SOLAR-2 olid kaks avatud kliinilist uuringut, mis hindasid 12- ja 24-nädalast ravi ledipasviiriga/sofosbuviiriga kombineerituna ribaviriiniga HCV 1. ja 4. genotüübiga nakatunud patsientidel, kellel on siiratud maks ja/või kellel on dekompileeritud maksahaigus. Kaks uuringut

olid ülesehituselt identsed. Patsiendid määrati ühte seitsmest grupist, tuginevalt maksatransplantaadi staatusele ning maksafunktsiooni kahjustuse raskusele (vt tabel 18). Patsiendid CPT skooriga > 12 arvati uuringust välja. Igas grupis randomiseeriti patsiendid 1:1 suhtega raviks ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriiniga 12 või 24 nädala jooksul.

Demograafilised ning ravigeelsed näitajad tasakaalustati kõigis ravigruppides. 670 ravitud patsiendi vanuse mediaan oli 59 aastat (vahemik: 21 kuni 81 aastat); 77% patsientidest oli meessoost; 91% olid valge nahavärvusega; keskmine kehamassiindeks oli 28 kg/m² (vahemik: 18 kuni 49 kg/m²); 94% ja 6% olid vastavalt 1. ja 4. genotüübiga HCV-infektsioon; 78%-l patsientidest oli varasem HCV-ravi ebaefektiivne. Dekompenseeritud maksahaigusega (siirdamiseelsete või -järgsete) patsientide seas oli skriiningul 64% CPT klassis B ning 36% klassis C, 24%-l oli ravigeelselt lõpptaseme maksahaiguse mudelis (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) skoor kõrgem kui 15.

Tabel 18. Kombineeritud ravivastuse määrad (SVR12) uuringutes SOLAR-1 ja SOLAR-2

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

- Kaksteist patsienti, kellele teostati siirdamine enne ravijärgset perioodi 12. nädalal ning kellel HCV RNA oli < LLOQ viimasel mõõtmisel enne siirdamist, arvati uuringust välja.
- Kaks patsienti, kes ei põdenud dekompanseeritud tsirroosi ning kes ei olnud saanud ka maksatransplantaati, arvati uuringust välja, kuna nad ei vastanud ühegi ravigrupi kaasamiskriteeriumidele.
- CPT = Child-Pugh-Turcotte, FKH = fibroseeruv kolestaatiline hepatiit. CPT A = CPT skoor 5-6 (kompenseeritud), CPT B = CPT skoor 7-9 (dekompanseeritud), CPT C = CPT skoor 10-12 (dekompanseeritud).

Nelikümmend KCH 4. genotüübiga patsienti registreeriti SOLAR-1 ja SOLAR-2 uuringutesse, 12 nädala püsiv viirusvastus (*sustained virological response*, SVR) oli 92% (11/12) ja 100% (10/10) siirdamisjärgsetel patsientidel, kes ei põdenud dekompanseeritud tsirroosi ning 60% (6/10) ja 75% (6/8) dekompanseeritud tsirroosiga (siirdamiseelsetel ja -järgsetel) patsientidel, keda raviti vastavalt 12 ja 24 nädalat. Seitsmest patsiendist, kellel ei õnnestunud saavutada SVR12, tekkis kolmel retsidiiv, kõigil oli dekompanseeritud tsirroos ning nad said ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini ravi 12 nädalat.

MELD-i ning CPT skoori muutusi ravigeelse ja ravijärgse taseme osas 12. nädalal analüüsiti kõigil dekompanseeritud tsirroosiga (siirdamiseelsetel ja -järgsetel) patsientidel, kes saavutasid SVR12 ning kelle andmed olid kättesaadavad (n = 123), hindamaks SVR12 mõju maksafunktsioonile.

MELD-skoori muutus: nende seas, kes saavutasid SVR12 12-nädalase ravi järgselt ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriiniga, 57%-l (70/123) ja 19%-l (23/123) toimus vastavalt paranemine või ei toimunud mingit muutust MELD-skooris võrreldes ravigeelsel tasel ravijärgsega 12. nädalal; 32-st patsiendist, kelle MELD-skoor oli ravigeelselt ≥ 15, oli 59%-l (19/32) MELD-skoor < 15 ravijärgselt 12. nädalal. MELD-skooride paranemise tingis peamiselt üldbilirubiini kontsentratsioonide paranemine.

CPT skoori ja klassi muutus: muutused CPT-skooris ja -klassis: nende seas, kes saavutasid SVR12 12-nädalase ravi järgselt ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriiniga, 60%-l (74/123) ning 34%-l (42/123) toimus vastavalt paranemine või ei toimunud mingit muutust CPT-skooris võrreldes ravigeelsel tasel ravijärgsega 12. nädalal; 32-st patsiendist, kellel oli ravigeelselt CPT-C tsirroos, 53%-l (17/32) oli CPT-

B tsirroos ravijärgselt 12. nädalal; 88-st patsiendist, kellel oli ravieelselt CPT-B tsirroos, 25%-l (22/88) oli CPT-A tsirroos ravijärgselt 12. nädalal. CPT skooride paranemise tingis peamiselt üldbilirubiini ja albumiini kontsentratsioonide paranemine.

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

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

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

2., 4., 5. ja 6. genotüübi infektsiooni korral koosnes ravi ledipasviirist/sofosbuvirist ilma ribaviriinita, mida manustati 12 nädala jooksul (tabel 19). 3. genotüübi infektsiooni korral manustati ledipasviiri/sofosbuviri koos ribaviriiniga või ilma selleta samuti 12 nädala jooksul (tabel 20).

Tabel 19. Ravivastuse määrad (SVR12) ledipasviiri/sofosbuviri manustamisel 2., 4., 5. ja 6. genotüübiga HCV-patsientidele 12 nädala jooksul

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

a. TE: varem ravi saanud patsientide arv.

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

Tabel 20. Ravivastuse määrad (SVR12) 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel (ELECTRON-2)

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

NS: ei ole uuritud.

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

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Uuring 0154 oli avatud kliiniline uuring, mille käigus hinnati 12 nädala jooksul ledipasviiriga/sofosbuviriga ravi ohutust ja efektiivsust 18-l HCV-infektsiooniga hemodialüüsi mittevajaval 1. genotüübiga patsiendil, kellel oli raske neerufunktsiooni kahjustus. Ravieelselt oli kahel patsiendil tsirroos ja keskmine eGFR oli 24,9 ml/min (vahemik: 9,0...39,6). SVR12 saavutati 18/18 patsiendil.

Uuring 4063 oli avatud, kolme ravirühmaga kliiniline uuring, mille käigus hinnati 8, 12 ja 24 nädalast ravi ledipasviiri/sofosbuviriga kokku 95-l patsiendil, kellel oli genotüüp 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) või 6 (2%) CHC ja dialüüsi vajav ESRD: 45 varem ravi mittesaanud genotüüp 1 HCV-nakkusega ja ilma tsirroosita patsienti said ledipasviiri/sofosbuviri 8 nädalat; 31 varem ravi saanud genotüüp 1 HCV-nakkusega patsienti ning varem ravi mittesaanud või varem ravi saanud genotüüp 2, 5 ja 6 nakkusega ilma tsirroosita patsienti said ledipasviiri/sofosbuviri 12 nädalat; ning 19 genotüüp 1,

2 ja 4 HCV-nakkusega ja kompenseeritud tsirroosiga patsienti said ledipasviiri/sofosbuviiri 24 nädalat. Kokku 95-st patsiendist oli uuringu alguses 20% patsientidel maksatsirroos, 22% olid varem ravi saanud, 21% oli tehtud neerusiirdamine, 92% said hemodialüüsravi ning 8% peritoneaaldialüüsravi; keskmine dialüüsil oldud aeg oli 11,5 aastat (vahemik: 0,2 kuni 43,0 aastat). SVR määrad olid 8, 12 ja 24 nädalat ledipasviiri/sofosbuviiri ravi saanud rühmadel vastavalt 93% (42/45), 100% (31/31) ja 79% (15/19). Seitsmest patsiendist, kes ei saavutanud SVR12, ei esinenud kellelgi virooloogilist ebaõnnestumist ega retsidiivi.

Lapsed

Ledipasviiri/sofosbuviiri efektiivsust HCV-nakkusega lastel alates 3 aasta vanusest hinnati ühes II faasi avatud kliinilises uuringus, milles osales 226 patsienti: 221 1. genotüübiga, 2 3. genotüübiga ja 3 4. genotüübiga KCH-ga patsienti (uuring 1116) (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Patsiendid vanuses 12 kuni < 18 aastat:

Ledipasviiri/sofosbuviiri hinnati 100-l genotüüp 1 HCV-nakkusega patsiendil vanuses 12 kuni < 18 aastat. Kokku 80 patsienti (n=80) polnud varem ravi saanud, seevastu 20 patsienti (n=20) olid varem ravi saanud. Kõiki patsiente raviti ledipasviiri/sofosbuviiriga 12 nädalat.

Demograafilised ja ravieelsed näitajad tasakaalustati eelnevalt ravi saanud ja eelnevalt ravi mittesaanud patsientide lõikes. 100 uuringus osalenud patsiendi mediaanne vanus oli 15 aastat (vahemik: Mediaanne vanus oli 15 aastat (vahemik: 12 kuni 17)); 63% patsientidest olid naissoost; 91% olid valgenahalised, 7% olid mustanahalised ja 2% olid asiaadid; 13% olid Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehakaal oli 61,3 kg (vahemik: 33,0 kuni 126,0 kg); 55%-l oli ravieelne HCV RNA tase 800 000 RÜ/ml või kõrgem; 81%-l oli 1a genotüübi HCV-nakkus; 1-l eelnevalt ravi mittesaanud patsiendil esines teadaolevalt tsirroos. Enamik patsiente (84%) oli saanud nakkuse vertikaalse nakatumise teel.

SVR12 taseme saavutasid kokku 98% (98% [78/80] eelnevalt ravi mittesaanud patsienti ja 100% [20/20] eelnevalt ravi saanud patsienti). Kokku 2 patsienti 100 patsiendist (2%), mõlemad eelnevalt ravi mittesaanud, ei saavutanud SVR12 (järelkontrollilt puudumise tõttu). Ühelgi patsiendil ei esinenud virooloogilise ravivastuse puudumist.

Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat:

Ledipasviiri/sofosbuviiri hinnati 92-l genotüüp 1, 3 või 4 HCV-nakkusega patsiendil vanuses 6 kuni < 12 aastat. Kokku 72 patsienti (78%) polnud varem ravi saanud, seevastu 20 patsienti (22%) olid varem ravi saanud. Kaheksakümmend üheksat patsienti (87-t genotüüp 1 HCV-nakkusega ja 2-te genotüüp 4 HCV-nakkusega patsienti) raviti ledipasviiri/sofosbuviiriga 12 nädalat, 1-te varem ravi saanud genotüüp 1 HCV-nakkusega ja tsirroosiga patsienti raviti ledipasviiri/sofosbuviiriga 24 nädalat ning 2-te varem ravi saanud genotüüp 3 HCV-nakkusega patsienti raviti ledipasviiri/sofosbuviiri koos ribaviriiniga 24 nädalat.

Mediaanne vanus oli 9 aastat (vahemik: 6 kuni 11); 59% patsientidest olid naissoost; 79% olid valgenahalised, 8% olid mustanahalised ja 5% olid asiaadid; 10% olid Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehakaal oli 32,8 kg (vahemik: 17,5 kuni 76,4 kg); 59%-l oli ravieelne HCV RNA tase 800 000 RÜ/ml või kõrgem; 84%-l oli 1a genotüübi HCV-nakkus; 2-l patsiendil (1-l eelnevalt ravi mittesaanud, 1-l eelnevalt ravi saanud) esines teadaolevalt tsirroos. Enamik patsiente (97%) oli saanud nakkuse vertikaalse nakatumise teel.

SVR-i määr oli kokku 99% (vastavalt 99% [88/89], 100% [1/1] ja 100% [2/2] ledipasviiri/sofosbuviiri ravi 12 nädalat, ledipasviiri/sofosbuviiri ravi 24 nädalat ja ledipasviiri/sofosbuviiri ravi koos ribaviriiniga 24 nädalat saanud patsientidel). Üks varem ravi mittesaanud genotüüp 1 HCV-nakkusega ja tsirroosiga patsient, keda raviti Harvoniga 12 nädalat, ei saavutanud SVR12 ja retsidiiveerus.

Patsiendid vanuses 3 kuni < 6 aastat:

Ledipasviiri/sofosbuviiri hinnati 34-l genotüüp 1 (n = 33) või genotüüp 4 (n = 1) HCV-nakkusega patsiendil vanuses 3 kuni < 6 aastat. Kõik patsiendid olid eelnevalt ravi mitte saanud ja said 12 nädala jooksul ledipasviiriga/sofosbuviiriga ravi. Mediaanne vanus oli 5 aastat (vahemik: 3 kuni 5); 71%

patsientidest olid naissoost; 79% olid valgenahalised, 3% olid mustanahalised ja 6% olid asiaadid; 18% olid Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehakaal oli 19,2 kg (vahemik: 10,7 kuni 33,6 kg); 56%-l oli ravieelne HCV RNA tase 800 000 RÜ/ml või kõrgem; 82%-l oli 1a genotüübi HCV-nakkus; ühelgi patsiendil ei esinenud teadaolevalt tsirroosi. Kõik patsiendid (100%) olid saanud nakkuse vertikaalse nakatumise teel.

SVR-i määr oli kokku 97% (97% [32/33] 1. genotüübiga HCV-nakkusega ja 100% [1/1] 4. genotüübiga HCV-nakkusega patsientidel). Üks enneaegselt ravi katkestanud patsient, kes katkestas ravi pärast viit päeva ravimi ebameeldiva maitse tõttu, ei saavutanud SRV-d.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

HCV infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli geomeetriline keskmine püsikontsentratsiooni AUC₀₋₂₄ ledipasviiri (n = 2113), sofosbuviiri (n = 1542) ja GS-331007 (n = 2113) puhul vastavalt 7290, 1320 ja 12 000 ng•h/ml. Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 püsikontsentratsiooni C_{max} oli vastavalt 323, 618 ja 707 ng/ml. Sofosbuviiri ja GS-331007 AUC₀₋₂₄ ja C_{max} olid tervetel täiskasvanud ja HCV infektsiooniga patsientidel sarnased. Tervete osalejatega (n = 191) võrreldes oli HCV infektsiooniga patsientidel ledipasviiri AUC₀₋₂₄ ja C_{max} vastavalt 24% ja 32% madalam. Annusevahemikus 3...100 mg on ledipasviiri AUC proportsionaalne. Annusevahemikus 200...400 mg on sofosbuviiri ja GS-331007 AUCd praktiliselt proportsionaalsed.

Toidu mõju

Võrreldes tühja kõhuga suurendas ledipasviiri/sofosbuviiri ühekordse annuse manustamine koos mõõduka rasvasisalduse või suure rasvasisaldusega einega sofosbuviiri AUC_{0-inf}-i ligikaudu 2-kordselt, kuid ei mõjutanud oluliselt sofosbuviiri C_{max}-i. Kumbki eine ei mõjutanud GS-331007 ja ledipasviiri ekspositsiooni. Harvoni võib manustada söögiaegadest sõltumatult.

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

Sofosbuviir metaboliseerub ulatuslikult maksas, kus moodustub farmakoloogiliselt aktiivne nukleosiidi analoogtrifosfaat GS-461203. Aktiivset metaboliiti ei ole täheldatud. Ainevahetusrada hõlmab inimese katepsiin A või karboksüülesteri 1 katalüüsitud karboksüülestri ühendi järjestikust

hüdrolüüsi ja fosforamidaadi lõhustamist histidiintriaadi nukleotiidi siduva valgu 1 poolt, millele järgneb fosforüleerimine pürimidiinnukleotiidide biosünteesi vahendusel. Defosforüleerimise tulemusel moodustub nukleosiidi metaboliit GS-331007, mida ei ole võimalik tõhusalt refosforüleerida ning millel puudub *in vitro* HCV-vastane toime. Ledipasviiri/sofosbuviiris moodustab GS-331007 ligikaudu 85% kogu süsteemsest ekspositsioonist.

Eritumine

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

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

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

Ledipasviiri/sofosbuviiri *in vitro* võime mõjutada teisi ravimeid

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

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

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Rass ja sugu

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

Eakad

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Kokkuvõtte allpool kirjeldatud erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse (NK) mõju kohta kokkupuutel Harvoni komponentidega võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega on esitatud tabelis 21.

Tabel 21. Erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse mõju kokkupuutele (AUC) sofosbuviiriga, GS-331007 ja ledipasviiriga võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega

	HCV-negatiivsed isikud					HCV-nakkusega isikud	
	Kerge NK (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min/1,73 m ²)	Mõõdukas NK (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73 m ²)	Raske NK (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialüüsi vajav ESRD		Raske NK (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialüüsi vajav ESRD
				Manustatud 1 h enne dialüüsi	Manustatud 1 h pärast dialüüsi		
Sofosbuviir	1,6-kordne \uparrow	2,1-kordne \uparrow	2,7-kordne \uparrow	1,3-kordne \uparrow	1,6-kordne \uparrow	~2-kordne \uparrow	1,9-kordne \uparrow
GS-331007	1,6-kordne \uparrow	1,9-kordne \uparrow	5,5-kordne \uparrow	\geq 10-kordne \uparrow	\geq 20-kordne \uparrow	~6-kordne \uparrow	23-kordne \uparrow
Ledipasviir	-	-	\leftrightarrow	-	-	-	1,6-kordne \uparrow

\leftrightarrow märgib kliiniliselt ebaolulist muutust ekspositsioonis ledipasviiriga.

Ledipasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 90 mg ledipasviiri annusega raske (eGFR < 30 ml/min Cockcroft-Gault' järgi, mediaane [vahemik] CrCl 22 [17-29] ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel.

Sofosbuviiri farmakokineetikat uuriti kerge (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min/1,73m²), mõõduka (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73m²), raske (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel ning hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel pärast sofosbuviiri ühekordset 400 mg annust võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR > 80 ml/min/1,73m²) patsientidega. GS-331007 eemaldub tõhusalt hemodialüüsiga, ligikaudu 53% ekstraktsiooni määraga. Pärast sofosbuviiri 400 mg ühekordset annust eemaldus 4-tunnise hemodialüüsi käigus ligikaudu 18% manustatud annusest.

HCV-infektsiooniga raske neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel, kes said ravi ledipasviiri/sofosbuviiriga 12 nädalat (n = 18), oli ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetika sarnane raske neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsete patsientide omaga.

Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetikat uuriti HCV-nakkusega ja dialüüsi vajavatel ESRD-ga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati 8, 12 või 24 nädala jooksul ledipasviiri/sofosbuviiri (n=94) ning neid võrreldi ilma neerufunktsiooni kahjustuseta patsientidega ledipasviiri/sofosbuviiri 2/3 faasi uuringutes.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ledipasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 90 mg ledipasviiri annusega raske (CPT klass C) maksafunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel. Raske maksafunktsiooni kahjustusega ning normaalse maksafunktsiooniga kontrollrühma patsientidel olid ledipasviiri plasma ekspositsioonid (AUC_{inf}) sarnased. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel näitas, et maksatsirroos (sealhulgas dekompenseeritud tsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet ledipasviiri ekspositsioonile.

Sofosbuviiri farmakokineetikat uuriti pärast 7-päevast sofosbuviiri 400 mg annuse manustamist HCV-ga nakatunud, mõõduka ja ägeda maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klass B ja C) täiskasvanud patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli sofosbuviiri AUC₀₋₂₄ mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 126% ja 143% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC₀₋₂₄ oli vastavalt 18% ja 9% kõrgem. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-

infektsiooniga patsientidel näitas, et tsirroos (sealhulgas dekompenseeritud tsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiri ega GS-331007 ekspositsioonile.

Kehakaal

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

Lapsed

Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 ekspositsioonid lastel alates 3 aasta vanusest olid sarnased täiskasvanute omadele II/III faasi uuringutes peale ledipasviiri/sofosbuviiri manustamist. Kõigi huvipakkuvate farmakokineetiliste parameetrite vähimruutude geomeetriliste keskmiste 90% usaldusvahemik (CI) jäi etteantud sarnasuse piiridesse, mis olid väiksemad kui 2-kordsed (50% kuni 200%), välja arvatud ledipasviir C_{tau} lastel alates 12 aasta vanusest, mis oli 84% kõrgem (90% CI: 168% kuni 203%) ja mida ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetika kohta lastel vanuses < 3 aastat andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ledipasviir

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

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

Ledipasviir ei olnud kartsinogeenne rasH2 transgeensete hiirte 26-nädalases ja rottide 2-aastases kartsinogeensuse uuringus ekspositsioonide juures, mis ületasid inimeste oma hiirte puhul kuni 26 korda ja rottide puhul 8 korda.

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

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

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

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

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et ledipasviir on keskkonnas potentsiaalselt väga püsiv ja väga bioakumuleeruv (vt lõik 6.6).

Sofosbuviiir

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

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

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

Sofosbuviiir ei omanud mingisugust toimet embrüo/loote elujõulisusele ega fertiilsusele rottidel ning rottidel ja küülikutel läbiviidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud teratogeenset toimet. Rottidel ei avaldanud sofosbuviiir kahjulikku toimet järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega arengule. Küülikutel teostatud uuringutes oli ekspositsioon sofosbuviiirile 6 korda kõrgem kui eeldatav kliiniline ekspositsioon. Rottidel teostatud uuringutes ei olnud võimalik ekspositsiooni kindlaks määrata, kuid peamisel inimese metaboliidil tuginevad ekspositsioonimäärad olid ligikaudu 5 korda kõrgemad kui kliiniline ekspositsioon sofosbuviiiri 400 mg annuse juures.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

kopovidoon
laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
titaandioksiid
makrogool
talk
päikeseloojangukollane FCF (E110) (ainult Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tablett)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

6 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- karbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- ja ainult 90 mg/400 mg tablettide korral; karbid, mis sisaldavad 84 (3 pudelit 28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

See ravimpreparaat võib põhjustada riski keskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. november 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. august 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Harvoni 33,75 mg/150 mg kaetud graanulid kotikeses

Harvoni 45 mg/200 mg kaetud graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Harvoni 33,75 mg/150 mg kaetud graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 33,75 mg ledipasviiri ja 150 mg sofosbuviiri.

Tedaolevat toimet omavad abiained

Üks kotike sisaldab 220 mg laktoosi (monohüdraadina).

Harvoni 45 mg/200 mg kaetud graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 45 mg ledipasviiri ja 200 mg sofosbuviiri.

Tedaolevat toimet omavad abiained

Üks kotike sisaldab 295 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud graanulid kotikeses.

Oranžid kaetud graanulid kotikeses.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Harvoni on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 3 aasta vanusest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Harvoni ravi peab alustama ja jälgima kroonilise C-hepatiidi patsientide ravikogemusega arst.

Annustamine

Harvoni soovitatav annus lastele alates 3 aasta vanusest põhineb kehakaalul (nagu on välja toodud tabelis 2) ja seda võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

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

Patsientide populatsioon (sh HIV-koinfektsiooniga patsiendid)	Ravi ja kestus
<i>Täiskasvanud ja lapsed alates 3 aasta vanusest^a 1., 4., 5. või 6. genotüübiga viiruse infektsioonist tingitud kroonilise C-hepatiidiga (KCH) patsiendid</i>	
Maksatsirroosita patsiendid	Harvoniga ravi 12 nädalat. - Harvoniga ravi 8 nädalat võib kaaluda varem ravi mittesaanud 1. genotüübiga nakatunud patsientidel (vt lõik 5.1, uuring ION-3).
Kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	Harvoniga ravi + ribaviriiniga ^{b,c} ravi 12 nädalat või Harvoniga ravi (ribaviriinita) 24 nädalat. - Harvoniga ravi (ribaviriinita) 12 nädalat võib kaaluda patsientidel, kelle haiguse kliinilise progresseerumise oht on eeldatavalt väike ja kellel on järgneva kordusravi võimalused (vt lõik 4.4).
Maksasiirdamise järgsed maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	Harvoniga ravi + ribaviriiniga ravi ^{b,c} 12 nädalat (vt lõik 5.1). - Harvoniga ravi (ribaviriinita) 12 nädalat (maksatsirroosita patsientidel) või 24 nädalat (maksatsirroosiga patsientidel) võib kaaluda patsientidel, kes ei vasta ribaviriini kasutamise tingimustele või kellel esineb ribaviriini talumatus.
Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid, maksatransplantaadiga või ilma	Harvoniga ravi + ribaviriiniga ^d ravi 12 nädalat (vt lõik 5.1). - Harvoniga ravi (ribaviriinita) 24 nädalat võib kaaluda patsientidel, kes ei vasta ribaviriini kasutamise tingimustele või kellel esineb ribaviriini talumatus.
<i>Täiskasvanud ja lapsed alates 3 aasta vanusest^a 3. genotüübiga viiruse infektsioonist tingitud kroonilise C-hepatiidiga (KCH) patsiendid</i>	
Kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid ja/või patsiendid, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud	Harvoniga ravi + ribaviriiniga ravi ^b 24 nädalat (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

a Vt tabelist 2 soovitusi Harvoni kehakaalupõhise annustamise kohta lastel alates 3 aasta vanusest.

b Täiskasvanud: kaalupõhine ribaviriin (< 75 kg = 1000 mg ja ≥ 75 kg = 1200 mg), manustatud suu kaudu koos toiduga, jagatuna kaheks annuseks.

c Lapsed: soovitusi ribaviriinravi annustamise kohta vt tabelist 4 allpool.

d Soovitusteks ribaviriini annustamise kohta täiskasvanutel dekompenseeritud tsirroosiga patsientidel vt allpool tabel 3.

Tabel 2. Harvoni suukaudsete graanulite annustamine lastel alates 3 aasta vanusest*

Kehakaal (kg)	Kotikeses suukaudsete graanulite manustamine	Ledipasviiri/sofosbuviri ööpäevane annus
≥ 35	kaks 45 mg/200 mg graanulite kotikest üks kord ööpäevas	90 mg/400 mg/ööpäevas
17 kuni < 35	üks 45 mg/200 mg graanulite kotike üks kord ööpäevas	45 mg/200 mg/ööpäevas
< 17	üks 33,75 mg/150 mg graanulite kotike üks kord ööpäevas	33,75 mg/150 mg/ööpäevas

* Harvoni on saadaval ka 45 mg/200 mg ja 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tablettidena (vt lõik 5.1). Tutvuge Harvoni õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Tabel 3. Juhised ribaviriini annustamiseks manustatuna koos Harvoniga dekompanseeritud tsirroosiga täiskasvanud patsientidel

Patsient	Ribaviriini annus*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klass B tsirroos enne siirdamist	1000 mg ööpäevas patsientidel < 75 kg ning 1200 mg neil, kes kaaluvad ≥ 75 kg
CPT klass C tsirroos enne siirdamist	Algannus 600 mg, mida saab tiitrida kuni maksimaalselt 1000/1200 mg (1000 mg patsientidel, kes kaaluvad < 75 kg ja 1200 mg patsientidel, kes kaaluvad ≥ 75 kg), kui taluvus on hea.
CPT klass B või C tsirroos pärast siirdamist	Kui algannus ei ole hästi talutav, tuleb annust vähendada vastavalt hemoglobiini tasemel põhinevatele kliinilistele näitudele

* - Kui suuremat normaliseeritud ribaviriini annust (kaalu ning neerufunktsiooni alusel) ei ole võimalik manustada taluvusprobleemide tõttu, tuleb kaalutleda Harvoni + ribaviriini manustamist 24 nädala jooksul, et minimeerida retsidiivi tekkeriski.

Kui täiskasvanutel lisatakse Harvonile ribaviriin, tuleb viidata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttele.

Lastele alates 3 aasta vanusest soovitatakse järgmist ribaviriini annustamist, kusjuures ribaviriin tuleb jagada kaheks annuseks ööpäevas ja manustada koos toiduga:

Tabel 4. Juhised ribaviriini annustamiseks manustatuna koos Harvoniga lastel alates 3 aasta vanusest.

Kehakaal kg	Ribaviriini annus*
< 47	15 mg/kg ööpäevas
47...49	600 mg ööpäevas
50...65	800 mg ööpäevas
66...74	1000 mg ööpäevas
> või = 75	1200 mg ööpäevas

* Ribaviriini ööpäevane annus on kehakaalupõhine ja manustatakse suu kaudu, jagatuna kaheks annuseks.

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

Kui patsiendil tekib Harvoni kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga raske kõrvaltoime, mis võib olla seotud ribaviriiniga, tuleb ribaviriini annust vastavalt vajadusele kohandada või manustamine katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni või raskusastme vähenemiseni. Tabelis 5 on toodud annuse kohandamise ja manustamise katkestamise suunised, mis põhinevad patsiendi hemoglobiini kontsentratsioonil ja kardiaalsel seisundil.

Tabel 5. Ribaviriini annuse kohandamise suunised koosmanustamisel Harvoniga täiskasvanutel

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

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

Lapsed vanuses < 3 aastat

Harvoni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 3 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Vahelejäänud annus

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

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

Eakad

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis Harvoni annust kohandada.

Raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Harvoni kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Harvoni võib manustada koos toiduga või ilma.

Harvoni suukaudsete graanulite alla neelamise abistamiseks saab neid manustada koos toidu või veega nagu on välja toodud allpool. Teise võimalusena võib Harvoni alla neelata ilma toidu või veeta.

Harvoni graanulite manustamine koos toiduga, et abistada alla neelamist

Allaneelamise parandamiseks koos toiduga manustamisel tuleb patsienti juhendada, et graanulid peab puistama ühele või rohkemale mitte-happelise pehme toatemperatuuril või alla selle oleva toidu lusikatäiele. Patsiente peab juhendama, et Harvoni graanuleid tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast kergelt toiduga segamist ja kogu sisu tuleb alla neelata ilma närimata, et vältida kibedat maitset. Mitte-happeliste toitude hulka kuuluvad näiteks šokolaadisiirup, kartulipuder ja jäätis.

Harvoni graanulite manustamine koos veega, et abistada alla neelamist.

Veega manustamisel peab patsienti juhendama, et graanulid tuleb otse suhu valama ja koos veega alla neelata.

Harvoni graanulite manustamine ilma toidu või veeta

Ilma toidu või veeta manustamisel peab patsienti juhendama, et graanulid tuleb otse suhu valama ja alla neelata. Patsiente peab juhendama, et kogu sisu tuleb tervelt alla neelata ilma närimata (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koosmanustamine rosuvastatiiniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine tugevate P glükoproteiini (P-gp) indutseerijatega

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Harvoni ei tohi manustada samaaegselt teiste sofosbuviiri sisaldavate ravimitega.

Genotüübispetsiifiline toime

Teavet soovitatavate raviskeemide kohta erinevate C-hepatiidi viiruse (*hepatitis C-virus*, HCV) genotüüpide korral vt lõik 4.2. Teavet genotüübispetsiifilise viroloogilise ja kliinilise toime kohta vt lõik 5.1.

Kliinilisi andmeid Harvoni kasutamise kohta HCV 3. genotüübiga nakatunud täiskasvanutel on piiratud hulgal (vt lõik 5.1). Ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini 12-nädalase raviskeemi suhtelist efektiivsust võrreldes sofosbuviiri + ribaviriini 24-nädalase raviskeemiga ei ole uuritud. 24-nädalast konservatiivset ravi soovitatakse kõigile eelnevalt ravitud 3. genotüübiga patsientidele ja varem ravi mittesaanud 3. genotüübiga patsientidele, kellel on maksatsirroos (vt lõik 4.2). 3. genotüübi infektsiooni korral võib Harvoni (alati kombineerituna ribaviriiniga) kasutamist kaaluda vaid patsientidel, kellel on kõrge risk haiguse kliiniliseks progresseerumiseks ning kelle jaoks ei ole alternatiivseid ravivõimalusi.

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

Raske bradükardia ja südameblokaad

Sofosbuviiri sisaldavate raviskeemide kasutamisel kombinatsioonis amiodarooniga on esinenud eluohtlikke raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Bradükardia on üldjuhul tekkinud mõne tunni või mõne päeva jooksul, kuid mõnel juhul on see tekkinud ka hiljem, enamasti kuni 2 nädala jooksul pärast C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravi alustamist.

Amiodarooni võivad kasutada ainult need Harvoni kasutavad patsiendid, kes ei talu teisi alternatiivseid antiarütmikume või kellele need on vastunäidustatud.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav ravi alustamisel patsientide südametegevust samaaegse manustamise esimese 48 tunni jooksul haiglas hoolikalt jälgida; seejärel tuleb patsiendil vähemalt esimese 2 ravinädala jooksul jälgida iga päev südame löögisagedust ambulatoorselt või ise mõõtes.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb südametegevust eespool kirjeldatud viisil jälgida ka patsientidel, kes on katkestanud ravi amiodarooniga viimase paari kuu jooksul ja alustavad ravi Harvoniga.

Kõiki patsiente, kes kasutavad samaaegselt või on hiljuti kasutanud amiodarooni, tuleb hoiatada bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast C-hepatiidi viiruse ravi alustamist otsese toimega viirusvastase ravimiga võib diabeediga patsientidel paraneda vere glükoosisisalduse reguleerimine, mis võib põhjustada sümptomaatilist hüpoglükeemiat. Otsese toimega viirusvastase ravimiga ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul, ning vajaduse korral muuta diabeediravi. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest otsese toimega viirusvastase ravimiga.

Samaaegne HCV/HBV (B-hepatiidi viirus) infektsioon

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

Varem HCV-le otsese toimega viirusvastaseid ravimeid saanud patsientide ravi

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate ESRD-ga patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Harvoni kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2). Harvoni kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest teavet patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on < 50 ml/min (vt lõik 5.2).

Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamist ootavad või maksasiirdamise järgsed täiskasvanud

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

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

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

Kasutamine koos HIV-i teatud retroviirusvastaste raviskeemidega

Harvoni on tenofoviiri ekspositsiooni suurendanud, eriti kooskasutamisel HIV-i raviskeemiga, mis sisaldab tenofoviirdisoproksiilfumaraati ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajat (ritonaviir või kobitsistaat). Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga ei ole tõestatud. Harvoni manustamisel koos

elvitegraviiri/kobitsistaati/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava fikseeritud annuses kombinatsioonitahvliga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, mida antakse koos võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga (nt atasanaviir või darunaviir), tuleb arvestada võimalikke riske ja kasusid, seda eriti patsientidel, keda ohustab suurem neerude funktsioonihäire risk. Patsiente, kes saavad Harvoni samaaegselt koos elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoritega, tuleb jälgida tenofoviiriga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerude jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraadi, emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kasutamine koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega

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

Lapsed

Harvoni ei soovitata kasutada lastel vanuses < 3 aastat, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus sellel rühmal ei ole tõestatud.

Abiained

Harvoni sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Ravim sisaldab ka laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Harvoni võime mõjutada teiste ravimite toimet

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

Teiste ravimite võime mõjutada Harvoni toimet

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

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

K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

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

DAA-ravi mõju maksas metaboliseeritavatele ravimitele

Maksas metaboliseeritavate ravimite (nt immunosupressiivsete ainete, nagu kaltsineuriini inhibiitorid) farmakokineetikat võivad mõjutada maksafunktsiooni muutused DAA-ravi ajal, mis on seotud HCV viiruse kliirensiga.

Harvoni ja teiste ravimite koostoimed

Tabelis 6 on toodud teadaolevate või potentsiaalsete kliiniliselt oluliste ravimite koostoimete loend (kus vähimruutude geomeetriliste keskmiste (GLSM) 90% usaldusvahemik (CI) oli kas üle „↑” või alla „↓” etteantud samaväärsuse piire või nende raames „↔”). Kirjeldatud ravimite koostoimed tuginevad kas ledipasviiri/sofosbuvii ri või ledipasviiri ja sofosbuvii ri kui eraldiseisvate ravimitega teostatud uuringutel või on eeldatavad ravimi koostoimed, mis võivad ledipasviiri/sofosbuvii ri kasutamisel tekkida. Tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 6. Harvoni ja teiste ravimite koostoimed

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
HAPPELISUST VÄHENDA VAD RAVIMID		
		Ledipasviiri lahustuvus väheneb pH suurenedes. Mao pH-d tõstvad ravimid vähendavad eeldatavalt ledipasviiri kontsentratsiooni.
<i>Antatsiidid</i>		
Nt alumiinium- või magneesiumhüdroksiid; kaltsiumkarbonaat	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↔ Sofosbuvii ri ↔ GS-331007 (Mao pH suuremine)	Harvoni t ja antatsiide on soovitatav manustada 4-tunnise vahega.
<i>H₂-retseptori antagonistid</i>		
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) ^c / sofosbuvii ri (400 mg ühekordne annus) ^{c, d} Famotidiin manustatud samaaegselt koos Harvoniga ^d Tsimetidiin ^e Nisatidiin ^e Ranitidiin ^e	Ledipasviir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvii ri ↑ 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) (Mao pH suuremine)	H ₂ -retseptori antagonistide võib manustada üheaegselt koos Harvoniga või erinevatel aegadel annustes, mis ei ületa annuseid, mis on võrreldavad famotidiin 40 mg-ga kaks korda ööpäevas.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) ^c / sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^{c, d} Famotidiin manustatud 12 tundi enne Harvoni ^d	Ledipasviir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuviiir ↔ 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) (Mao pH suurenemine)	
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg ühekordne annus) ^c / sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^c Omeprasool manustatud samaaegselt koos Harvoniiga Lansoprasool ^c Rabeprasool ^c Pantoprasool ^c Esomeprasool ^c	Ledipasviir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuviiir ↔ 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) (Mao pH suurenemine)	Omeprasooli 20 mg annusega võrreldavaid prootonpumba inhibiitorite annuseid võib manustada üheaegselt koos Harvoniiga. Prootonpumba inhibiitoreid ei tohi võtta enne Harvoni võtmist.
ANTIARÜTMIKUMID		
Amiodaroon	Mõju amiodarooni, sofosbuviiiri ja ledipasviiri kontsentratsioonidele ei ole teada.	Amiodarooni manustamisel koos sofosbuviiiri sisaldava raviskeemiga võib tekkida tõsine sümptomaatiline bradükardia. Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Harvoniiga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
Digoksiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Digoksiin ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007 (P-gp inhibeerimine)	Harvoni manustamine koos digoksiiniga võib suurendada digoksiini kontsentratsiooni. Koosmanustamisel Harvoniiga tuleb olla ettevaatlik ning jälgida digoksiini terapeutilist kontsentratsiooni.
ANTIKOAGULANDID		
Dabigatraaneteksilaat	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Dabigatraan ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007 (P-gp inhibeerimine)	Harvoni koosmanustamisel dabigatraaneteksilaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine, otsides veritsus- ja aneemia nähte. Koagulatsioonitest aitab tuvastada patsiente, kellel on dabigatraani suurema ekspositsiooni tõttu suurenenud veritsemisoht.
K-vitamiini antagonistid	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kõigi K-vitamiini antagonistide kasutamisel on soovitatav INRi hoolikas jälgimine. Selle põhjuseks on maksafunktsiooni muutus ravi ajal Harvoniiga.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007 (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud fenobarbitaali ja fenütoiiniga (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir <i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (ei kohaldata) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (ei kohaldata) (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud karbamasepiiniga (vt lõik 4.3).
Okskarbasepiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007 (P-gp indutseerimine)	Harvoni koosmanustamine okskarbasepiiniga vähendab eeldatavalt ledipasviiri ja sofosbuviiiri kontsentratsiooni, tingides seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg ühekordne annus) ^d	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> Rifampitsiin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Täheldatud:</i> Ledipasviir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud rifampitsiiniga (vt lõik 4.3).

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^d	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> Rifampitsiin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	
Rifabutiin	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir</p> <p><i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (ei kohaldata)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (ei kohaldata)</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	Harvoni on vastunäidustatud rifabutiiniga (vt lõik 4.3).
Rifapentiin	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	Harvoni koosmanustamine rifapentiiniga vähendab eeldatavalt ledipasviiri ja sofosbuviiiri kontsentratsiooni, tingides seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav.
RAHUSTID/UINUTID		
<p>Midasolaam (2,5 mg ühekordne annus) / ledipasviir (90 mg ühekordne annus)</p> <p>Ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p><i>Täheldatud:</i> Midasolaam ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (CYP3A inhibeerimine)</p> <p>Midasolaam ↔ C_{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (CYP3A indutseerimine)</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007</p>	Harvoni ega midasolaami annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
HIV-VASTASED RAVIMID: PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID		
Efaviirens/ emtritsitabiin/ tenofoviir-disoproksiilfumaraat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^c / sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	<p>Efaviirens ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtritsitabiin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofoviir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasviir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuviiir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>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)</p>	Harvoni ega efaviirens/ emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
Emtritsitabiin/ rilpiviiriin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (200 mg/ 25 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^c / sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	<p>Emtritsitabiin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpiviiriin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofoviir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasviir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuviiir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>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)</p>	Harvoni ega emtritsitabiin/ rilpiviiriin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Abakaviir/ lamivudiin (600 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^c / sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	<p>Abakaviir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudiin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasviir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuviiir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>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)</p>	Harvoni ega abakaviir/ lamivudiini annuseid ei ole vaja kohandada.
HIV-VASTASED RAVIMID: HIV PROTEAASI INHIBIITORID		
Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300 mg/ 100 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^c / sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	<p>Atasanaviir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasviir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuviiir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>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)</p>	Harvoni ja atasanaviiri (ritonaviiri abil võimendatud) annuseid ei ole vaja kohandada. Teavet tenofoviir/emtritsitabiin + atasanaviir/ritonaviiri kombinatsiooni kohta vt allpool.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<p>Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300 mg / 100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-fumaraat (200 mg/ 300 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)^c/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas)^{c, d}</p> <p>Manustatud samaaegselt^f</p>	<p>Atasanaviir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonaviir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtritsitabiin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofoviir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasviir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuviiir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>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)</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, kasutatuna koos atasanaviiri/ritonaviiriga, suurendab Harvoni tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p> <p>Suurenevad ka atasanaviiri kontsentratsioonid ning tõuseb bilirubiinisalduse suurenemise/ikteruse risk. See risk suureneb veelgi ribaviriini kasutamisel osana HCV-ravist.</p>
<p>Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg/100 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)^d</p>	<p>Darunaviir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasviir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Harvoni ega darunaviiri (ritonaviiri abil võimendatud) annuseid ei ole vaja kohendada.</p> <p>Teavet tenofoviir/emtritsitabiin + darunaviir/ritonaviiri kombinatsiooni kohta vt allpool.</p>
<p>Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg/ 100 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Darunaviir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuviiir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
<p>Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg / 100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-fumaraat (200 mg / 300 mg üks kord ööpäevas) / ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)^c/ sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas)^{e, d}</p> <p>Manustatud samaaegselt^f</p>	<p>Darunaviir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonaviir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtritsitabiin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofoviir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasviir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuviir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>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)</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos darunaviiri/ritonaviiriga, kasutatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ritonaviiri abil võimendatud lopinaviir + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-fumaraat</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↑ Lopinaviir ↑ Ritonaviir</p> <p>↔ Emtritsitabiin ↑ Tenofoviir</p> <p>↑ Ledipasviir ↔ Sofosbuviir ↔ GS-331007</p>	<p>Kui Harvoni antakse koos lopinaviiri/ritonaviiriga, kasutatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni eeldatavalt tenofoviiri kontsentratsiooni.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole tõestatud.</p> <p>Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ritonaviiri abil võimendatud tipranaviir</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p><i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviir ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp indutseerimine)</p>	<p>Harvoni koosmanustamine tipranaviiriga (ritonaviiri abil võimendatud) vähendab eeldatavalt ledipasviiri kontsentratsiooni, põhjustades seega Harvoni ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav.</p>

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
HIV-VASTASED RAVIMID: INTEGRAASI INHIBIITORID		
Raltegraviir (400 mg kaks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^d	Raltegraviir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasviir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Harvoni ega raltegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
Raltegraviir (400 mg kaks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	Raltegraviir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuviiir ↔ 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)	
Elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitaabin/tenofoviir-disoproksiilfumaraat (150 mg / 150 mg / 200 mg / 300 mg üks kord ööpäevas)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^e	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Emtritsitaabin ↑ Tenofoviir <i>Täheldatud:</i> Elvitegraviir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobitsistaat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasviir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuviiir ↑ 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)	Kui Harvoni antakse koos elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitaabin/tenofoviir-disoproksiilfumaraadiga, suurendab Harvoni eeldatavalt tenofoviiri kontsentratsiooni. Tenofoviir-disoproksiilfumaraadi ohutus kasutatuna koos Harvoni ja farmakokineetiliste omaduste tugevdajaga (nt ritonaviiir või kobitsistaat) ei ole tõestatud. Kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides tihti neerude tööd, kui muud alternatiivid ei ole saadaval (vt lõik 4.4).
Dolutegraviir	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Dolutegraviir ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuviiir ↔ GS-331007	Annuseid ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
TAIMSED TOIDULISANDID		
Naistepuna	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Ledipasviir ↓ Sofosbuviir ↔ GS-331007 (P-gp indutseerimine)	Harvoni on vastunäidustatud naistepunaga (vt lõik 4.3).
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Rosuvastatiin ^g	↑ Rosuvastatiin (Ravimi transporterite OATP ja BCRP inhibeerimine)	Harvoni koosmanustamine rosuvastatiiniga võib märkimisväärselt suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni (AUC mitmekordne suurenemine), mida seostatakse müopaatia, sh rabdomüolüüsi riski suurenemisega. Harvoni manustamine koos rosuvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Pravastatiin ^g	↑ Pravastatiin	Harvoni koosmanustamine pravastatiiniga võib märkimisväärselt suurendada pravastatiini kontsentratsiooni, mida seostatakse müopaatia riski suurenemisega. Neil patsientidel soovitatakse teha kliinilisi ja biokeemilisi uuringuid ja vajalikuks võib osutuda annuse kohandamine (vt lõik 4.4).
Muud statiinid	<i>Eeldatav:</i> ↑ statiinid	Koostoimeid teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega ei saa välistada. Manustamisel koos Harvoniga tuleb kaaluda statiinide väiksemat annust ja hoolikalt jälgida statiinide kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID		
Metadoon	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ledipasviir	Harvoni ega metadooni annuseid ei ole vaja kohandada.
Metadoon (Metadooni säilitusravi [30...130 mg/ööpäevas])/sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	R-metadoon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadoon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuviir ↓ 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)	
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin ^g	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Ledipasviir ↔ Tsüklosporiin	Harvoni ega tsüklosporiini annuseid ei ole vaja koosmanustamise alustamisel kohandada. Samas on püsiva efektiivse toime tagamiseks vajalik pidev jälgimine ja tsüklosporiini annuse võimalik kohandamine.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Harvoni koosmanustamise kohta
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus)/ sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^h	Tsüklosporiin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuviiir ↑ 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)	
Takroliimus	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ledipasviir	Harvoni ega takroliimuse annuseid ei ole vaja koosmanustamise alustamisel kohandada. Samas on püsiva efektiivse toime tagamiseks vajalik pidev jälgimine ja takroliimuse annuse võimalik kohandamine.
Takroliimus (5 mg ühekordne annus)/ sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^h	Takroliimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuviiir ↓ 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)	
SUUKAUDESED RASESTUMISVASTASED VAHENDID		
Norgestimaat/ etüüül-östradiol (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etüüülöstradiol 0,025 mg)/ ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) ^d	Norelgestromiin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestreel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etüüülöstradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuseid ei ole vaja kohandada.
Norgestimaat/ etüüül-östradiol (norgestimaat 0,18 mg/0,215 mg/0,25 mg / etüüülöstradiol 0,025 mg)/ sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	Norelgestromiin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestreel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etüüülöstradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

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

b. Kõik koostoimeuuringud on läbi viidud tervetel vabatahtlikel.

c. Manustatud Harvonina.

- d. Farmakokineetilise koostoime puudumine piirneb vahemikuga 70...143%.
- e. Need on sellesse klassi kuuluvad ravimid, kus sarnased kõrvaltoimed on ette ennustatavad.
- f. Atasanaviiri/ritonaviiri + emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või darunaviiri/ritonaviiri + emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja Harvoni vaheldumisi manustamine (12-tunniste vahedega) andis sarnased tulemused.
- g. See uuring viidi läbi veel kahe otsese toimega viirusvastase aine juuresolekul.
- h. Bioekvivalentsuse/samaväärsuse piir 80...125%.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid meestel ja naistel

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

Rasedus

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

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

Ettevaatusena on parem vältida Harvoni kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

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

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

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

Fertiilsus

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

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Harvoni (manustatuna eraldi või kombinatsioonis ribaviriiniga) ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada sellest, et võrreldes platseeboga esineb väsimust sagedamini nendel patsientidel, keda ravitakse ledipasviiri/sofosbuviriiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte täiskasvanutel

Harvoni ohutuse hindamine põhines peamiselt 3. faasi kliinilistes kontrollrühmata uuringutes osalenud 1952 patsiendil, kes said Harvoni 8, 12 või 24 nädala jooksul (sealhulgas 872 patsienti, kes said Harvoni kombinatsioonis ribaviriiniga).

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

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

Kõrvaltoimete tabel

Harvoni kasutamisel esinesid alljärgnevad kõrvaltoimed (tabel 7). Alltoodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 7. Kõrvaltoimed Harvoni kasutamisel

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

Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamist ootavad või maksasiirdamise järgsed täiskasvanud

Kahes avatud uuringus (SOLAR-1 ja SOLAR-2) hinnati dekompeenseeritud maksahaigusega ja/või maksasiirdamisjärgsetel täiskasvanutel 12 või 24 nädalat koos ribaviriiniga manustatava ledipasviiri/sofosbuviriiri ohutusprofiili. Dekompenseeritud maksatsirroosiga ja/või maksasiirdamise järgsetel patsientidel, kes said ledipasviiri/sofosbuviriiri koos ribaviriiniga, ühtegi uut kõrvaltoimet ei tuvastatud. Kuigi selles uuringus esines kõrvaltoimeid, sh raskeid kõrvaltoimeid, sagedamini võrreldes uuringutega, kuhu ei kaasatud dekompeenseeritud ja/või maksasiirdamise järgseid patsiente, olid täheldatud kõrvaltoimed kaugelearenenud maksahaiguse ja/või siirdamise ootuspärased kliinilised tagajärjed või kooskõlas ribaviriini teadaoleva ohutusprofiiliga (selle uuringu andmed vt lõik 5.1).

Hemoglobiinisisalduse vähenemist ravi ajal tasemetele < 10 g/dl ja $< 8,5$ g/dl täheldati vastavalt 39% ja 13% patsientidest, kes said ledipasviiri/sofosbuviriiri koos ribaviriiniga. Ribaviriini manustamine katkestati 15% patsientidest.

7%-l maksasiirdamise retsiipientidest muudeti immunosuppressiivseid ravimeid.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Ledipasviiri/sofosbuviri manustati avatud uuringus (uuring 0154) 12 nädalat 18-le genotüüp 1 CHC-ga ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiendile. Käesoleva piiratud kliinilise ohutuse andmestiku puhul ei olnud kõrvaltoimete esinemissagedus kindlalt kõrgem, kui seda võib raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul eeldada.

Harvoni ohutust hinnati 12-nädalases kontrollita uuringus, milles osales 95 dialüüsravi vajavat ESRD-ga patsienti (uuring 4063). Selles kontekstis suurenes sofosbuviri metaboliidi GS-331007 ekspositsioon 20 korda, ületades taseme, mille puhul prekliinilistes uuringutes on täheldatud kõrvaltoimeid. Käesoleva piiratud kliinilise ohutuse andmestiku puhul ei olnud kõrvaltoimete ja surmade esinemissagedus kindlalt kõrgem, kui seda võib ESRD-ga patsientide puhul eeldada.

Lapsed

Harvoni ohutus ja efektiivsus lastel alates 3 aasta vanusest põhineb andmetel, mis on saadud ühest II faasi avatud kliinilisest uuringust (uuring 1116). Uuringus osales 226 patsienti, kes said ledipasviiri/sofosbuviriga ravi kas 12 nädalat või 24 nädalat või ledipasviiri/sofosbuviriga ravi koos ribaviriiniga 24 nädalat. Täheldatud kõrvaltoimed olid samasugused kui kõrvaltoimed, mida täheldati uuringutes täiskasvanutele ledipasviiri/sofosbuviri manustamise korral (vt tabel 7).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame rütmihäired

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

Nahakahjustused

Esinemissagedus teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ledipasviiri ja sofosbuviri suurimad dokumenteeritud annused olid vastavalt 120 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva jooksul ja ühekordne 1200 mg annus. Neis tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud nimetatud annuste juures mingeid ebasoodsaid toimeid ning kõrvaltoimed olid esinemissageduselt ja raskusastmelt sarnased platseebo ravirühmas esinenutega. Suuremate annuste toimed on teadmata.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: otsese toimega viirusvastased ained; ATC-kood: J05AP51

Toimemehhanism

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

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

Viirusvastane toime

Ledipasviiri ja sofosbuviiri EC₅₀ määrad võrreldes NS5A ja NS5B järjestusi kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonidega on välja toodud tabelis 8. 40% inimese seerumi juuresolek ei avaldanud sofosbuviiri HCV-vastasele toimele mingit mõju, kuid vähendas 12-kordselt ledipasviiri HCV-vastast toimet 1a genotüübiga HCV replikonidele.

Tabel 8. Ledipasviiri ja sofosbuviiri toime kimäärsetele replikonidele

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

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

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

Resistentsus

Rakukultuuris

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

Mitmete genotüüpide, sh 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a rakukultuurides valiti sofosbuviirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Vähenenud vastuvõtlikkus sofosbuviirile oli kõikides uuritud

replikoni genotüüpides seotud esmase NS5B asendusega S282T. S282T asenduse kohtsuunatud mutagenees 8. genotüübi replikonides põhjustas 2...18-kordselt vähenenud vastuvõtlikkust sofosbuviirile ning vähendas viiruse replikatsioonivõimet võrreldes vastava metsiktüübiga 89...99%.

Kliinilised uuringud – täiskasvanud, 1. genotüüp

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

NS5A resistentsusega seotud variante (*resistance-associated variants, RAV*) täheldati algväärtustejärgsetes isolaatides 29-l 37-st patsiendist (22/29 1a genotüübiga ja 7/8 1b genotüübiga), kes ei saavutanud püsivat virooloogilist ravivastust (*sustained virologic response, SVR*). 29-st 1a genotüübiga patsiendist, kes vastasid resistentsusanalüüsides osalemise tingimustele, 22-l patsiendil (76%) oli ravi ebaõnnestumisel üks või enam NS5A RAV-i positsioonidel K24, M28, Q30, L31, S38 ja Y93; ülejäänud 7-l patsiendil NS5A RAV-e ravi ebaõnnestumisel ei tuvastatud. Kõige sagedamini esinenud variandid olid Q30R, Y93H ja L31M. 8-st 1b genotüübiga patsiendist, kes vastasid resistentsusanalüüsides osalemise tingimustele, 7-l patsiendil (88%) oli ravi ebaõnnestumisel üks või enam NS5A RAV-i positsioonidel L31 ja Y93; ülejäänud 1-l patsiendil NS5A RAV-e ravi ebaõnnestumisel ei tuvastatud. Kõige sagedamini esinenud variant oli Y93H. 8-st patsiendist, kellel ravi ebaõnnestumisel NS5A RAV-e ei tuvastatud, 7-t patsienti raviti 8 nädalat (n = 3 ledipasviiri/sofosbuviiriga ravi; n = 4 ledipasviiri/sofosbuviiri + ribaviriini kombinatsioonravi) ja ühte patsienti raviti 12 nädalat ledipasviiri/sofosbuviiriga. Fenotüübianalüüsides näitasid algväärtustejärgsed isolaadid patsientidel, kellel oli ravi ebaõnnestumisel NS5A RAV-e, 20 kuni vähemalt 243-kordselt (suurim testitud annus) vähenenud vastuvõtlikkust ledipasviirile. Y93H asenduse kohtsuunatud mutagenees nii 1a kui 1b genotüübis kui ka 1a genotüübi Q30R ja L31M asenduses põhjustas oluliselt vähenenud vastuvõtlikkust ledipasviirile (EC₅₀ muutus vahemikus 544 kuni 1677 korda).

Siirdamisjärgsete kompenseeritud maksahaigusega patsientide ning siirdamiseelsete või -järgsete dekompenseeritud maksahaigusega patsientide (uuringud SOLAR-1 ja SOLAR-2) seas seostati retsidiivi teket ühe või enama järgneva NS5A RAV-i tuvastamisega: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D ja Y93H/C 12/14 1a genotüübiga patsientidel ning L31M, Y93H/N 6/6 1b genotüübiga patsientidel.

NS5B asendus E237G tuvastati kolmel (ühel 1b genotüübiga ning kahel 1a genotüübiga) III faasi uuringutes (ION-3, ION-1 ja ION-2) osalenud patsiendil ning kolmel 1a genotüübi infektsiooniga SOLAR-1 ja SOLAR-2 uuringutes osalenud patsiendil retsidiivi ajal. E237G asenduse korral vähenes tundlikkus sofosbuviirile 1a genotüübi replikatsiooniuuringul 1,3 korda. Selle asenduse kliiniline tähendus on käesolevalt teadmata.

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

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

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

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

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

Hinnatud on väga väheseid 4., 5. ja 6. genotüübiga nakatunud patsiente (kokku 5 patsienti, kellel ravi ebaõnnestus). NS5A asendus Y93C tekkis 1 patsiendi HCV-s (4. genotüüp), samal ajal kui ravieelseid NS5A RAV-e täheldati ravi ebaõnnestumise ajal kõigil patsientidel. SOLAR-2 uuringus tekkis ühel 4d genotüübiga patsiendil retsidiivi ajal NS5B asendus E237G. Selle asenduse kliiniline tähendus on käesolevalt teadmata.

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

HCV resistentsusega seotud variantide algväärtuste mõju ravitulemusele

Täiskasvanud, 1. genotüüp

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

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

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

Siirdamisjärgsete kompenseeritud maksahaigusega patsientide (uuringud SOLAR-1 ja SOLAR-2) seas ei tekkinud retsidiivi ravieelsete NS5A RAV-idega patsientidel (n = 23) 12 nädala jooksul ledipasviiri/sofosbuviiriga + ribaviriiniga ravi järgselt. Dekompenseeritud maksahaigusega (siirdamiseelsete ja -järgsete) patsientide seas tekkis retsidiiv 4/16 (25%) patsiendil > 100 -kordsele resistentsusele viitavate NS5A RAV-idega 12 nädalat pärast ledipasviiri/sofosbuviiriga + ribaviriiniga ravi võrreldes 7/120 (6%) nende seas, kel ei olnud ravieelselt NS5A RAV-iseid või RAV-ide muutuskordaja oli ≤ 100 .

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

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

Täiskasvanud, 2., 3., 4., 5. ja 6. genotüüp

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

Lapsed

Ravieelsete NS5A ja/või NS5B RAV-ide olemasolu ei mõjutanud ravitulemusi kuna kõik ravieelsete RAV-idega osalejad saavutasid SVR12 ja SVR24. Ühel 8-aastaselt 1a genotüübiga HCV-nakkusega uuritaval, kes ei saavutanud SVR12, ei täheldatud NS5A või NS5B nukleosiidi inhibiitori RAV-e uuringu eelselt ja ilmnis NS5A RAV Y93H retsidiivis.

Ristresistentsus

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

Tabel 9. Demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed näitajad uuringus ION-3

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

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

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

Tabel 10. Ravivastuse määrad uuringus ION-3

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

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

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

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

Tabel 11. Retsidiivide määrad ravieelsete näitajate järgi uuringus ION-3, viroloogilise ravivastuseta populatsioonis*

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

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

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

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

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

Tabel 12. Demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed näitajad uuringus ION-1

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

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

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

Tabel 13. Ravivastuse määrad uuringus ION-1

	LDV/SOF 12 nädalat (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 nädalat (n = 217)	LDV/SOF 24 nädalat (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 nädalat (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Tulemused SVR-ta patsientidel</i>				
Raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Retsidiiv ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216

	LDV/SOF 12 nädalat (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 nädalat (n = 217)	LDV/SOF 24 nädalat (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 nädalat (n = 217)
Muu ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Validud alarühmade SVR-i määrad</i>				
<i>Genotüüp</i>				
1a genotüüp	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
1b genotüüp	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Tsirroos^d</i>				
Ei	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Jah	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

- a. Üks patsient jäeti LDV/SOF 12-nädalasest ravirühmast välja ja üks patsient jäeti LDV/SOF + RBV 24-nädalasest ravirühmast välja, sest mõlemad patsiendid oli nakatunud 4. genotüübiga KCH-ga.
Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieaegse hinnangu ajal < LLOQ.
- c. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR-i ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).
- d. Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.

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

1. genotüüp

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

Tabel 14. Demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed näitajad uuringus ION-2

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

- a. Ühel patsiendil LDV/SOF 24-nädalasest ravirühmas ja ühel patsiendil LDV/SOF + RBV 24-nädalasest ravirühmas oli eelnev mittepegüleeritud interferooni põhise raviskeemiga ravi ebaõnnestunud.
- b. Mittepuduvad FibroTesti tulemused määratakse Metaviri skooride alusel vastavalt järgmisele: 0...0,31 = F0-F1; 0,32...0,58 = F2; 0,59...1,00 = F3-F4.

Tabel 15. Ravivastuse määrad uuringus ION-2

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

- a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.
 b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR-i ega vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).
 c. Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.
 d. Metaviri skoor = 4 või Ishaki skoor ≥ 5 maksabiopsia järgi või FibroTesti skoor > 0,75 ja (APRI) > 2.

Tabelis 16 on toodud retsidiivide määrad 12-nädalaste raviskeemide korral (ribaviriiniga või ribaviriinita) valitud alarühmade kohta (vt ka eelmist lõiku „HCV resistentsusega seotud variantide algväärtuste mõju ravitulemusele“). Maksatsirroosita patsientidel tekkisid retsidiivid ainult ravieelsete NS5A RAV-ide olemasolul ja ledipasviiri/sofosbuviriiriga ravi ajal ilma ribaviriinita. Maksatsirroosiga patsientidel tekkisid retsidiivid mõlema raviskeemi korral ja ravieelsete NS5A RAV-ide puudumisel ning olemasolul.

Tabel 16. Retsidiivide määrad valitud alarühmade kohta uuringus ION-2

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

- a. Nendel kõigil 4-l maksatsirroosita retsidiividega patsientidel olid ravieelsed NS5A resistentsusega seotud polümorfismid.
 b. Sellest alarühma analüüsist jäeti välja puuduva maksatsirroosi staatusega patsiendid.
 c. Analüüsi (süva-sekveneeriv) kaasati NS5A resistentsusega seotud polümorfismid, mis põhjustasid > 2,5-kordse muutuse EC₅₀-s (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T ja Y93C/F/H/N/S 1a genotüübiga ning L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K ja Y93C/H/N/S 1b genotüübiga HCV-infektsiooni korral).
 d. 3 patsiendil 3-st oli maksatsirroos.
 e. 0 patsiendil 4-st oli maksatsirroos.
 f. Ühel patsiendil, kes saavutas ravi lõpus viiruskoormuse < LLOQ, puudusid ravieelsed NS5A andmed ja ta jäeti sellest analüüsist välja.

Varem ravitud, maksatsirroosiga täiskasvanud – SIRIUS – 1. genotüüp

Uuring SIRIUS hõlmas kompenseeritud maksatsirroosiga patsiente, kellel esmalt ebaõnnestus pegüleeritud interferoon (PEG-IFN) + ribaviriiniga ravi ja seejärel ebaõnnestus raviskeem, mis sisaldas pegüleeritud interferooni + ribaviriini + NS3/4A proteaasi inhibiitorit. Maksatsirroos määrati

biopsia, Fibroscani skoori (> 12,5 kPa) või FibroTesti skooriga > 0,75 ja ASAT/trombotsüütide suhte indeksiga (APRI) > 2.

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

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

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

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

Samaaegse HCV/HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud – ION-4

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

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

Tabel 17. Ravivastuse määrad uuringus ION-4.

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

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

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

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

Samaaegse HCV/HIV-infektsiooniga täiskasvanud – ERADICATE

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

Maksasiirdamist ootavad ja maksasiirdamise järgsed patsiendid – SOLAR-1 ja SOLAR-2

SOLAR-1 ja SOLAR-2 olid kaks avatud kliinilist uuringut, mis hindasid 12- ja 24-nädalast ravi ledipasviiriga/sofosbuviriiga kombineerituna ribaviriiniga HCV 1. ja 4. genotüüpiga nakatunud patsientidel, kellel on siiratud maks ja/või kellel on dekompenseeritud maksahaigus. Kaks uuringut olid ülesehituselt identsed. Patsiendid määrati ühte seitsmest grupist, tuginevalt maksatransplantaadi staatusele ning maksafunktsiooni kahjustuse raskusele (vt tabel 18). Patsiendid CPT skooriga > 12 arvati uuringust välja. Igas grupis randomiseeriti patsiendid 1:1 suhtega raviks ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriiniga 12 või 24 nädala jooksul.

Demograafilised ning ravieelsed näitajad tasakaalustati kõigis ravigruppides. 670 ravitud patsiendi vanuse mediaan oli 59 aastat (vahemik: 21 kuni 81 aastat); 77% patsientidest oli meessoost; 91% olid valge nahavärvusega; keskmine kehamassiindeks oli 28 kg/m² (vahemik: 18 kuni 49 kg/m²); 94% ja 6% olid vastavalt 1. ja 4. genotüübiga HCV-infektsioon; 78%-l patsientidest oli varasem HCV-ravi ebaefektiivne. Dekompenseeritud maksahaigusega (siirdamiseelsete või -järgsete) patsientide seas oli skriiningul 64% CPT klassis B ning 36% klassis C, 24%-l oli ravieelselt lõpptaseme maksahaiguse mudelis (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) skoor kõrgem kui 15.

Tabel 18. Kombineeritud ravivastuse määrad (SVR12) uuringutes SOLAR-1 ja SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 nädalat (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 nädalat (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
Enne siirdamist		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
Siirdamisjärgselt		
Metaviri skoor F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^c	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^c	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^c	57% (4/7)	78% (7/9)
FKH	100% (7/7)	100% (4/4)

- a. Kaksteist patsienti, kellele teostati siirdamine enne ravijärgset perioodi 12. nädalal ning kellel HCV RNA oli < LLOQ viimasel mõõtmisel enne siirdamist, arvati uuringust välja.
- b. Kaks patsienti, kes ei põdenud dekompanseeritud tsirroosi ning kes ei olnud saanud ka maksatransplantaati, arvati uuringust välja, kuna nad ei vastanud ühegi ravigrupi kaasamiskriteeriumidele.
- c. CPT = Child-Pugh-Turcotte, FKH = fibroosne kolestaatiline hepatiit. CPT A = CPT skoor 5-6 (kompenseeritud), CPT B = CPT skoor 7-9 (dekompanseeritud), CPT C = CPT skoor 10-12 (dekompanseeritud).

Nelikümmend KCH 4. genotüübiga patsienti registreeriti SOLAR-1 ja SOLAR-2 uuringutesse, 12 nädala püsiv viirusvastus (*sustained virological response*, SVR) oli 92% (11/12) ja 100% (10/10) siirdamisjärgsetel patsientidel, kes ei põdenud dekompanseeritud tsirroosi ning 60% (6/10) ja 75% (6/8) dekompanseeritud tsirroosiga (siirdamiseelsetel ja -järgsetel) patsientidel, keda raviti vastavalt 12 ja 24 nädalat. Seitsmest patsiendist, kellele ei õnnestunud saavutada SVR12, tekkis kolmel retsidiiv, kõigil oli dekompanseeritud tsirroos ning nad said ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriini ravi 12 nädalat.

MELD-i ning CPT skoori muutusi ravieelse ja ravijärgse taseme osas 12. nädalal analüüsiti kõigil dekompanseeritud tsirroosiga (siirdamiseelsetel ja -järgsetel) patsientidel, kes saavutasid SVR12 ning kelle andmed olid kättesaadavad (n = 123), hindamaks SVR12 mõju maksafunktsioonile.

MELD-skoori muutus: nende seas, kes saavutasid SVR12 12-nädalase ravi järgselt ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriiniga, 57%-l (70/123) ja 19%-l (23/123) toimus vastavalt paranemine või ei toimunud mingit muutust MELD-skooris võrreldes ravieelset taset ravijärgsega 12. nädalal; 32-st patsiendist, kelle MELD-skoor oli ravieelselt ≥ 15 , oli 59%-l (19/32) MELD-skoor < 15 ravijärgselt 12. nädalal. MELD-skooride paranemise tingis peamiselt üldbilirubiini kontsentratsioonide paranemine.

CPT skoori ja klassi muutus: muutused CPT-skooris ja -klassis: nende seas, kes saavutasid SVR12 12-nädalase ravi järgselt ledipasviiri/sofosbuviri + ribaviriiniga, 60%-l (74/123) ning 34%-l (42/123) toimus vastavalt paranemine või ei toimunud mingit muutust CPT-skooris võrreldes ravieelset taset ravijärgsega 12. nädalal; 32-st patsiendist, kellel oli ravieelselt CPT-C tsirroos, 53%-l (17/32) oli CPT-B tsirroos ravijärgselt 12. nädalal; 88-st patsiendist, kellel oli ravieelselt CPT-B tsirroos, 25%-l (22/88) oli CPT-A tsirroos ravijärgselt 12. nädalal. CPT skooride paranemise tingis peamiselt üldbilirubiini ja albumiini kontsentratsioonide paranemine.

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

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

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

2., 4., 5. ja 6. genotüübi infektsiooni korral koosnes ravi ledipasviirist/sofosbuvirist ilma ribaviriinita, mida manustati 12 nädala jooksul (tabel 19). 3. genotüübi infektsiooni korral manustati ledipasviiri/sofosbuviri koos ribaviriiniga või ilma selleta samuti 12 nädala jooksul (tabel 20).

Tabel 19. Ravivastuse määrad (SVR12) ledipasviiri/sofosbuviiri manustamisel 2., 4., 5. ja 6. genotüübiga HCV-patsientidele 12 nädala jooksul

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

a. TE: varem ravi saanud patsientide arv.

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

Tabel 20. Ravivastuse määrad (SVR12) 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel (ELECTRON-2)

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

NS: ei ole uuritud.

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

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Uuring 0154 oli avatud kliiniline uuring, mille käigus hinnati 12 nädala jooksul ledipasviiriga/sofosbuviiriga ravi ohutust ja efektiivsust 18-l HCV-infektsiooniga hemodialüüsi mittevajaval 1. genotüübiga patsiendil, kellel oli raske neerufunktsiooni kahjustus. Ravielselt oli kahel patsiendil tsirroos ja keskmine eGFR oli 24,9 ml/min (vahemik: 9,0...39,6). SVR12 saavutati 18/18 patsiendil.

Uuring 4063 oli avatud, kolme ravirühmaga kliiniline uuring, mille käigus hinnati 8, 12 ja 24 nädalast ravi ledipasviiri/sofosbuviiriga kokku 95-l patsiendil, kellel oli genotüüp 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) või 6 (2%) CHC ja dialüüsi vajav ESRD: 45 varem ravi mittesaanud genotüüp 1 HCV-nakkusega ja ilma tsirroosita patsienti said ledipasviiri/sofosbuviiri 8 nädalat; 31 varem ravi saanud genotüüp 1 HCV-nakkusega patsienti ning varem ravi mittesaanud või varem ravi saanud genotüüp 2, 5 ja 6 nakkusega ilma tsirroosita patsienti said ledipasviiri/sofosbuviiri 12 nädalat; ning 19 genotüüp 1, 2 ja 4 HCV-nakkusega ja kompenseeritud tsirroosiga patsienti said ledipasviiri/sofosbuviiri 24 nädalat. Kokku 95-st patsiendist oli uuringu alguses 20% patsientidel maksatsirroos, 22% olid varem ravi saanud, 21% oli tehtud neerusiirdamine, 92% said hemodialüüsravi ning 8% peritoneaaldialüüsravi; keskmine dialüüsil oldud aeg oli 11,5 aastat (vahemik: 0,2 kuni 43,0 aastat). SVR-i määrad olid 8, 12 ja 24 nädalat ledipasviiri/sofosbuviiri ravi saanud rühmadel vastavalt 93% (42/45), 100% (31/31) ja 79% (15/19). Seitsmest patsiendist, kes ei saavutanud SVR12, ei esinenud kellelgi viroloogilist ebaõnnestumist ega retsidiivi.

Lapsed

Ledipasviiri/sofosbuviiri efektiivsust HCV-nakkusega lastel alates 3 aasta vanuselt hinnati ühes II faasi avatud kliinilises uuringus, milles osales 226 patsienti, 221 1. genotüübiga, 2 3. genotüübiga ja 3 4. genotüübiga KCH-ga patsienti (uuring 1116) (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Patsiendid vanuses 12 kuni < 18 aastat:

Ledipasviiri/sofosbuviiri hinnati 100-l genotüüp 1 HCV-nakkusega patsiendil vanuses 12 kuni < 18 aastat. Kokku 80 patsienti (n=80) polnud varem ravi saanud, seevastu 20 patsienti (n=20) olid varem ravi saanud. Kõiki patsiente raviti ledipasviiri/sofosbuviiriga 12 nädalat.

Demograafilised ja ravigeelsed näitajad tasakaalustati eelnevalt ravi saanud ja eelnevalt ravi mittesaanud patsientide lõikes. 100 uuringus osalenud patsiendi mediaanne vanus oli 15 aastat (vahemik: Mediaanne vanus oli 15 aastat (vahemik: 12 kuni 17)); 63% patsientidest olid naissoost; 91% olid valgenahalised, 7% olid mustanahalised ja 2% olid asiaadid; 13% olid Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehakaal oli 61,3 kg (vahemik: 33,0 kuni 126,0 kg); 55%-l oli ravieelne HCV RNA tase 800 000 RÜ/ml või kõrgem; 81%-l oli 1a genotüübi HCV-nakkus; ja 1-l eelnevalt ravi mittesaanud patsiendil esines teadaolevalt tsirroos. Enamik patsiente (84%) oli saanud nakkuse vertikaalse nakatumise teel.

SVR12 taseme saavutasid kokku 98% (98% [78/80] eelnevalt ravi mittesaanud patsienti ja 100% [20/20] eelnevalt ravi saanud patsienti). Kokku 2 patsienti 100 patsiendist (2%), mõlemad eelnevalt ravi mittesaanud, ei saavutanud SVR12 (järelkontrollilt puudumise tõttu). Ühelgi patsiendil ei esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist.

Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat:

Ledipasviiri/sofosbuviri hinnati 92-l genotüüp 1, 3 või 4 HCV-nakkusega patsiendil vanuses 6 kuni < 12 aastat. Kokku 72 patsienti (78%) polnud varem ravi saanud, seevastu 20 patsienti (22%) olid varem ravi saanud. Kaheksakümmend üheksat patsienti (87-t genotüüp 1 HCV-nakkusega ja 2-te genotüüp 4 HCV-nakkusega patsienti) raviti ledipasviiri/sofosbuviriga 12 nädalat, 1-te varem ravi saanud genotüüp 1 HCV-nakkusega ja tsirroosiga patsienti raviti ledipasviiri/sofosbuviriga 24 nädalat ning 2-te varem ravi saanud genotüüp 3 HCV-nakkusega patsienti raviti ledipasviiri/sofosbuviri koos ribaviriiniga 24 nädalat. Mediaanne vanus oli 9 aastat (vahemik: 6 kuni 11); 59% patsientidest olid naissoost; 79% olid valgenahalised, 8% olid mustanahalised ja 5% olid asiaadid; 10% olid Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehakaal oli 32,8 kg (vahemik: 17,5 kuni 76,4 kg); 59%-l oli ravieelne HCV RNA tase 800 000 RÜ/ml või kõrgem; 84%-l oli 1a genotüübi HCV-nakkus; 2-l patsiendil (1-l eelnevalt ravi mittesaanud, 1-l eelnevalt ravi saanud) esines teadaolevalt tsirroos. Enamik patsiente (97%) oli saanud nakkuse vertikaalse nakatumise teel.

SVR-i määr oli kokku 99% (vastavalt 99% [88/89], 100% [1/1] ja 100% [2/2] ledipasviiri/sofosbuviri ravi 12 nädalat, ledipasviiri/sofosbuviri ravi 24 nädalat ja ledipasviiri/sofosbuviri ravi koos ribaviriiniga 24 nädalat saanud patsientidel). Üks varem ravi mittesaanud genotüüp 1 HCV-nakkusega ja tsirroosiga patsient, keda raviti Harvoniga 12 nädalat, ei saavutanud SVR12 ja retsidiveerus.

Patsiendid vanuses 3 kuni < 6 aastat:

Ledipasviiri/sofosbuviri hinnati 34-l genotüüp 1 (n = 33) või genotüüp 4 (n = 1) HCV-nakkusega patsiendil vanuses 3 kuni < 6 aastat. Kõik patsiendid olid eelnevalt ravi mitte saanud ja said 12 nädala jooksul ledipasviiriga/sofosbuviriga ravi. Mediaanne vanus oli 5 aastat (vahemik: 3 kuni 5); 71% patsientidest olid naissoost; 79% olid valgenahalised, 3% olid mustanahalised ja 6% olid asiaadid; 18% olid Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehakaal oli 19,2 kg (vahemik: 10,7 kuni 33,6 kg); 56%-l oli ravieelne HCV RNA tase 800 000 RÜ/ml või kõrgem; 82%-l oli 1a genotüübi HCV-nakkus; ühelgi patsiendil ei esinenud teadaolevalt tsirroosi. Kõik patsiendid (100%) olid saanud nakkuse vertikaalse nakatumise teel.

SVR-i määr oli kokku 97% (97% [32/33] 1. genotüübiga HCV-nakkusega ja 100% [1/1] 4. genotüübiga HCV-nakkusega patsientidel). Üks enneaegselt ravi katkestanud patsient, kes katkestas ravi pärast viit päeva ravimi ebameeldiva maitse tõttu, ei saavutanud SRV-d.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

HCV infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli geomeetriline keskmine püsikontsentratsiooni AUC₀₋₂₄ ledipasviiri (n = 2113), sofosbuviiri (n = 1542) ja GS-331007 (n = 2113) puhul vastavalt 7290, 1320 ja 12 000 ng•h/ml. Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 püsikontsentratsiooni C_{max} oli vastavalt 323, 618 ja 707 ng/ml. Sofosbuviiri ja GS-331007 AUC₀₋₂₄ ja C_{max} olid tervetel täiskasvanud ja HCV infektsiooniga patsientidel sarnased. Tervete osalejatega (n = 191) võrreldes oli HCV infektsiooniga patsientidel ledipasviiri AUC₀₋₂₄ ja C_{max} vastavalt 24% ja 32% madalam. Annusevahemikus 3...100 mg on ledipasviiri AUC proportsionaalne. Annusevahemikus 200...400 mg on sofosbuviiri ja GS-331007 AUCd praktiliselt proportsionaalsed.

Toidu mõju

Võrreldes tühja kõhuga suurendas ledipasviiri/sofosbuviiri ühekordse annuse manustamine koos mõõduka rasvasisalduse või suure rasvasisaldusega einega sofosbuviiri AUC_{0-inf}-i ligikaudu 2-kordselt, kuid ei mõjutanud oluliselt sofosbuviiri C_{max}-i. Harvoniit võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Harvoniit võib manustada söögiaegadest sõltumatult.

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-sofosbuviiri 400 mg annust eritus annusest kokku üle 92%, millest uriiniga eritus ligikaudu 80%, väljaheitega 14% ja väljutatud õhuga 2,5%. Suurem osa sofosbuviiri eritunud annusest moodustas GS-331007 (78%), samas kui sofosbuviirina eritus 3,5%. Need andmed näitavad, et GS-331007 peamine eliminatsioonimehhanism on renaalne kliirens, eritudes suures osas

aktiivse sekretsiooni teel. Sofosbuviiri ja GS-331007 lõpliku poolväärtusaja mediaanid pärast ledipasviiri/sofosbuviiri manustamist olid vastavalt 0,5 ja 27 tundi.

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

Ledipasviiri/sofosbuviiri *in vitro* võime mõjutada teisi ravimeid

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

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

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Rass ja sugu

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

Eakad

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Kokkuvõtte allpool kirjeldatud erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse (NK) mõju kohta kokkupuutel Harvoni komponentidega võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega on esitatud tabelis 21.

Tabel 21. Erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse mõju kokkupuutele (AUC) sofosbuviiriga, GS-331007 ja ledipasviiriga võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega

	HCV-negatiivsed isikud					HCV-nakkusega isikud	
	Kerge NK (eGFR ≥ 50 ja < 80 ml/ min/ 1,73 m ²)	Mõõdukas NK (eGFR ≥ 30 ja < 50 ml/ min/ 1,73 m ²)	Raske NK (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²)	Dialüüsi vajav ESRD		Raske NK (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²)	Dialüüsi vajav ESRD
				Manustatu d 1 h enne dialüüsi	Manustatu d 1 h pärast dialüüsi		
Sofosbuviir	1,6- kordne↑	2,1-kordne↑	2,7- kordne↑	1,3- kordne↑	1,6- kordne↑	~2- kordne↑	1,9- kordne↑
GS-331007	1,6- kordne↑	1,9-kordne↑	5,5- kordne↑	≥ 10- kordne↑	≥ 20- kordne↑	~6- kordne↑	23- kordne↑
Ledipasviir	-	-	↔	-	-	-	1,6- kordne↑

↔ märgib kliiniliselt ebaolulist muutust ekspositsioonis ledipasviiriga.

Ledipasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 90 mg ledipasviiri annusega raske (eGFR < 30 ml/min Cockcroft-Gault' järgi, mediaane [vahemik] CrCl 22 [17-29] ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel.

Sofosbuviiri farmakokineetikat uuriti kerge (eGFR ≥ 50 ja < 80 ml/min/1,73m²), mõõduka (eGFR ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73m²), raske (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel ning hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel pärast sofosbuviiri ühekordset 400 mg annust võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR > 80 ml/min/1,73m²) patsientidega. GS-331007 eemaldub tõhusalt hemodialüüsiga, ligikaudu 53% ekstraktsiooni määraga. Pärast sofosbuviiri 400 mg ühekordset annust eemaldus 4-tunnise hemodialüüsi käigus ligikaudu 18% manustatud annusest.

HCV-infektsiooniga raske neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel, kes said ravi ledipasviiri/sofosbuviiriga 12 nädalat (n = 18), oli ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetika sarnane raske neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsete patsientide omaga.

Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetikat uuriti HCV-nakkusega ja dialüüsi vajavatel ESDR-ga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati 8, 12 või 24 nädala jooksul ledipasviiri/sofosbuviiri (n=94) ning neid võrreldi ilma neerufunktsiooni kahjustuseta patsientidega ledipasviiri/sofosbuviiri 2/3 faasi uuringutes.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ledipasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 90 mg ledipasviiri annusega raske (CPT klass C) maksafunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel. Raske maksafunktsiooni kahjustusega ning normaalse maksafunktsiooniga kontrollrühma patsientidel olid ledipasviiri plasma ekspositsioonid (AUC_{inf}) sarnased. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel näitas, et maksatsirroos (sealhulgas dekompenseeritud tsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet ledipasviiri ekspositsioonile.

Sofosbuviiri farmakokineetikat uuriti pärast 7-päevast sofosbuviiri 400 mg annuse manustamist HCV-ga nakatunud, mõõduka ja ägeda maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klass B ja C) täiskasvanud patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli sofosbuviiri AUC₀₋₂₄ mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 126% ja 143% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC₀₋₂₄ oli vastavalt 18% ja 9% kõrgem. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga patsientidel näitas, et tsirroos (sealhulgas dekompenseeritud tsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiri ega GS-331007 ekspositsioonile.

Kehakaal

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

Lapsed

Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 ekspositsioonid lastel alates 3 aasta vanusest olid sarnased täiskasvanute omadele II/III faasi uuringutes peale ledipasviiri/sofosbuviiri manustamist. Kõigi huvipakkuvate farmakokineetiliste parameetrite vähimruutude geomeetriliste keskmiste 90% usaldusvahemik (CI) jäi etteantud sarnasuse piiridesse, mis olid väiksemad kui 2-kordsed (50% kuni 200%), välja arvatud ledipasviir C_{tau} lastel alates 12 aasta vanusest, mis oli 84% kõrgem (90% CI: 168% kuni 203%) ja mida ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Ledipasviiri, sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetika kohta lastel vanuses < 3 aastat andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ledipasviir

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

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

Ledipasviir ei olnud kartsinogeenne rasH2 transgeensete hiirte 26-nädalases ja rottide 2-aastasest kartsinogeensuse uuringus ekspositsioonide juures, mis ületasid inimeste oma hiirte puhul kuni 26 korda ja rottide puhul 8 korda.

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

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

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

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

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et ledipasviir on keskkonnas potentsiaalselt väga püsiv ja väga bioakumuleeruv (vt lõik 6.6).

Sofosbuviiir

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

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

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

Sofosbuviiir ei omanud mingisugust toimet embrüo/loote elujõulisusele ega fertiilsusele rottidel ning rottidel ja küülikutel läbiviidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud teratogeenset toimet. Rottidel ei avaldanud sofosbuviiir kahjulikku toimet järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega arengule. Küülikutel teostatud uuringutes oli ekspositsioon sofosbuviiirile 6 korda kõrgem kui eeldatav kliiniline ekspositsioon. Rottidel teostatud uuringutes ei olnud võimalik ekspositsiooni kindlaks määrata, kuid peamisel inimese metaboliidil tuginevad ekspositsioonimäärad olid ligikaudu 5 korda kõrgemad kui kliiniline ekspositsioon sofosbuviiiri 400 mg annuse juures.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Graanulite sisu

kopovidoon
laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
makrogool
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)
aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer
talk
kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Harvoni 33,75 mg/150 mg ja 45 mg/200 mg kaetud graanulid tarnitakse polüester/alumiinium/polüetüleen kilest kotikesi sisaldavates karpides. Üks karp sisaldab 28 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

See ravimpreparaat võib põhjustada riski keskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. november 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. august 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Harvoni 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ledipasviir/sofosbuviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg ledipasviiri ja 200 mg sofosbuviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/958/003 28 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Harvoni 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PAKENDI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Harvoni 33,75 mg/150 mg kaetud graanulid kotikeses
ledipasviir/sofosbuviiir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kaetud graanulitega kotike sisaldab 33,75 mg ledipasviiri ja 150 mg sofosbuviiiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kotikest karbis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/958/004 28 kotikest

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Harvoni 33,75 mg/150 mg kaetud graanulid kotikeses [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Harvoni 33,75 mg/150 mg kaetud graanulid kotikeses
ledipasviir/sofosbuviir
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER < ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

GILEAD

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PAKENDI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Harvoni 45 mg/200 mg kaetud graanulid kotikeses
ledipasviir/sofosbuviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kaetud graanulitega kotike sisaldab 45 mg ledipasviiri ja 200 mg sofosbuviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kotikest karbis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/958/005 28 kotikest

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Harvoni 45 mg/200 mg kaetud graanulid kotikeses [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Harvoni 45 mg/200 mg kaetud graanulid kotikeses
ledipasviir/sofosbuviir
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER < ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

GILEAD

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Harvoni 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ledipasviir/sofosbuviir

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

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

Infolehe sisukord

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

Kui teie lapsele on välja kirjutatud Harvoni, siis kehtib kogu selle infolehe teave teie lapse kohta (sellisel juhul kehtib mõiste „teie” asemel „teie laps”).

1. Mis ravim on Harvoni ja milleks seda kasutatakse

Harvoni on ravim, mis sisaldab toimeaineid ledipasviir ja sofosbuviir. Harvoni kasutatakse kroonilise (pikaajalise) C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravis **täiskasvanutel ja lastel alates 3 aasta vanusest**.

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

Harvoni võetakse mõnikord koos teise ravimi, ribaviriiniga.

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

2. Mida on vaja teada enne Harvoni võtmist

Harvoni ei tohi võtta

- **kui olete** ledipasviiri, sofosbuviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- **Kui te võtate hetkel ükskõik millist järgmistest ravimitest:**
 - **rifampitsiin ja rifabutiin** (antibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi ravis);
 - **naistepuna** (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ravis);
 - **karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin** (ravimid, mida kasutatakse epilepsia ravis ja krampihooegade ennetamiseks);
 - **rosuvastatiin** (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme ravis).

➔ Kui miski loeletust kehtib teie kohta, **ärge võtke Harvoni ja teavitage viivitamatult oma arsti.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Enne Harvoni võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- võtate praegu või olete viimase paari kuu jooksul võtnud ravimit amiodaroon südame rütmihäirete raviks, sest see võib põhjustada teie pulsi eluohtlikku aeglustumist. Kui olete seda ravimit juba võtnud, võib teie arst kaaluda teisi ravimeid. Kui vajate ravi Harvoniga, võite vajada südametegevuse täiendavat jälgimist.
- teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Harvoniga, võite vajada vere glükoosisalduse põhjalikumat jälgimist ja/või diabeediravi kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Harvoni tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisalduse vähenemine).

Teavitage oma arsti kohe, kui võtate või olete viimaste kuude jooksul võtnud ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- aeglane või ebaregulaarne pulss või südame rütmihäired
- raskendatud hingamine või raskendatud hingamise süvenemine
- valu rindkeres
- peapööritus
- südamepekslemine
- minestamiseelne seisund või minestamine

Vereanalüüsid

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

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

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele lastele. Harvoni kasutamist alla 3 aasta vanustel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Harvoni

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

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

C-hepatiidi ravi korral võib teie maksafunktsioon muutuda ja seega teisi ravimeid mõjutada (nt teie immuunssüsteemi supresseerimiseks kasutatavad ravimid jne). Teie raviarstil võib olla vaja teisi teie võetavaid ravimeid täpsemalt jälgida ja pärast ravi alustamist Harvoniga nende annuseid kohandada.

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

Mõningaid ravimeid ei tohi koos Harvoniga võtta.

- **Ärge võtke ühtegi teist ravimit, mis sisaldab sofosbuviiri, ühte Harvoni toimeainetest.**
- **Rääkige oma arstile või apteekrile**, kui te võtate ükskõik millist loetletud ravimitest:
 - **amiodaroon** (südame rütmihäirete ravim);
 - **tenofoviirdisoproksiilfumaraat** või ükskõik milline tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldav ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni ravis;
 - **digoksiin**, mida kasutatakse südamehäirete ravis;
 - **dabigatraan**, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
 - **statiinid**, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme ravis;
 - **rifapentiin** (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi ravis);
 - **okskarbacepiin** (ravim, mida kasutatakse epilepsia ravis ja krampihoogude ennetamiseks);
 - **tipranaviir** (kasutatakse HIV-infektsiooni ravis).

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

- **Pidage nõu arsti või apteekriga**, kui te võtate ravimeid, mida kasutatakse **maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu ravis**. Nende hulka kuuluvad:
 - antatsiidid (nt alumiinium-/magneesiumhüdroksiid või kaltsiumkarbonaat). Neid tuleb võtta vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Harvonit;
 - prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool ja esomeprasool). Neid tuleb võtta Harvoniga samal ajal. Ärge võtke prootonpumba inhibiitoreid enne Harvonit. Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust;
 - H₂-retseptori antagonistid (nt famotidiin, tsimetidiin, nizatidiin või ranitidiin). Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust.

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

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid

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

Harvoni võtmisel koos ribaviriiniga tuleb vältida rasestumist. On väga oluline, et te loete eriti hoolikalt ribaviriini pakendi infolehe lõiku „Rasedus”. Ribaviriin võib teie sündimata lapsele tõsiselt kahju tekitada. Seetõttu tuleb seksuaalvahekorra ajal kasutada spetsiaalseid ettevaatusabinõusid, juhul kui eksisteerib ka väikseim rasestumise võimalus.

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pärast Harvoni võtmist väsimustunne, ei tohi te teha tegevusi, mis nõuavad keskendumist, näiteks sõita autoga, jalgrattaga või töötada masinatega.

Harvoni 90 mg/400 mg ja 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi

- **Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga.**

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone

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

Harvoni sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Harvonit võtta

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

Soovitav annus

Harvonit tuleb võtta vastavalt arsti juhistele. Harvoni soovitatav annus **täiskasvanutel** on **üks 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas**. Teie arst ütleb teile, mitu nädalat te peate Harvonit võtma.

Harvoni soovitatav annus lastel alates 3 aasta vanusest põhineb kehakaalul. Võtke Harvonit vastavalt arsti juhistele.

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

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

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

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

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

Kui te võtate Harvonit rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Harvonit võtta

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

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

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

Ärge lõpetage Harvoni võtmist

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Väga sagedad kõrvaltoimed

(võivad esineda enam kui ühel inimesel 10st)

- peavalu;
- väsimustunne.

Sagedad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni ühel inimesel 10st)

- lööve.

Muud kõrvaltoimed, mida võib täheldada ravi ajal Harvoniga

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- näo, huulte, keele või kõri turse (angioödeem).

Muud kõrvaltoimed, mida võib esineda ravi jooksul sofosbuviiiriga

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- laialdane raske nahakooremisega lööve, millega võivad kaasneda palavik, gripisarnased sümptomid, villid suus, silmades ja/või genitaalidel (Stevensi-Johnsoni sündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Harvonit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Harvoni sisaldab

- **Toimeained on** ledipasviir ja sofosbuviiir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg ledipasviiri ja 400 mg sofosbuviiiri või 45 mg ledipasviiri ja 200 mg sofosbuviiiri.

- **Teised koostisosad on**

Tableti sisu:

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

Õhuke polümeerikate:

polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool, talk ja ainult 90 mg/400 mg tablettide korral; päikeseloojangukollane FCF (E110)

Kuidas Harvoni välja näeb ja pakendi sisu

Harvoni 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid rombikujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „7985”. Tablett on ligikaudu 19 mm pikk ja 10 mm lai.

Harvoni 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „HRV”. Tablett on ligikaudu 14 mm pikk ja 7 mm lai.

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

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- karbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga 90 mg/400 mg ja 45 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tablettide korral.
- karbid, mis sisaldavad 3 pudelit 28 (84) õhukese polümeerikattega tabletiga ainult 90 mg/400 mg õhukese polümeerikattega tablettide korral. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Harvoni 33,75 mg/150 mg kaetud graanulid kotikeses
Harvoni 45 mg/200 mg kaetud graanulid kotikeses
ledipasviir/sofosbuviir

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

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

Infolehe sisukord

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

Kui teie lapsele on välja kirjutatud Harvoni, siis kehtib kogu selle infolehe teave teie lapse kohta (sellisel juhul kehtib mõiste „teie” asemel „teie laps”).

1. Mis ravim on Harvoni ja milleks seda kasutatakse

Harvoni graanulid on ravimid, mis sisaldavad toimeaineid ledipasviir ja sofosbuviir granuleeritud preparaadina. Harvoni kasutatakse kroonilise (pikaajalise) C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravis **täiskasvanutel ja lastel alates 3 aasta vanusest.**

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

Harvoni võetakse mõnikord koos teise ravimi, ribaviriiniga.

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

2. Mida on vaja teada enne Harvoni võtmist

Harvoni ei tohi võtta

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

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

➔ Kui miski loeletust kehtib teie kohta, **ärge võtke Harvonit ja teavitage viivitamatult oma arsti.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Enne Harvoni võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- võtate praegu või olete viimase paari kuu jooksul võtnud ravimit amiodaroon südame rütmihäirete raviks, sest see võib põhjustada teie pulsi eluohtlikku aeglustumist. Kui olete seda ravimit juba võtnud, võib teie arst kaaluda teisi ravimeid. Kui vajate ravi Harvoniga, võite vajada südamegevuse täiendavat jälgimist.
- teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Harvoniga, võite vajada vere glükoosisalduse põhjalikumat jälgimist ja/või diabeediravi kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Harvoni tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisalduse vähenemine).

Teavitage oma arsti kohe, kui võtate või olete viimaste kuude jooksul võtnud ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- aeglane või ebaregulaarne pulss või südame rütmihäired
- raskendatud hingamine või raskendatud hingamise süvenemine
- valu rindkeres
- peapööritus
- südamepekslemine
- minestamiseelne seisund või minestamine

Vereanalüüsid

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

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

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele lastele. Harvoni kasutamist alla 3 aasta vanustel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Harvoni

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

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

C-hepatiidi ravi korral võib teie maksafunktsioon muutuda ja seega teisi ravimeid mõjutada (nt teie immuunssüsteemi supresseerimiseks kasutatavad ravimid jne). Teie raviarstil võib olla vaja teisi teie võetavaid ravimeid täpsemalt jälgida ja pärast ravi alustamist Harvoniga nende annuseid kohandada.

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

Mõningaid ravimeid ei tohi koos Harvoniga võtta.

- **Ärge võtke ühtegi teist ravimit, mis sisaldab sofosbuvüüri, ühte Harvoni toimeainetest.**
- **Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate ükskõik millist loetletud ravimitest:**
 - **amiodaroon** (südame rütmihäirete ravim);
 - **tenofoviirdisoproksiilfumaraat** või ükskõik milline tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldav ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;
 - **digoksiin**, mida kasutatakse südamehäirete raviks;
 - **dabigatraan**, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
 - **statiinid**, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks;
 - **rifapentiin** (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks);
 - **okskarbasepiin** (ravim, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krampihoogude ennetamiseks);
 - **tipranaviir** (kasutatakse HIV-infektsiooni raviks).

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

- **Pidage nõu arsti või apteekriga, kui te võtate ravimeid, mida kasutatakse maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu raviks.** Nende hulka kuuluvad:
 - antatsiidid (nt alumiinium-/magneesiumhüdroksiid või kaltsiumkarbonaat). Neid tuleb võtta vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Harvoni;
 - prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool ja esomeprasool). Neid tuleb võtta Harvoniga samal ajal. Ärge võtke prootonpumba inhibiitoreid enne Harvoni. Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust;
 - H₂-retseptori antagonistid (nt famotidiin, tsimetidiin, nizatidiin või ranitidiin). Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust.

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

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid

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

Harvoni võtmisel koos ribaviriiniga tuleb vältida rasestumist. On väga oluline, et te loete eriti hoolikalt ribaviriini pakendi infolehe lõiku „Rasedus”. Ribaviriin võib teie sündimata lapsele tõsiselt kahju tekitada. Seetõttu tuleb seksuaalvahekorra ajal kasutada spetsiaalseid ettevaatusabinõusid, juhul kui eksisteerib ka väikseim rasestumise võimalus.

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pärast Harvoni võtmist väsimustunne, ei tohi te teha tegevusi, mis nõuavad keskendumist, näiteks sõita autoga, jalgrattaga või töötada masinatega.

Harvoni graanulid sisaldavad laktoosi

- **Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga.**

Harvoni graanulid sisaldavad naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Harvonit võtta

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

Soovitatav annus

Harvonit tuleb võtta vastavalt arsti juhistele. Teie arst ütleb teile, kui kaua ja mitu kotikest Harvonit te võtma peate.

Harvoni soovitatav annus on **kogu kotike(s)t e sisu üks kord ööpäevas** koos toiduga või ilma.

Harvoni graanulite manustamine koos toiduga, et abistada alla neelamist.

1. Hoidke kotikest suunaga lõikejoon üleval.
2. Raputage kotikest kergelt sisu ühtlustamiseks.
3. Rebige kotike lahti lõikejoone kohalt või kasutage kääre mööda joont lõikamiseks.
4. Valage terve kotikese sisu ettevaatlikult ühele või rohkemale lusikatäiele mitte-happelisele pehmele toidule nagu šokolaadisiirup, kartulipuder või jäätis, mis on toatemperatuuril või alla selle.
5. Veenduge, et kotikesse ei jäänud graanuleid.
6. Manustage kõik graanulid 30 minuti jooksul pärast kergelt toiduga segamist.
7. Neelake toiduga segatud graanulid alla ilma närimata, et vältida kibedat maitset. Veenduge, et kogu toit on söödud.

Harvoni graanulite manustamine ilma toidu või veeta või koos veega, et abistada alla neelamist.

1. Hoidke kotikest suunaga lõikejoon üleval.
2. Raputage kotikest kergelt sisu ühtlustamiseks.
3. Rebige kotike lahti lõikejoone kohalt või kasutage kääre mööda joont lõikamiseks.

4. Graanuleid võib valada otse suhu ja ilma närimata alla neelata, et vältida kibedat maitset või võtta koos mitte-happelise vedelikuga nagu vesi. **Ärge** kasutage puuviljamahlasid, näiteks õuna-, jõhvika-, viinamarja-, apelsini-, ananassimahla, kuna need on happelised ja neid ei tohi kasutada.
5. Veenduge, et kotikesse ei jäänud graanuleid.
6. Neelake kõik graanulid alla.

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

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

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

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

Kui te võtate Harvonit rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Harvonit võtta

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

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

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

Ärge lõpetage Harvoni võtmist

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Väga sagedad kõrvaltoimed

(võivad esineda enam kui ühel inimesel 10st)

- peavalu;
- väsimustunne.

Sagedad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni ühel inimesel 10st)

- lööve.

Muud kõrvaltoimed, mida võib täheldada ravi ajal Harvoniga

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- näo, huulte, keele või kõri turse (angioödeem).

Muud kõrvaltoimed, mida võib esineda ravi jooksul sofosbuviiriga

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- laialdane raske nahakoorumisega lööve, millega võivad kaasneda palavik, gripisarnased sümptomid, villid suus, silmades ja/või genitaalidel (Stevensi-Johnsoni sündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Harvonit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Harvoni sisaldab

Toimeained on ledipasviir ja sofosbuviir.

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg kaetud graanulite kotike** sisaldab 33,75 mg ledipasviiri ja 150 mg sofosbuviiri.
- **Harvoni 45 mg/200 mg kaetud graanulite kotike** sisaldab 45 mg ledipasviiri ja 200 mg sofosbuviiri.
- **Teised koostisosad** on kopovidoon, laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, hüpsomelloos, talk, titaaniumdioksiid, makragool, kollane raudoksiid, punane raudoksiid, aminometakrülaadi kopolümeer.

Kuidas Harvoni välja näeb ja pakendi sisu

Graanulid on oranžid ja sisalduvad kotikeses.

Saadaval on järgmine pakendi suurus:

- karp sisaldab 28 kotikest.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

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