

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės  
Harvoni 45 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 157 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 47 mikrogramai saulėlydžio geltonojo FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg ledipasviro ir 200 mg sofosbuviro.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 78 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės

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

Harvoni 45 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, kapsulės formos, maždaug 14 mm x 7 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „HRV“.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Harvoni skirtas suaugusiųjų ir 3 metų bei vyresnių vaikų lėtiniam hepatitui C (LHC) gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

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

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

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

## Dozavimas

Rekomenduojama Harvoni dozė suaugusiems yra 90 mg/400 mg kartą per parą kartu su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama Harvoni dozė 3 metų ir vyresniems vaikams yra apskaičiuojama pagal kūno svorį (kaip nurodyta 2 lentelėje), ją galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

3 metų ir vyresnių vaikų, kuriems sunku nuryti plėvele dengtas tabletes, lėtinės HCV infekcijos gydymui Harvoni yra tiekiamas granuliu pavidalu. Daugiau informacijos rasite Harvoni 33,75 mg/150 mg arba 45 mg/200 mg granuliu preparato charakteristikų santraukoje.

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

<b>Pacientų populiacija</b> (įskaitant ŽIV koinfekuotus pacientus)	<b>Gydymo trukmė</b>
<i>Suaugusieji ir 3 metų bei vyresni vaikai<sup>a</sup>, sergantys 1, 4, 5 arba 6 genotipo LHC</i>	
Pacientai, nesergantys kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni. - Galima apsvaistyti 8 savaičių gydymą Harvoni anksčiau negydytiems 1 genotipo infekcija infekuotiems pacientams (žr. 5.1 skyrių, ION-3 tyrimas).
Pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino <sup>b, c</sup> deriniu arba 24 savaičių gydymas Harvoni (be ribavirino).  - Galima apsvaistyti 12 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino) pacientams, kuriems yra maža klinikinio ligos progresavimo rizika ir kuriems yra tolesnio kartotinio gydymo variantų (žr. 4.4 skyrių).
Pacientai po kepenų transplantacijos, nesergantys kepenų ciroze arba sergantys kompensuota kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino <sup>b, c</sup> deriniu (žr. 5.1 skyrių). - Pacientams, kuriems netinka ribavirinas arba kurie jo netoleruoja, galima apsvaistyti 12 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino) (kepenų ciroze nesergantiems pacientams) arba 24 savaičių gydymą (kepenų ciroze sergantiems pacientams).
Pacientai, kurie serga dekompenсуota kepenų ciroze, nepriklausomai nuo transplantacijos būklės	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino <sup>d</sup> deriniu (žr. 5.1 skyrių). - Pacientams, kuriems netinka ribavirinas arba kurie jo netoleruoja, galima apsvaistyti 24 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino).
<i>Suaugusieji ir 3 metų bei vyresni vaikai<sup>a</sup>, sergantys 3 genotipo LHC</i>	
Pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze, ir (arba) kuriems ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas	24 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino <sup>b</sup> deriniu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

a Harvoni dozavimo pagal svorį rekomendacijas 3 metų ir vyresniems vaikams žr. 2 lentelėje.

b Suaugusieji: ribavirinas, dozuojamas pagal kūno svorį (< 75 kg = 1 000 mg, o ≥ 75 kg = 1 200 mg), padalijamas į dvi dozes ir geriamas su maistu.

c Vaikai: ribavirino dozavimo rekomendacijas žr. 4 lentelėje.

d Dekompensuota ciroze sergantiems suaugusiems pacientams ribavirino dozavimo rekomendacijas žr. toliau pateiktoje 3 lentelėje.

**2 lentelė. Dozavimo rekomendacijos Harvoni tablečių\* vartojantiems 3 metų ir vyresniems vaikams**

Kūno svoris (kg)	Harvoni tablečių dozavimas	Ledipasviro / sofosbuviro paros dozė
≥ 35	viena 90 mg/400 mg tabletė kartą per parą arba dvi 45 mg/200 mg tabletės kartą per parą	90 mg/400 mg/parą
nuo 17 iki < 35	viena 45 mg/200 mg tabletė kartą per parą	45 mg/200 mg/parą

\* 3 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems LHC, Harvoni taip pat tiekiamas granuliu pavidalu (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, sveriantiems < 17 kg, nerekomenduojama vartoti tablečių. Daugiau informacijos rasite Harvoni 33,75 mg/150 mg arba 45 mg/200 mg granuliu preparato charakteristikų santraukoje.

**3 lentelė. Ribavirino, vartojamo su Harvoni, dozavimo nurodymai suaugusiems pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų ciroze**

Pacientas	Ribavirino dozė*
<i>Child-Pugh-Turcotte</i> (CPT) B klasės cirozė, laukiant transplantacijos	1 000 mg per parą pacientams, kurių svoris < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, kurių svoris ≥ 75 kg
CPT C klasės cirozė, laukiant transplantacijos	Pradinė dozė yra 600 mg; jeigu ji gerai toleruojama, galima didinti iki maksimalios 1 000/1 200 mg dozės (1 000 mg pacientams, kurių svoris < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, kurių svoris ≥ 75 kg). Jei pradinė dozė toleruojama blogai, dozę reikia sumažinti pagal klinikinius nurodymus, remiantis hemoglobino koncentracija
CPT B ar C klasės cirozė po transplantacijos	

\* Jei dėl netoleravimo negalima pasiekti labiau normalizuotos ribavirino dozės (pagal kūno svorį arba inkstų funkciją), atkryčio rizikai sumažinti reikia įvertinti būtinybę 24 savaites skirti Harvoni ir ribavirino derinį.

Kai suaugusieji kartu su Harvoni vartoja ribavirino, taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką.

3 metų ir vyresniems vaikams rekomenduojama taikyti toliau nurodytą ribavirino dozavimą, ribavirino paros dozę padalijus į dvi dozes ir vartojant su maistu.

**4 lentelė. Ribavirino, vartojamo su Harvoni, dozavimo nurodymai 3 metų ir vyresniems vaikams**

Kūno svoris, kg	Ribavirino dozė*
< 47	15 mg/kg/parą
47–49	600 mg/parą
50–65	800 mg/parą
66–74	1 000 mg/parą
≥ 75	1 200 mg/parą

\* Ribavirino paros dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį ir geriama su maistu, padalijus į dvi dozes.

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

Jeigu Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu ir pacientui pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, galimai susijusi su ribavirinu, reikia koreguoti ribavirino dozę arba nutraukti gydymą (jei taikytina), kol nepageidaujama reakcija išnyks arba susilpnės. 5 lentelėje pateikiamos rekomendacijos dėl dozės koregavimo ir nutraukimo atsižvelgiant į paciento hemoglobino koncentraciją ir širdies būklę.

## 5 lentelė. Ribavirino dozės koregavimo rekomendacijos suaugusiems, kai jis vartojamas kartu su Harvoni

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

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

### *Jaunesnių kaip 3 metų vaikų populiacija*

Harvoni saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 3 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

### *Praleista dozė*

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

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

### *Senyvi žmonės*

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

### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, Harvoni dozės koreguoti nereikia.

Nepakanka duomenų apie saugumą pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra sunkus (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL), kai reikalinga dializė. Harvoni galima skirti tokiems pacientams nekoreguojant dozės, jeigu nėra kitų tinkamo gydymo variantų (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrių).

### *Kepenų veiklos sutrikimas*

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

### Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną.

Pacientams reikia pasakyti, kad nurytų visą (-as) tabletę (-es) kartu su maistu arba be jo. Dėl kartaus skonio plėvele dengtų tablečių nerekomenduojama kramtyti ar smulkinti (žr. 5.2 skyrių).

## 4.3 Kontraindikacijos

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

Vartojimas kartu su rozuvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

#### Naudojimas su stipriais P-gp induktoriais

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

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

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

#### Genotipui būdingas aktyvumas

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

Klinikinių duomenų apie Harvoni vartojimą suaugusiesiems, infekuotiems 3 genotipo HCV infekcija, nepakanka (žr. 5.1 skyrių). Santykinis 12 savaičių gydymo režimo, į kurį įėjo ledipasviras / sofosbuviras + ribavirinas, lyginant su 24 savaičių gydymo sofosbuviru + ribavirinu režimu, veiksmingumas neištirtas. Visiems anksčiau gydytiems pacientams, kuriems nustatytas 3 genotipas, ir anksčiau negydytiems pacientams, kuriems nustatytas 3 genotipas, sergantiems kepenų ciroze (žr. 4.2 skyrių), rekomenduojamas konservatyvus 24 savaičių gydymas. Pacientams, kuriems yra 3 genotipo infekcija, Harvoni vartojimą (visada derinant su ribavirinu) reikia svarstyti tik tais atvejais, kai tikėtina didelė klinikinio ligos progresavimo rizika ir nėra kitų gydymo galimybių.

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

#### Sunki bradikardija ir širdies blokada

Gyvybei pavojingų sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta, kai gydoma sofosbuviru tuo pat metu vartojant amjodarono. Bradikardija paprastai pasireiškė po kelių valandų arba parų, tačiau būta ir atvejų, kai simptomai ėmė reikštis po ilgesnio laiko, dažniausiai praėjus iki 2 savaičių nuo HCV gydymo pradžios.

Amjodaroną galima skirti tik tiems Harvoni vartojantiems pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima taikyti kito galimo antiaritminio gydymo.

Jeigu laikomasi nuomonės, kad tuo pat metu vartoti amjodaroną būtina, pirmąsias 48 valandas nuo skyrimo kartu pradžios rekomenduojama stebėti paciento širdies veiklą ligoninėje, o paskui mažiausiai pirmąsias 2 gydymo savaites paciento širdies ritmą reikia kasdien stebėti ambulatoriškai arba pacientas turi jį stebėti pats.

Dėl ilgo amjodarono pusinės eliminacijos laiko reikia stebėti širdies veiklą, kaip nurodyta pirmiau, ir tiems pacientams, kurie amjodaroną nustojo vartoti per pastaruosius kelis mėnesius ir pradeda vartoti Harvoni.

Visus pacientus, kurie kartu vartoja arba neseniai vartojo amjodarono, reikia įspėti dėl bradikardijos ir širdies blokados simptomų ir informuoti, kad, pasireiškus šiems simptomams, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

#### Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus gydymą HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu, diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptominė hipoglikemija.

Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį gydymą tiesiogiai virusą veikiančiu vaistiniu preparatu pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistiniais preparatais. Pradėjus gydymą tiesiogiai virusą veikiančiu vaistiniu preparatu, apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

#### HCV / HBV (hepatito B viruso) koinfekcija

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

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

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

#### Inkstų veiklos sutrikimas

Skyrimo pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų veiklos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir PSIL, kai reikia hemodializės, saugumo duomenų nepakanka. Harvoni galima skirti tokiems pacientams nekoreguojant dozės, jeigu nėra kitų tinkamo gydymo variantų (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius). Kai Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu, apie vartojimą pacientams, kurių kreatinino klirensas (CrCl) < 50 ml/min., taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santraukoje (žr. 5.2 skyrių).

#### Suaugusieji, kurie serga dekompenzuota kepenų ciroze ir (arba) kurie laukia kepenų transplantacijos arba yra po jos

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

#### Vartojimas su vidutinio stiprumo P-gp induktoriais

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

#### Vartojimas su tam tikrais antiretrovirusiniais preparatais nuo ŽIV

Nustatyta, kad, ypač vartojant kartu su preparatais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, ir su farmakokinetiką stiprinančiu preparatu (ritonaviru arba kobicistatu), Harvoni didina tenofoviro ekspoziciją. Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni

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

#### Vartojimas su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais

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

#### Vaikų populiacija

Harvoni nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 3 metų vaikams, nes saugumas ir veiksmingumas šioje populiacijoje neištirti.

#### Pagalbinės medžiagos

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra azo dažiklio saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Abiejų stiprumų vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

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

#### Galimas Harvoni poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Ledipasviras yra vaistų transporterio (P-gp) ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (AKVB) inhibitorius *in vitro* ir gali didinti kartu vartojamų šių transporterių substratų absorbciją žarnyne.

#### Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis Harvoni

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

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



## Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

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

## TVVVP gydymo poveikis kepenų metabolizuojamiems vaistiniams preparatams

Taikant gydymą tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais (TVVVP), vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja kepenys (pvz., imunitetą slopinančių medžiagų, kaip antai kalcineurino inhibitorių), farmakokinetines savybes gali paveikti kepenų funkcijos pokyčiai, susiję su HCV viruso klirensu.

## Harvoni ir kitų vaistinių preparatų sąveika

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

## **6 lentelė. Harvoni ir kitų vaistinių preparatų sąveika**

<b>Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį</b>	<b>Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)</b>	<b>Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija</b>
<b>SKRANDŽIO SULČIŲ RŪGŠTINGUMĄ NEUTRALIZUOJANTYS PREPARATAI</b>		
		Ledipasviro tirpumas mažėja didėjant pH. Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, didinantys skrandžio pH, mažins ledipasviro koncentraciją.
<i>Antacidai</i>		
pvz., aliuminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (padidėjęs skrandžio pH)	Rekomenduojama tarp antacidų ir Harvoni vartojimo daryti 4 valandų pertrauką.
<i>H<sub>2</sub> receptorių antagonistai</i>		
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>c, d</sup>  Famotidinas, vartojamas vienu metu su Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidinas <sup>c</sup> Nizatidinas <sup>c</sup> Ranitidinas <sup>c</sup>	Ledipasviras ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuviras ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (padidėjęs skrandžio pH)	H <sub>2</sub> receptorių antagonistus galima vartoti vienu metu su Harvoni arba atskirai dozėmis, kurios neviršija panašių į famotidino 40 mg du kartus per parą dozių.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
<p>Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė)<sup>c</sup>/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidinas, vartojamas likus 12 valandų iki Harvoni<sup>d</sup> vartojimo</p>	<p>Ledipasviras ↓ C<sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(padidėjęs skrandžio pH)</p>	
<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>		
<p>Omeprazolas (20 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė)<sup>c</sup>/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazolas, vartojamas vienu metu su Harvoni</p> <p>Lansoprazolas<sup>c</sup> Rabeprazolas<sup>c</sup> Pantoprazolas<sup>c</sup> Ezomeprazolas<sup>c</sup></p>	<p>Ledipasviras ↓ C<sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(padidėjęs skrandžio pH)</p>	<p>Galima vartoti protonų siurblio inhibitorių dozes, panašias į 20 mg omeprazolo, vienu metu su Harvoni. Protonų siurblio inhibitorių negalima vartoti prieš vartojant Harvoni.</p>
<b>ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Amjodaronas	<p>Poveikis amjodarono, sofosbuviro ir ledipasviro koncentracijai nežinomas.</p>	<p>Vartojant amjodarono, kai kartu taikomas režimas, į kurį įeina sofosbuviras, gali prasidėti pavojinga simptominė bradikardija. Galima vartoti tik jei nėra kitų alternatyvų. Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su Harvoni, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).</p>
Digoksinas	<p>Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Digoksinas ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp slopinimas)</p>	<p>Vartojant Harvoni kartu su digoksinu, gali padidėti digoksino koncentracija. Vartojant kartu su Harvoni, reikia būti atsargiems ir rekomenduojama stebėti digoksino koncentraciją.</p>
<b>ANTIKOAGULIAITAI</b>		
Dabigatrano eteksilatą	<p>Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Dabigatranas ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp slopinimas)</p>	<p>Vartojant dabigatrano eteksilatą su Harvoni, rekomenduojama kliniškai stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo ir anemijos požymių. Pacientus, kuriems dėl padidėjusios dabigatrano ekspozicijos yra padidėjusi kraujavimo rizika, padeda nustatyti krešėjimo tyrimas.</p>

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Vitamins K antagonistai	Sąveika netirta.	Gydant visais vitamins K antagonistais rekomenduojama atidžiai stebėti TNS. To reikia dėl kepenų funkcijos pokyčių gydant Harvoni.
<b>PRIEŠTRAUKULINIAI PREPARATAI</b>		
Fenobarbitalis Fenitoinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su fenobarbitaliu ir fenitoinu (žr. 4.3 skyrių).
Karbamazepinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras  <i>Nustatyta:</i> Sofosbuviras ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (DN)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (DN)  (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su karbamazepinu (žr. 4.3 skyrių).
Okskarbazepinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp indukcija)	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su okskarbazepinu, sumažės ledipasviro ir sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
<b>ANTIMIKOBAKTERINIAI PREPARATAI</b>		
Rifampicinas (600 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė) <sup>d</sup>	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> Rifampicinas ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Nustatyta:</i> Ledipasviras ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su rifampicinu (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Rifampicinas (600 mg kartą per parą)/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>d</sup>	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> Rifampicinas ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Nustatyta:</i> Sofosbuviras ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(P-gp indukcija)</p>	
Rifabutinas	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras</p> <p><i>Nustatyta:</i> Sofosbuviras ↓ C<sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C<sub>min</sub> (DN)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C<sub>min</sub> (DN)</p> <p>(P-gp indukcija)</p>	Harvoni negalima vartoti su rifabutinu (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp indukcija)</p>	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su rifapentinu, sumažės ledipasviro ir sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama.
<b>RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Midazolamas (2,5 mg vienkartinė dozė)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė)  Ledipasviras (90 mg kartą per parą)	<p><i>Nustatyta:</i> Midazolamas ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (CYP3A slopinimas)</p> <p>Midazolamas ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (CYP3A indukcija)</p> <p><i>Numatoma:</i> ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p>	Harvoni ar midazolamo dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
<b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilio fumaratas (600 mg/200 mg/300 mg kartą per parą) / ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>	<p>Efavirenzas  ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97)  ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96)  ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabinas  ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21)  ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofoviras  ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04)  ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23)  ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasviras  ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuviras  ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23)  ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96)  ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97)  ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Harvoni ar efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Emtricitabinas/ rilpivirinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/25 mg/300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabinas</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirinas</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofoviras</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)</p> <p>↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasviras</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuviras</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)</p> <p>↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Harvoni ar emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.
Abakaviras / lamivudinas (600 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>	<p>Abakaviras</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97)</p> <p>↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudinas</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasviras</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19)</p> <p>↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuviras</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35)</p> <p>↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Harvoni ar abakaviro / lamivudino dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
<b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: ŽIV PROTEAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Atazanaviras, sustiprintas ritonaviru (300 mg/100 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasviras ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Harvoni ar atazanaviro (sustiprinto ritonaviru) dozės koreguoti nereikia.</p> <p>Apie tenofoviro / emtricitabino + atazanaviro / ritonaviro vartojimą kartu žr. toliau.</p>
<p>Atazanaviras, sustiprintas ritonaviru (300 mg/ 100 mg kartą per parą) + emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą)<sup>c</sup>/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą)<sup>c, d</sup></p> <p>Vartojama vienu metu<sup>f</sup></p>	<p>Atazanaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonaviras ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabinas ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofoviras ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasviras ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Skiriant kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, vartojamu kartu su atazanaviru/ritonaviru, Harvoni didino tenofoviro koncentraciją.</p> <p>Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas.</p> <p>Jei nėra kitų alternatyvų, ši derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p> <p>Taip pat padidėja atazanaviro koncentracija ir yra bilirubino koncentracijos padidėjimo/geltos rizika. Ta rizika dar padidėja, jei ribavirinas vartojamas kaip dalis HCV gydymo.</p>

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	<p>Darunaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasviras ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Harvoni ar darunaviro (sustiprinto ritonaviru) dozės koreguoti nereikia.</p> <p>Apie tenofoviro/emtricitabino + darunaviro/ritonaviro vartojimą kartu žr. toliau.</p>
Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą)/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą)	<p>Darunaviras ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuviras ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą) + emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą)<sup>e</sup>/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą)<sup>c, d</sup></p> <p>Vartojama vienu metu<sup>f</sup></p>	<p>Darunaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabinas ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofoviras ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasviras ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuviras ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Skiriant kartu su darunaviru/ritonaviru, vartojamu kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, Harvoni didino tenofoviro koncentraciją.</p> <p>Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas.</p> <p>Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>



Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Lopinaviras, sustiprintas ritonaviru + emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Lopinaviras ↑ Ritonaviras  ↔ Emtricitabinas ↑ Tenofoviras  ↑ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Tikėtina, kad skiriant kartu su lopinaviru/ritonaviru, vartojamu kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, Harvoni didins tenofoviro koncentraciją.  Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas.  Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Tipranaviras, sustiprintas ritonaviru	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp indukcija)	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su tipranaviru (sustiprintu ritonaviru), sumažės ledipasviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Vartoti kartu nerekomenduojama.
<b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: INTEGRAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Raltegraviras (400 mg du kartus per parą)/ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	Raltegraviras ↓ C <sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C <sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)  Ledipasviras ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)	Harvoni ar raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
Raltegraviras (400 mg du kartus per parą)/sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	Raltegraviras ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  Sofosbuviras ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Elvitegraviras/ kobicistatas / emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilo fumaratas (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c</sup>	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> ↔ Emtricitabinas ↑ Tenofoviras</p> <p><i>Nustatyta:</i> Elvitegraviras ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobicistatas ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasviras ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuviras ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su elvitegraviru/ kobicistatu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksilo fumaratu padidės tenofoviro koncentracija.</p> <p>Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neiširtas.</p> <p>Jei nėra kitų alternatyvų, ši derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>
Dolutegraviras	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> ↔ Dolutegraviras ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p>	Dozės koreguoti nereikia.
<b>AUGALINIAI PAPILDAI</b>		
Jonažolė	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp indukcija)</p>	Harvoni negalima vartoti kartu su jonažole (žr. 4.3 skyrių).
<b>HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Rozuvastatinas <sup>g</sup>	<p>↑ Rozuvastatinas</p> <p>(vaistų transporterių OATP ir AKVB slopinimas)</p>	Harvoni vartojant kartu su rozuvastatinu, gali reikšmingai padidėti rozuvastatino koncentracija (kelis kartus padidėti AUC), tai yra susiję su padidėjusia miopatijos, įskaitant rbdmiolizę, rizika. Harvoni negalima vartoti kartu su rozuvastatinu (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Pravastatinas <sup>g</sup>	↑ Pravastatinas	Harvoni vartojant kartu su pravastatinu, gali reikšmingai padidėti pravastatino koncentracija, tai yra susiję su padidėjusia miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, rizika. Šiems pacientams rekomenduojama kliniška ir biocheminė kontrolė, taip pat gali reikėti koreguoti dozę (žr. 4.4 skyrių).
Kiti statinai	<i>Numatoma:</i> ↑ Statinai	Sąveikos su kitais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais atmesti negalima. Vartojant kartu su Harvoni, reikia apsvarstyti mažesnės statinų dozės vartojimą ir būtina atidžiai stebėti nepageidaujamas reakcijas į statinus (žr. 4.4 skyrių).
<b><i>NARKOTINIAI ANALGETIKAI</i></b>		
Metadonas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Ledipasviras	Harvoni ar metadono dozės koreguoti nereikia.
Metadonas (Metadono palaikomoji terapija [nuo 30 iki 130 mg per parą])/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	R-metadonas ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadonas ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuviras ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b><i>IMUNOSUPRESANTAI</i></b>		
Ciklosporinas <sup>g</sup>	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Ledipasviras ↔ Ciklosporinas	Pradedant skirti kartu, Harvoni ar ciklosporino dozės koreguoti nereikia. Vėliau gali prireikti atidžiai stebėti ir galimai koreguoti ciklosporino dozę.
Ciklosporinas (600 mg vienkartinė dozė)/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>h</sup>	Ciklosporinas ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuviras ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Takrolimuzas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Ledipasviras	Pradedant skirti kartu, Harvoni ar takrolimuzo dozės koreguoti nereikia. Vėliau gali prireikti atidžiai stebėti ir galimai koreguoti takrolimuzo dozę.
Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė)/sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>h</sup>	Takrolimuzas ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuviras ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<b>GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI</b>		
Norgestimatas/ etinilestradiolis (norgestimatas 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiolis 0,025 mg)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	Norelgestrominas ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrelis ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Etinilestradiolis ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia.
Norgestimatas/ etinilestradiolis (norgestimatas 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiolis 0,025 mg)/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	Norelgestrominas ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrelis ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Etinilestradiolis ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

- Kartu su vienu tiriamuoju preparatu vartojamų vaistinių preparatų arba kartu su abejais tiriamaisiais preparatais vartojamų vaistų farmakokinetinių parametų vidutinis santykis (90 % PI). Jokio poveikio = 1,00.
- Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.
- Vartojamas kaip Harvoni.
- Farmakokinetinės sąveikos nėra 70-143 % ribose.
- Tai yra vienos klasės vaistai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.
- Atskirai (su 12 valandų pertrauka) vartojant atazanavirą/ritonavirą + emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą ar darunavirą/ritonavirą + emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą ir Harvoni, rezultatai buvo panašūs.
- Šis tyrimas buvo atliekamas vartojant kitus du tiesiogiai virusą veikiančius vaistinius preparatus.
- Bioekvivalentiškumo/ekvivalentiškumo riba yra 80-125 %.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

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

### Nėštumas

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

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

Nėštumo metu Harvoni geriau nevartoti.

### Žindymas

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

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

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

### Vaisingumas

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

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

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka suaugusiesiems

Harvoni saugumo vertinimas daugiausiai pagrįstas jungtiniais 3 fazės klinikinių tyrimų be kontrolės duomenimis, gautais tiriant 1952 pacientus, vartojusius Harvoni 8, 12 arba 24 savaites (įskaitant 872 pacientus, vartojusius Harvoni kartu su ribavirinu).

Pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dalis: 0 %, < 1 % ir 1 % pacientų, vartojusių ledipasvirą / sofosbuvirą atitinkamai 8, 12 ir 24 savaites, bei < 1 %, 0 % ir 2 %

pacientų, kuriems buvo taikomas kombinuotas gydymas ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu atitinkamai 8, 12 ir 24 savaites.

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

#### Nepageidaujamų reiškinių sąrašas lentelėje

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo nustatytos vartojant Harvoni (7 lentelė). Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal organizmo organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1$  iš 10), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) arba labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos vartojant Harvoni**

Dažnis	Nepageidaujama reakcija į vaistą
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	
Labai dažnas	galvos skausmas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	
Dažnas	bėrimas
Nežinomas	angioneurozinė edema
<i>Bendrieji sutrikimai:</i>	
Labai dažnas	nuovargis

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

Ledipasviro / sofosbuviro, vartoto su ribavirinu 12 arba 24 savaites, saugumo duomenys dekompensuota kepenų liga sergantiems suaugusiesiems ir (arba) suaugusiesiems po kepenų transplantacijos buvo vertinami dviejų atvirų tyrimų metu (SOLAR-1 ir SOLAR-2). Dekompensuota kepenų ciroze sergantiems pacientams ir (arba) pacientams po kepenų transplantacijos, vartojusiems ledipasviro / sofosbuviro su ribavirinu, naujų nepageidaujamų reakcijų į vaistą nenustatyta. Nors nepageidaujami reiškiniai, įskaitant sunkius nepageidaujamus reiškinius, šio tyrimo metu pasireiškė dažniau, palyginti su tyrimais, į kuriuos nebuvo įtraukti dekompensuota liga sergantys pacientai ir (arba) pacientai po kepenų transplantacijos, pastebėti nepageidaujami reiškiniai atitiko klinikinius reiškinius, kurie buvo tikėtini dėl pažengusios kepenų ligos ir (arba) transplantacijos arba atitiko žinomus ribavirino saugumo duomenis (žr. 5.1 skyrių, kuriame pateikiama išsamesnė informacija apie šį tyrimą).

Hemoglobino sumažėjimas iki  $< 10$  g/dl ir  $< 8,5$  g/dl gydymo metu pasireiškė atitinkamai 39 % ir 13 % pacientų, gydytų ledipasviru / sofosbuviru su ribavirinu. Gydymas ribavirinu buvo nutrauktas 15 % pacientų.

7 % kepenų transplantaciją patyrusių pacientų gydymas imunosupresiniais vaistinėmis preparatais buvo pakoreguotas.

#### Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Atvirojo tyrimo (tyrimo 0154) metu ledipasvirą / sofosbuvirą 12 savaitių vartojo 18 pacientų, kuriems nustatytas 1 genotipo LHC ir sunkus inkstų veiklos sutrikimas. Pagal šį nedidelį klinikinių saugumo duomenų rinkinį nepageidaujamų reiškinių dažnis nebuvo akivaizdžiai padidėjęs, palyginti su pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, tikėtinais rodikliais.

Harvoni saugumas buvo vertinamas 12 savaičių trukmės nekontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 95 pacientai, sergantys PSIL, kai reikia dializės (tyrimas 4063). Jo metu sofosbuviro metabolito GS-331007 koncentracija buvo padidėjusi 20 kartų ir viršijo lygį, kuriam esant nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos ikiklinikinių tyrimų metu. Pagal šį nedidelį klinikinių saugumo duomenų rinkinį nepageidajamų reiškinių ir mirties atvejų dažnis nebuvo akivaizdžiai padidėjęs, palyginti su PSIL sergančių pacientų tikėtinais rodikliais.

#### Vaikų populiacija

Harvoni saugumas ir veiksmingumas 3 metų ir vyresniems vaikams yra pagrįsti duomenimis, gautais atlikus 2 fazės atvirą klinikinį tyrimą (tyrimą 1116), kuriame dalyvavo 226 pacientai, 12 arba 24 savaites gydyti ledipasviru / sofosbuviru arba 24 savaites – ledipasviru / sofosbuviru kartu su ribavirinu. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko reakcijas, nustatytas suaugusiems ledipasviru / sofosbuviru klinikinių tyrimų metu (žr. 7 lentelę).

#### Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas

##### *Širdies ritmo sutrikimai*

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta Harvoni vartojant su amjodaronu ir (arba) kitais širdies ritmą lėtinančiais vaistais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

##### *Odos pažeidimai*

Dažnis nežinomas: Stivenso–Džonsono sindromas

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidajamas reakcijas

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

## **4.9 Perdozavimas**

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

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

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas – J05AP51

#### Veikimo mechanizmas

Ledipasviras yra HCV inhibitorius, veikiantis HCV NS5A baltymą, atsakingą už RNR replikaciją ir HCV virionų susidarymą. Biochemiškai patvirtinti ledipasviru vykdomą NS5A slopinimą šiuo metu

neįmanoma, nes NS5A neatlieka fermentinės funkcijos. *In vitro* atsparumo atrankos ir kryžminio atsparumo tyrimai rodo, kad ledipasviras savo veikimo mechanizmu veikia NS5A.

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

### Antivirusinis aktyvumas

Ledipasviro ir sofosbuviro EC<sub>50</sub> vertės prieš viso ilgio arba chimerinius replikonus, koduojančius NS5A ir NS5B sekas iš klinikinių izoliatų, išsamiai nurodytos 8 lentelėje. 40 % žmogaus serumo buvimas neturėjo įtakos sofosbuviro aktyvumui prieš HCV, tačiau sumažino ledipasviro aktyvumą prieš 1a genotipo HCV replikonus 12 kartų.

### **8 lentelė. Ledipasviro ir sofosbuviro aktyvumas prieš chimerinius replikonus**

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

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

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

### Atsparumas

#### *Ląstelių kultūroje*

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

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

#### *Klinikiniuose tyrimuose – suaugusieji, 1 genotipas*

Sukauptosios analizės duomenimis, 37 pacientai, (29 pacientams nustatytas 1a genotipas, 8 – 1b), vartoję ledipasvirą / sofosbuvirą 3 fazės tyrimų (ION-3, ION-1 ir ION-2) metu, buvo tinkami atsparumo analizei pagal virusologinio neveiksmingumo ar ankstyvo tiriamojo vaisto nutraukimo



duomenis bei HCV RNR > 1 000 TV/ml rezultatus. Nuo tyrimo pradžios NS5A ir NS5B giliųjų sekoskaitų duomenys (1 % analizės ribos) buvo gauti atitinkamai 37 iš 37 ir 36 iš 37 pacientų.

29 iš 37 pacientų (22 iš 29 1a genotipo ir 7 iš 8 1b genotipo), kuriems nebuvo pasiektas stabilus virusinis atsakas (SVA), izoliatuose nuo tyrimo pradžios nustatyti NS5A variantai, susiję su atsparumu (angl. *resistance-associated variants*, RAV). Iš 29 1a genotipo pacientų, kurie buvo tinkami atsparumo tyrimams, 22 iš 29 (76 %) pacientų neveiksmingumo metu nustatyti vienas ar keli NS5A RAV K24, M28, Q30, L31, S38 ir Y93 pozicijose, o likusiems 7 iš 29 pacientų neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta. Dažniausi variantai buvo Q30R, Y93H ir L31M. Iš 8 1b genotipo pacientų, kurie buvo tinkami atsparumo tyrimams, 7 iš 8 (88 %) pacientų neveiksmingumo metu nustatyti vienas ar keli NS5A RAV L31 ir Y93 pozicijose, o 1 iš 8 pacientų neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta. Dažniausias variantas buvo Y93H. Iš 8 pacientų, kuriems neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta, 7 pacientai buvo gydomi 8 savaites (n = 3 ledipasviru / sofosbuviru; n = 4 ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu) ir 1 pacientas vartojo ledipasvirą / sofosbvirą 12 savaitių. Atliekant fenotipines analizes, pacientų, kuriems nustatyti NS5A RAV, izoliatai nuo tyrimo pradžios parodė nuo 20 iki mažiausiai 243 kartų sumažėjusį jautrumą ledipasvirui (didžiausia tirta dozė). Y93H pakeitimo 1a ir 1b genotipuose bei Q30R ir L31M pakeitimo 1a genotipe įterpimo mutagenezė ženkliai sumažino jautrumą ledipasvirui (EC<sub>50</sub> pakito nuo 544 iki 1 677 kartų).

Kompensuota kepenų liga sergantiems pacientams po transplantacijos arba dekompensuota kepenų liga sergantiems pacientams, kurie laukė kepenų transplantacijos arba buvo ją patyrę (SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimai), esant 1a genotipui, atkrytis buvo siejamas su vienu ar daugiau iš šių NS5A RAV: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D ir Y93H/C (12 iš 14 pacientų), o esant 1b genotipui – su L31M, Y93H/N nustatymu (6 iš 6 pacientų).

NS5B pakeitimas E237G buvo nustatytas 3 fazės tyrimais (ION-3, ION-1 ir ION-2) 3 pacientams (1 – genotipo 1b grupėje ir 2 – genotipo 1a grupėje), o SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimais atkryčio metu – 3 pacientams, sergantiems genotipo 1a infekcija. E237G pakeitimas lėmė 1,3 karto sumažėjusį jautrumą sofosbuvirui, vertinant genotipo 1a replikonus. Šio pakeitimo klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

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

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

#### *Klinikiniuose tyrimuose – suaugusieji, 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipai*

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

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

Buvo vertinama tik nedaug 4, 5 ir 6 genotipo infekcija infekuotų pacientų (iš viso 5 pacientai, kuriems gydymas buvo neveiksmingas). 1 paciento HCV (4 genotipo) atsirado NS5A pakeitimas Y93C, neveiksmingumo metu visiems pacientams nustatyti NS5A RAV, kurie buvo tyrimo pradžioje. SOLAR-2 tyrimo metu vienam 4d genotipo pacientui atkryčio metu atsirado NS5B pakeitimas E237G. Šio pakeitimo klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

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

#### Pradinių su atsparumu susijusių HCV variantų poveikis gydymo rezultatams

##### *Suaugusieji, 1 genotipas*

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

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

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

Kompensuota kepenų liga sergantiems pacientams po transplantacijos (SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimai), kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas NS5A RAV (n = 23), po 12 savaičių gydymo ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu atkrytis nepasireiškė. 4 iš 16 (25 %) dekompensuota kepenų liga sergančių pacientų (laukiančių transplantacijos arba ją patyrusių), kuriems buvo nustatytas NS5A RAV, lemiantis  $> 100$  kartų padidėjusį atsparumą, po 12 savaičių trukusio gydymo ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu, pasireiškė atkrytis, palyginti su 7 iš 120 (6 %) pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nenustatyta NS5A RAV arba nustatyti  $\leq 100$  kartų padidėjusį atsparumą nulėmę RAV.

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

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

##### *Suaugusieji, 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipai*

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

#### Vaikai

Prieš gydymą nustatyti NS5A ir (arba) NS5B RAV neturėjo įtakos gydymo baigčiai, nes visiems tiriamiesiems, kuriems prieš gydymą nustatyti RAV, buvo pasiektas SVA12 ir SVA24. Vienam 8 metų tiriamajam, kuris buvo infekuotas 1a genotipo HCV ir kuriam nepavyko pasiekti SVA12, tyrimo pradžioje nebuvo nustatyta NS5A ir NS5B nukleozidų inhibitorių RAV, o atkryčio metu atsirado NS5A RAV Y93H.

#### Kryžminis atsparumas

Ledipasviras buvo visiškai aktyvus prieš su atsparumu sofosbuvirui susijusį S282T pakeitimą NS5B, o visi su atsparumu ledipasvirui susiję S282T pakeitimai NS5A buvo visiškai jautrūs sofosbuvirui.

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

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

*Anksčiau negydyti suaugusieji, nesergantys kepenų ciroze – ION-3 (0108 tyrimas) – 1 genotipas*  
ION-3 metu buvo vertinamas 8 savaičių trukmės gydymas ledipasviro / sofosbuviro kartu su ribavirinu arba be jo ir 12 savaičių trukmės gydymas ledipasviro / sofosbuviro anksčiau negydytiems kepenų ciroze nesergantiems pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1:1 į vieną iš trijų gydymo grupių ir suskirstyti pagal HCV genotipą (1a plg. 1b).

### **9 lentelė. Demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos ION-3 tyrimo metu**

<b>Pacientų pasiskirstymas</b>	<b>LDV/SOF 8 savaitės (n = 215)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 savaitės (n = 216)</b>	<b>LDV/SOF 12 savaičių (n = 216)</b>	<b>IŠ VISO (n = 647)</b>
Amžius (metai): mediana (ribos)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Vyr. lytis	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
baltaodžiai	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
1a genotipas	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) <sup>a</sup>
IL28CC genotipas	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Įvertinti negalima	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

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

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

**10 lentelė. Atsako dažnis ION-3 tyrimo metu**

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

- a. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.  
b. Kitiems priklausio pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

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

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

	<b>LDV/SOF 8 savaitės (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 savaitės (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 savaičių (n = 211)</b>
<i>Lytis</i>			
Vyrai	8 % (10 iš 129)	7 % (8 iš 114)	2 % (3 iš 127)
Moterys	1 % (1 iš 84)	1 % (1 iš 96)	0 % (0 iš 84)
<i>IL28 genotipas</i>			
CC	4 % (2 iš 56)	0 % (0 iš 57)	0 % (0 iš 54)
Ne CC	6 % (9 iš 157)	6 % (9 iš 153)	2 % (3 iš 157)
<i>Pradinis HCV RNR<sup>a</sup></i>			
HCV RNR < 6 mln. TV/ml	2 % (2 iš 121)	2 % (3 iš 136)	2 % (2 iš 128)
HCV RNR ≥ 6 mln. TV/ml	10 % (9 iš 92)	8 % (6 iš 74)	1 % (1 iš 83)

- \* Pacientai, kurie nebuvo toliau stebimi arba kurie atsiėmė sutikimą, nebuvo įtraukti.  
a. HCV RNR vertės nustatytos naudojant „Roche TaqMan“ tyrimą; paciento HCV RNR kiekvieno apsilankymo pas gydytoją metu gali skirtis.

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

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

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

Pacientų pasiskirstymas	LDV/SOF 12 savaitių (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 savaitių (n = 217)	LDV/SOF 24 savaites (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 savaites (n = 217)	IŠ VISO (n = 865)
Amžius (metai): mediana (ribos)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Vyr. lytis	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
baltaodžiai	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
1a genotipas <sup>a</sup>	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC genotipas	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Įvertinti negalima	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

- a. Dviem 12 savaitių gydymo LDV/SOF grupės pacientams, vienam 12 savaitių gydymo LDV/SOF+RBV grupės pacientui, dviem 24 savaitių gydymo LDV/SOF grupės pacientams ir dviem 24 savaitių gydymo LDV/SOF+RBV grupės pacientams 1 genotipo potipis nebuvo nustatytas.
- b. Netrūkstami „FibroTest“ rezultatai buvo paversti „Metavir“ balais pagal šiuos: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

## 13 lentelė. Atsako dažnis ION-1 tyrimo metu

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

- a. Vienas pacientas į 12 savaitių gydymo LDV/SOF grupę nebuvo įtrauktas ir vienas pacientas į 24 savaitių gydymo LDV/SOF+RBV grupę nebuvo įtrauktas, nes abu pacientai buvo infekuoti 4 genotipo LHC.
- b. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.
- c. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).
- d. Pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į šią pogrupių analizę įtraukti nebuvo.

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

ION-2 buvo atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 ir 24 savaitių trukmės gydymas ledipasviru / sofosbuviru kartu su ribavirinu arba be jo (atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1:1:1) kepenų ciroze sergantiems arba nesergantiems pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV, kuriems anksčiau taikytas gydymo režimas interferono pagrindu, įskaitant HCV proteazės inhibitorių,

buvo neveiksmingas. Atsitiktinai buvo suskirstyta pagal kepenų cirozės buvimą ar nebuvimą, HCV genotipą (1a plg. 1b) ir atsaką į ankstesnį HCV gydymą (atkrytis/protrūkis plg. atsako nebuvimas).

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

Pacientų pasiskirstymas	LDV/SOF 12 savaičių (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 savaičių (n = 111)	LDV/SOF 24 savaites (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 savaites (n = 111)	IŠ VISO (n = 440)
Amžius (metai): mediana (ribos)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Vyr. lytis	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
baltaodžiai	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
1a genotipas	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Ankstesnis HCV gydymas</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) <sup>a</sup>
HCV proteazės inhibitorius + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) <sup>a</sup>
IL28CC genotipas	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Įvertinti negalima	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

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

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

#### 15 lentelė. Atsako dažnis ION-2 tyrimo metu

	LDV/SOF 12 savaičių (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 savaičių (n = 111)	LDV/SOF 24 savaites (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 savaites (n = 111)
SVA	94 % (102 iš 109)	96 % (107 iš 111)	99 % (108 iš 109)	99 % (110 iš 111)
<i>Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA, rezultatai</i>				
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0 iš 109	0 iš 111	0 iš 109	< 1 % (1 iš 111)
Atkrytis <sup>a</sup>	6 % (7 iš 108)	4 % (4 iš 111)	0 iš 109	0 iš 110
Kita <sup>b</sup>	0 iš 109	0 iš 111	< 1 % (1 iš 109)	0 iš 111
<i>SVA dažnis pasirinktuose pogrupiuose</i>				
<i>Genotipas</i>				
1a genotipas	95 % (82 iš 86)	95 % (84 iš 88)	99 % (84 iš 85)	99 % (87 iš 88)
1b genotipas	87 % (20 iš 23)	100 % (23 iš 23)	100 % (24 iš 24)	100 % (23 iš 23)
<i>Kepenų cirozė</i>				
Ne	95 % (83 iš 87)	100 % (88 iš 88) <sup>c</sup>	99 % (85 iš 86) <sup>c</sup>	99 % (88 iš 89)
Taip <sup>d</sup>	86 % (19 iš 22)	82 % (18 iš 22)	100 % (22 iš 22)	100 % (22 iš 22)

	<b>LDV/SOF 12 savaičių (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 savaičių (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 savaites (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 savaites (n = 111)</b>
<i>Ankstesnis HCV gydymas</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40 iš 43)	96 % (45 iš 47)	100 % (58 iš 58)	98 % (58 iš 59)
HCV proteazės inhibitorius + PEG-IFN+RBV	94 % (62 iš 66)	97 % (62 iš 64)	98 % (49 iš 50)	100 % (51 iš 51)

- Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.
- Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).
- Pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į šią pogrupių analizę įtraukti nebuvo.
- „Metavir“ balas = 4 arba „Ishak“ balas ≥ 5 pagal kepenų biopsiją arba „FibroTest“ balas > 0,75 ir (APRI) > 2.

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

#### 16 lentelė. Atkryčio dažnis pasirinktuose pogrupiuose ION-2 tyrimo metu

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

- Visiems šiems 4 kepenų ciroze nesergantiems pacientams, kuriems buvo atkrytis, nustatytas pradinis su atsparumu susijęs NS5A polimorfizmas.
- Pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į pogrupių analizę įtraukti nebuvo.
- Į analizę (giliosios sekoskaitos metodu) buvo įtrauktas su atsparumu susijęs NS5A polimorfizmas, kuris sąlygojo > 2,5 karto EC<sub>50</sub> pokytį (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T ir Y93C/F/H/N/S esant 1a genotipo HCV infekcijai ir L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K bei Y93C/H/N/S esant 1b genotipo HCV infekcijai).
- 3 iš 3 šių pacientų sirgo kepenų ciroze.
- 0 iš 4 šių pacientų sirgo kepenų ciroze.
- Vieno paciento, kuriam pasibaigus gydymui pasiektas < LLOQ viruso kiekis, pradinių NS5A duomenų nebuvo, ir pacientas į analizę įtrauktas nebuvo.

#### *Anksčiau gydyti kepenų ciroze sergantys suaugusieji – SIRIUS – 1 genotipas*

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

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

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

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

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

Ledipasviru / sofosbuviro veiksmingumas pacientams, kuriems ankstesnis gydymas sofosbuviro ir ribavirino deriniu arba sofosbuviro, ribavirino ir PEG-IFN deriniu buvo neveiksmingas, yra patvirtintas dviem klinikiniais tyrimais. 1118 tyrimo metu 44 pacientai, kurie buvo infekuoti 1 genotipo infekcija, įskaitant 12 kepenų ciroze sergančių pacientų, ir kuriems ankstesnis gydymas sofosbuviro, ribavirino ir PEG-IFN deriniu arba sofosbuviro ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas, dabar buvo 12 savaičių gydomi ledipasviru / sofosbuviro ir ribavirino deriniu; SVA buvo 100 % (44 iš 44). Į tyrimą ION-4 buvo įtraukta 13 HCV/ŽIV-1 koinfektuotų pacientų, kuriems nustatytas 1 genotipas, įskaitant 1 kepenų ciroze sergantį pacientą, ir kuriems gydymas sofosbuviro ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas; po 12 savaičių trukmės gydymo ledipasviru / sofosbuviru SVA buvo 100 % (13 iš 13).

*HCV/ŽIV koinfektuoti suaugusieji – ION-4*

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

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

#### 17 lentelė. Atsako dažnis ION-4 tyrimo metu.

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

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

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

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



### HCV/ŽIV koinfekuoti suaugusieji – ERADICATE

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

### Pacientai, laukiantys kepenų transplantacijos ir po jos – SOLAR-1 ir SOLAR-2

SOLAR-1 ir SOLAR-2 buvo du atviri klinikiniai tyrimai, kuriais buvo vertinamas 1 ir 4 genotipų HCV infekuotų pacientų, patyrusių kepenų transplantaciją ir (arba) sergančių dekompenzuota kepenų liga, 12 arba 24 savaites trukęs gydymas ledipasviru / sofosbuviru, derinant juos su ribavirinu. Abu tyrimai buvo identiško modelio. Pagal kepenų transplantacijos būklę ir kepenų funkcijos sutrikimo sunkumą pacientai buvo priskirti vienai iš septynių grupių (žr. 18 lentelę). Pacientai, kurių CPT balas buvo >12, į tyrimą įtraukti nebuvo. Kiekvienoje grupėje pacientai atsitiktiniu imčių būdu buvo suskirstyti santykiu 1:1, kad 12 arba 24 savaites būtų gydomi ledipasviru / sofosbuviru ir ribavirinu.

Demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos skirtingose gydymo grupėse buvo subalansuotos. 670 gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 59 metai (ribos: nuo 21 iki 81 metų); 77 % pacientų buvo vyrai; 91 % buvo baltaodžiai; vidutinis kūno masės indeksas buvo 28 kg/m<sup>2</sup> (ribos: nuo 18 iki 49 kg/m<sup>2</sup>); 94 % ir 6 % pacientų atitinkamai sirgo 1 ir 4 genotipų HCV infekcija; 78 % pacientų ankstesnis HCV gydymas buvo neveiksmingas. Atrankos metu 64 % ir 36 % pacientų, sirgusių dekompenzuota ciroze (laukiančių transplantacijos arba ją patyrusių), atitinkamai nustatytos CPT B ir C klasės, 24 % pacientų pradinis kepenų ligos galutinės stadijos įvertinimo modelio (angl. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) balas buvo didesnis negu 15.

### 18 lentelė. Bendras atsako dažnis (SVA12) SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimų metu

	LDV/SOF+RBV 12 savaičių (n = 307) <sup>a,b</sup>	LDV/SOF+RBV 24 savaites (n = 307) <sup>a,b</sup>
	SVA	SVA
<i>Iki transplantacijos</i>		
CPT B	87 % (45 iš 52)	92 % (46 iš 50)
CPT C	88 % (35 iš 40)	83 % (38 iš 46)
<i>Po transplantacijos</i>		
Metaviro balas F0-F3	95 % (94 iš 99)	99 % (99 iš 100)
CPT A <sup>c</sup>	98 % (55 iš 56)	96 % (51 iš 53)
CPT B <sup>c</sup>	89 % (41 iš 46)	96 % (43 iš 45)
CPT C <sup>c</sup>	57 % (4 iš 7)	78 % (7 iš 9)
FCH	100 % (7 iš 7)	100 % (4 iš 4)

a. Dvylika pacientų, kurie patyrė transplantaciją prieš arba po 12 savaičių gydymo ir kuriems per paskutinį tyrimą prieš atliekant transplantaciją nustatytas HCV RNR < LLOQ, nebuvo įtraukti į tyrimą.

b. Du pacientai, kurie nesirgo dekompenzuota ciroze ir kuriems nebuvo atlikta kepenų transplantacija, nebuvo įtraukti į tyrimą, nes neatitiko įtraukimo į bet kurią grupę reikalavimų.

c. CPT = *Child-Pugh-Turcotte*. FCH = fibrozinis cholestazinis hepatitas. CPT A = CPT 5-6 balai (kompensuoti), CPT B = CPT 7-9 balai (dekompensuoti), CPT C = CPT 10-12 balai (dekompensuoti).

Keturiasdešimt pacientų, kuriems nustatytas 4 genotipo LHC, buvo įtraukti į SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimus; pacientams po transplantacijos, nesirgusiems dekompenzuota kepenų ciroze, gydytiems 12 arba 24 savaites, SVA12 atitinkamai buvo 92 % (11 iš 12) arba 100 % (10 iš 10), o pacientams, sirgusiems dekompenzuota kepenų ciroze (prieš kepenų transplantaciją ir po jos), – atitinkamai 60 % (6 iš 10) ir 75 % (6 iš 8). Iš 7 pacientų, kuriems nepavyko pasiekti SVA12, 3 atkrito, visi sirgo dekompenzuota kepenų ciroze ir buvo 12 savaičių gydyti ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu.

MELD ir CPT balų pasikeitimai nuo pradinio lygio iki 12 savaitės po gydymo buvo analizuojami visiems pacientams, sirgusiems dekompenzuota kepenų ciroze (prieš transplantaciją ir po jos), kuriems

buvo pasiektas SVA12 ir pagal kurių duomenis (n = 123) galima įvertinti SVA12 poveikį kepenų funkcijai.

*MELD balų pokytis:* pacientams, kuriems pasiektas SVA12 po 12 savaičių gydymo ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu, 57 % (70 iš 123) būklė pagerėjo, o 19 % (23 iš 123) MELD balas nepasikeitė nuo gydymo pradžios iki 12 savaičių po gydymo; iš 32 pacientų, kurių MELD balas buvo  $\geq 15$  gydymo pradžioje, 59 % (19 iš 32) MELD balas tapo  $< 15$  praėjus 12 gydymo savaičių. Nustatytų MELD balų pagerėjimą daugiausiai sąlygojo bendro bilirubino kiekio pagerėjimas.

*CPT balų ir klasės pokytis:* pacientams, kuriems pasiektas SVA12 po 12 savaičių gydymo ledipasviru / sofosbuviru su ribavirinu, 60 % (74 iš 123) būklė pagerėjo, o 34 % (42 iš 123) CPT balai nepasikeitė nuo gydymo pradžios iki praėjus 12 gydymo savaičių; iš 32 pacientų, kuriems gydymo pradžioje buvo CPT C cirozė, 53 % (17 iš 32) buvo nustatyta CPT B cirozė praėjus 12 gydymo savaičių; iš 88 pacientų, kuriems gydymo pradžioje buvo CPT B cirozė, 25 % (22 iš 88) buvo nustatyta CPT A cirozė praėjus 12 gydymo savaičių. CPT balų pagerėjimą daugiausiai sąlygojo bendro bilirubino ir albumino kiekio pagerėjimas.

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

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

2, 4, 5 ir 6 genotipo infekcija sergančių pacientų gydymą sudarė ledipasviras ir (arba) sofosbuviras be ribavirino, taikomas 12 savaičių (19 lentelė). 3 genotipo infekcija sergantiems pacientams ledipasviras ir (arba) sofosbuviras buvo skiriamas su ribavirinu arba be jo taip pat 12 savaičių (20 lentelė).

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

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

a. AG: anksčiau gydytų pacientų skaičius.

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

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

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

	LDV/SOF+RBV 12 savaičių		LDV/SOF 12 savaičių	
	SVA	Atkrytis <sup>a</sup>	SVA	Atkrytis <sup>a</sup>
Pacientai, nesergantys kepenų ciroze	89 % (25 iš 28)	7 % (2 iš 27)	NT	NT
Pacientai, sergantys kepenų ciroze	73 % (16 iš 22)	27 % (6 iš 22)	NT	NT

NT: netirta.

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

#### *Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi*

Tyrimas 0154 buvo atviras klinikinis tyrimas, kurį atliekant buvo vertinamas 12 savaičių trukmės gydymo ledipasviru / sofosbuviru saugumas ir veiksmingumas 18 pacientų, infekuotų 1 genotipo HCV, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas, bet dializės nereikėjo. Per pradinį įvertinimą dviem pacientams buvo cirozė, o vidutinis aGFG buvo 24,9 ml/min (intervalas 9,0–39,6). SVA12 pasiekė 18/18 pacientų.

Tyrimas 4063 buvo atviras trijų grupių klinikinis tyrimas, kuriuo buvo vertinamas 8, 12 ir 24 savaičių trukmės gydymas ledipasviru / sofosbuviru, taikytas iš viso 95 pacientams, infekuotiems 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) arba 6 (2 %) genotipo LHC ir sergantiems PSIL, kai reikia dializės: 45 anksčiau negydyti 1 genotipo HCV infekuoti pacientai, kuriems nėra cirozės, vartojo ledipasvirą / sofosbuvirą 8 savaites; 31 anksčiau gydytas 1 genotipo HCV infekuotas pacientas ir anksčiau negydyti arba anksčiau gydyti 2, 5 ir 6 genotipo virusu infekuoti pacientai, kuriems nėra cirozės, vartojo ledipasvirą / sofosbuvirą 12 savaičių; o 19 pacientų, infekuotų 1, 2 ir 4 genotipo HCV, kuriems nustatyta kompensuota cirozė, vartojo ledipasvirą / sofosbuvirą 24 savaites. Pradinio vertinimo metu iš visų 95 pacientų 20 % nustatyta cirozė, 22 % buvo gydyti anksčiau, 21 % buvo persodintas inkstas, 92 % buvo atliekama hemodializė, o 8 % – peritoninė dializė; vidutinė dializės taikymo trukmė siekė 11,5 metų (intervalas: nuo 0,2 iki 43,0 metų). SVA dažniai 8, 12 ir 24 savaičių gydymo ledipasviru / sofosbuviru grupėse atitinkamai siekė 93 % (42/45), 100 % (31/31) ir 79 % (15/19). Nė vienas iš 7 pacientų, nepasiekusių SVA12, nepatyrė virusologinio gydymo neveiksmingumo arba atkryčio.

#### *Vaikų populiacija*

Ledipasviru / sofosbuviru veiksmingumas, gydant HCV infekuotus 3 metų ir vyresnius pacientus, buvo vertinamas 2 fazės atviro klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 226 pacientai: 221 pacientas sirgo 1 genotipo, 2 pacientai – 3 genotipo ir 3 pacientai – 4 genotipo LHC (tyrimas 1116) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

#### *Pacientai nuo 12 iki < 18 metų*

Ledipasviru / sofosbuviru buvo vertinamas 100 pacientų, kurių amžius buvo nuo 12 iki < 18 metų ir kurie sirgo 1 genotipo HCV infekcija. Iš viso 80 pacientų (n = 80) anksčiau nebuvo gydyti ir 20 pacientų (n = 20) anksčiau buvo gydyti. Visiems pacientams 12 savaičių buvo skiriamas gydymas ledipasviru / sofosbuviru.

Anksčiau gydytų ir anksčiau negydytų pacientų demografinės ir pradinės charakteristikos buvo panašios. Amžiaus vidurkis buvo 15 metų (ribos: nuo 12 iki 17 metų); 63 % pacientų buvo moterys; 91 % pacientų buvo baltaodžiai, 7 % – juodaodžiai ir 2 % – azijiečiai; 13 % buvo ispanų / lotynų amerikiečių kilmės; vidutinis kūno svoris buvo 61,3 kg (ribos: nuo 33,0 iki 126,0 kg); 55 % pradinė HCV RNR koncentracija buvo 800 000 TV/ml arba didesnė; 81 % nustatyta 1a genotipo HCV infekcija ir buvo žinoma, kad 1 pacientas, kuris anksčiau nebuvo gydytas, serga ciroze. Dauguma pacientų (84 %) buvo infekuoti vertikaliu infekcijos perdavimo būdu.

SVA12 bendrasis atsakas buvo 98 % (98 % [78/80] anksčiau negydytiems pacientams ir 100 % [20/20] anksčiau gydytiems pacientams). SVA12 nebuvo pasiektas iš viso 2 pacientams iš 100 pacientų (2 %) (dėl nutrūkusio stebėjimo), abu šie pacientai anksčiau nebuvo gydyti. Virusologinio neveiksmingumo nenustatyta nė vienam pacientui.

#### *Pacientai nuo 6 iki < 12 metų*

Ledipasviras / sofosbuviras buvo vertinamas 92 pacientams, kurių amžius buvo nuo 6 iki < 12 metų ir kurie sirgo 1, 3 arba 4 genotipo HCV infekcija. Iš viso 72 pacientai (78 %) anksčiau nebuvo gydyti ir 20 pacientų (22 %) anksčiau buvo gydyti. Aštuoniasdešimt devyni pacientai (87 pacientai, sergantys 1 genotipo HCV infekcija, ir 2 pacientai, sergantys 4 genotipo HCV infekcija) buvo gydomi ledipasviru / sofosbuviru 12 savaitių, 1 anksčiau gydytas pacientas, sergantis 1 genotipo HCV infekcija ir ciroze, buvo gydomas ledipasviru / sofosbuviru 24 savaites ir 2 anksčiau gydyti pacientai, sergantys 3 genotipo HCV infekcija, buvo gydomi ledipasviru / sofosbuviru ir ribavirinu 24 savaites.

Amžiaus vidurkis buvo 9 metai (ribos: nuo 6 iki 11 metų); 59 % pacientų buvo vyrai; 79 % pacientų buvo baltaodžiai, 8 % – juodaodžiai ir 5 % – azijiečiai; 10 % buvo ispanų / lotynų amerikiečių kilmės; vidutinis kūno svoris buvo 32,8 kg (ribos: nuo 17,5 iki 76,4 kg); 59 % pradinė HCV RNR koncentracija buvo 800 000 TV/ml arba didesnė; 84 % nustatyta 1a genotipo HCV infekcija ir buvo žinoma, kad 2 pacientai (1 anksčiau negydytas ir 1 anksčiau gydytas) serga ciroze. Dauguma pacientų (97 %) buvo infekuoti vertikaliu infekcijos perdavimo būdu.

Bendras SVI dažnis buvo 99 % (ledipasviru / sofosbuviru 12 savaitių gydytų pacientų – 99 % [88 iš 89], ledipasviru / sofosbuviru 24 savaites gydytų pacientų – 100 % [1 iš 1] ir ledipasviru / sofosbuviru su ribavirinu 24 savaites gydytų pacientų – 100 % [2 iš 2]). Vienam anksčiau negydytam pacientui, kuris sirgo 1 genotipo HCV infekcija ir ciroze ir 12 savaitių buvo gydomas Harvoni, nepavyko pasiekti SVI12 ir pasireiškė atkrytis.

#### *Pacientai nuo 3 iki < 6 metų*

Ledipasviras / sofosbuviras buvo vertinamas 34 pacientams, kurių amžius buvo nuo 3 iki < 6 metų ir kurie sirgo 1 genotipo (n = 33) arba 4 genotipo (n = 1) HCV infekcija. Visi pacientai buvo anksčiau negydyti ir jiems 12 savaitių buvo skiriamas gydymas ledipasviru / sofosbuviru. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 5 metai (ribos: nuo 3 iki 5 metų); 71 % pacientų buvo moterys; 79 % pacientų buvo baltaodžiai, 3 % – juodaodžiai ir 6 % – azijiečiai; 18 % buvo ispanų / lotynų amerikiečių kilmės; vidutinis kūno svoris buvo 19,2 kg (ribos: nuo 10,7 iki 33,6 kg); 56 % pradinė HCV RNR koncentracija buvo 800 000 TV/ml arba didesnė; 82 % nustatyta 1a genotipo HCV infekcija; nebuvo žinoma, kad bent vienas pacientas sirgtų ciroze. Visi pacientai (100 %) buvo infekuoti vertikaliu infekcijos perdavimo būdu.

Bendras SVI dažnis buvo 97 % (97 % [32 iš 33] 1 genotipo HCV infekcija sergantiems pacientams ir 100 % [1 iš 1] 4 genotipo HCV infekcija sergantiems pacientams). Vienam pacientui, kuris nutraukė tyrimo gydymą anksčiau laiko (po penkių dienų) dėl nemalonaus vaistinio preparato skonio, nebuvo pasiektas SVI.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

HCV infekuotiems pacientams išgėrus ledipasviru / sofosbuviru, ledipasviru didžiausia vidutinė koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus 4,0 valandoms po vartojimo. Sofosbuviras buvo greitai absorbuojamas ir jo didžiausia vidutinė koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus ~ 1 valandai po vartojimo. Didžiausia vidutinė GS-331007 koncentracija plazmoje buvo pastebėta praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, HCV infekuotiems pacientams ledipasviru (n = 2 113), sofosbuviru (n = 1 542) ir GS-331007 (n = 2 113) geometrinis vidurkis AUC<sub>0-24</sub> esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 7 290, 1 320 ir 12 000 ng•h/ml. Ledipasviru, sofosbuviru ir GS-331007 C<sub>max</sub> esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 323, 618 ir 707 ng/ml. Sveikų suaugusių tiriamųjų ir pacientų, infekuotų HCV infekcija, sofosbuviru ir GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> bei C<sub>max</sub> buvo panašios. Ledipasviru AUC<sub>0-24</sub> ir C<sub>max</sub> buvo atitinkamai 24 % mažesnė ir 32 % mažesnė HCV infekuotiems pacientams, palyginti su sveikais tiriamaisiais (n = 191). Vartojant 3-100 mg dozes, ledipasviru AUC priklauso nuo dozės. Sofosbuviru ir GS-331007 AUC yra beveik proporcingos dozei, vartojant nuo 200 mg iki 400 mg dozes.

### *Maisto poveikis*

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

### Pasiskirstymas

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

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

### Biotransformacija

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

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

### Eliminacija

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetika specialiose populiacijose

*Rasė ir lytis*

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

*Senyvi žmonės*

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

*Inkstų veiklos sutrikimas*

21 lentelėje pateikiama įvairių laipsnių inkstų veiklos sutrikimo (IVS) poveikio Harvoni komponentų ekspozicijai, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla normali, santrauka, aprašyta tekste toliau.

**21 lentelė. Įvairių laipsnių inkstų veiklos sutrikimo poveikis sofosbuviro, GS-331007 ir ledipasviro ekspozicijai (pagal AUC), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla normali**

	HCV atžvilgiu neigiami tiriamieji					HCV infekuoti tiriamieji	
	Lengvas IVS (aGFG $\geq 50$ , bet $< 80$ ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	Vidutinis IVS (aGFG $\geq 30$ , bet $< 50$ ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	Sunkus IVS (aGFG $< 30$ ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	PSIL, kai reikia dializės		Sunkus IVS (aGFG $< 30$ ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	PSIL, kai reikia dializės
				Vartojant 1 val. prieš dializę	Vartojant 1 val. po dializės		
Sofosbuviras	1,6 karto ↑	2,1 karto ↑	2,7 karto ↑	1,3 karto ↑	1,6 karto ↑	~2 kartus ↑	1,9 karto ↑
GS-331007	1,6 karto ↑	1,9 karto ↑	5,5 karto ↑	$\geq 10$ kartų ↑	$\geq 20$ kartų ↑	~6 kartus ↑	23 kartus ↑
Ledipasviras	–	–	↔	–	–	–	1,6 karto ↑

↔ rodo, kad kliniškai reikšmingo ledipasviro ekspozicijos pokyčio nenustatyta.

Pavartojus vienkartinę 90 mg ledipasviro dozę, ledipasviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas sunkus (aGFG  $< 30$  ml/min. pagal Cockcroft-Gault, mediana [ribos] CrCl 22 [17-29] ml/min.) inkstų veiklos sutrikimas.

Pavartojus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas lengvas (aGFG  $\geq 50$  ir  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vidutinio sunkumo (aGFG  $\geq 30$  ir  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) arba sunkus (aGFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) inkstų veiklos sutrikimas, ir pacientams, sergantiems PSIL, kuriems reikalinga

hemodializė, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali ( $aGFR > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Hemodializės būdu veiksmingai pašalinamas GS-331007, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 53 %. Išgėrus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, 4 valandų hemodializės seanso metu buvo pašalinta 18 % pavartotos sofosbuviro dozės.

12 savaičių ledipasviro / sofosbuviro gydytų HCV infekuotų suaugusių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas ( $n = 18$ ), organizme ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika atitiko HCV neigiamų pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas, organizme stebėtą farmakokinetiką.

Ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika tirta HCV infekuotiems pacientams, sergantiems PSIL, kai reikia dializės, ir gydytiems ledipasviro / sofosbuviro ( $n = 94$ ) 8, 12 arba 24 savaites; jų duomenys buvo palyginti su pacientų, kurių inkstų veikla nesutrikusi ir kurie dalyvavo ledipasviro / sofosbuviro 2/3 fazių tyrimuose, duomenimis.

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Pavartojus vienkartinę 90 mg ledipasviro dozę, ledipasviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas sunkus (C klasė pagal CPT skalę) kepenų veiklos sutrikimas. Ledipasviro ekspozicija plazmoje ( $AUC_{inf}$ ) pacientams, kurių kepenų funkcija yra normali, ir kontroliniams pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas, buvo panaši. HCV infekuotų suaugusių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kepenų cirozė (įskaitant dekompensuotą cirozė) kliniškai reikšmingo poveikio ledipasviro ekspozicijai neturi.

Sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama, 7 dienas vartojus 400 mg sofosbuviro HCV infekuotiems suaugusiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkus (B ir C klasė pagal CPT skalę). Sofosbuviro  $AUC_{0-24}$  buvo 126 % ir 143 % didesnės sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų veiklos sutrikimu, o GS-331007  $AUC_{0-24}$  atitinkamai buvo 18 % ir 9 % didesnės, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė (įskaitant dekompensuotą cirozė) kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijai neturi.

#### *Kūno svoris*

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

#### *Vaikų populiacija*

Skiriant ledipasviro / sofosbuviro 2 ir 3 fazių tyrimų metu, ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijos 3 metų ir vyresniems vaikams buvo panašios į ekspozicijas suaugusiesiems. Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio (angl. *geometric least-squares mean*, GLSM) 90 % pasikliautinis intervalas [PI] visiems dominantiems farmakokinetikos parametrams neviršijo iš anksto nustatytų panašumo ribų, kurios buvo mažiau nei 2 kartai (nuo 50 % iki 200 %), išskyrus ledipasviro  $C_{tau}$  2 metų ir vyresniems vaikams, kuri buvo 84 % didesnė (90 % PI: nuo 168 % iki 203 %) ir nebuvo laikoma kliniškai reikšminga.

Ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika vaikams iki 3 metų neištirta (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Ledipasviras

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

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

26 savaičių trukmės kancerogeniškumo tyrimo su *rasH2* transgeninėmis pelėmis ir 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu, ekspozicijai pelėms iki 26 kartų, o ekspozicijai žiurkėms iki 8 kartų viršijant ekspoziciją žmogui, ledipasviras nebuvo kancerogeniškas.

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

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

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

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

#### Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad ledipasviras aplinkoje gali būti labai patvarus didelės bioakumuliacijos (vPvB) (žr. 6.6 skyrių).

#### Sofosbuviras

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu žiurkėms ir šunims duodamos didelės diastereomerinio mišinio (santykiu 1:1) dozės sukėlė nepageidaujamą poveikį kepenims (šunims) ir širdžiai (žiurkėms) bei skrandžio ir žarnyno reakcijas (šunims). Grauzikų tyrimų metu sofosbuviro ekspozicijos nenustatyta, tikriausiai dėl didelio esterazės aktyvumo. Tačiau pagrindinio metabolito GS-331007 ekspozicija duodant dozes, kurios sukelia nepageidaujamą poveikį, 16 kartų (žiurkėms) ir 71 kartą (šunims) viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro. Lėtinio toksiškumo tyrimų metu, ekspozicijai 5 kartus (žiurkėms) ir 16 kartų (šunims) viršijant klinikinę ekspoziciją, poveikio kepenims ar širdžiai nenustatyta. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimų metu, ekspozicijai 17 kartų (pelėms) ir 9 kartus (žiurkėms) viršijant klinikinę ekspoziciją, poveikio kepenims ar širdžiai nenustatyta.

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

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

Sofosbuviras nesukėlė jokio poveikio žiurkių embriono-vaisiaus gyvybingumui arba vaisingumui ir poveikio vystymuisi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu teratogeninio poveikio nepastebėta. Sofosbuviro nepageidaujamo poveikio žiurkių elgsenai, reprodukcijai ar palikuonių vystymuisi nenustatyta. Tyrimų su triušiais metu sofosbuviro ekspozicija 6 kartus viršijo numatomą klinikinę



ekspoziciją. Tyrimų su žiurkėmis metu sofosbuviro ekspozicijos nustatyti nepavyko, bet ekspozicijos ribos remiantis pagrindiniu žmogaus metabolitu maždaug 5 kartus viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro.

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Kopovidonas  
Laktozė monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas  
Makrogolis  
Talkas  
Saulėlydžio geltonasis FCF (E110) (tik Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtose tabletėse)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

6 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

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

Tiekiamos šių dydžių pakuotės:

- išorinės kartono dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis,
- ir tik 90 mg/400 mg tabletėmis: išorinės kartono dėžutės, kuriose yra 84 (3 buteliukai po 28) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. lapkričio 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugpjūčio 1 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Harvoni 33,75 mg/150 mg dengtos granulės paketėlyje  
Harvoni 45 mg/200 mg dengtos granulės paketėlyje

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Harvoni 33,75 mg/150 mg dengtos granulės paketėlyje

Kiekviename paketėlyje yra 33,75 mg ledipasviro ir 150 mg sofosbuviro.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 220 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Harvoni 45 mg/200 mg dengtos granulės paketėlyje

Kiekviename paketėlyje yra 45 mg ledipasviro ir 200 mg sofosbuviro.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 295 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Dengtos granulės paketėlyje.

Oranžinės, dengtos granulės paketėlyje.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Harvoni skirtas suaugusiųjų ir 3 metų bei vyresnių vaikų lėtiniam hepatitui C (LHC) gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

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

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

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

Dozavimas

Rekomenduojama Harvoni dozė 3 metų ir vyresniems vaikams yra apskaičiuojama pagal kūno svorį (kaip nurodyta 2 lentelėje), ją galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

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

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

a Harvoni dozavimo pagal svorį rekomendacijas 3 metų ir vyresniems vaikams žr. 2 lentelėje.

b Suaugusieji: ribavirinas, dozuojamas pagal kūno svorį (< 75 kg = 1 000 mg, o ≥ 75 kg = 1 200 mg), padalijamas į dvi dozes ir geriamas su maistu.

c Vaikai: ribavirino dozavimo rekomendacijas žr. toliau pateiktoje 4 lentelėje.

d Dekompensuota ciroze sergantiems suaugusiems pacientams ribavirino dozavimo rekomendacijas žr. toliau pateiktoje 3 lentelėje.

**2 lentelė. Harvoni geriamųjų granulių dozavimas 3 metų ir vyresniems vaikams\***

<b>Kūno svoris (kg)</b>	<b>Geriamųjų granulių paketėlyje dozavimas</b>	<b>Ledipasviro / sofosbuviro paros dozė</b>
≥ 35	du 45 mg/200 mg granulių paketėliai kartą per parą	90 mg/400 mg/parą
nuo 17 iki < 35	vienas 45 mg/200 mg granulių paketėlis kartą per parą	45 mg/200 mg/parą
< 17	vienas 33,75 mg/150 mg granulių paketėlis kartą per parą	33,75 mg/150 mg/parą

\* Harvoni taip pat tiekiamas 45 mg/200 mg ir 90 mg/400 mg plėvele dengtomis tabletėmis (žr. 5.1 skyrių). Daugiau informacijos rasite Harvoni plėvele dengtų tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

**3 lentelė. Ribavirino, vartojamo su Harvoni, dozavimo nurodymai suaugusiems pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų ciroze**

Pacientas	Ribavirino dozė*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) B klasės cirozė, laukiant transplantacijos	1 000 mg per parą pacientams, kurių svoris < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, kurių svoris ≥ 75 kg
CPT C klasės cirozė, laukiant transplantacijos	Pradinė dozė yra 600 mg; jeigu ji gerai toleruojama, galima didinti iki maksimalios 1 000/1 200 mg dozės (1 000 mg pacientams, kurių svoris < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, kurių svoris ≥ 75 kg). Jei pradinė dozė toleruojama blogai, dozę reikia sumažinti pagal klinikinius nurodymus, remiantis hemoglobino koncentracija
CPT B ar C klasės cirozė po transplantacijos	

\* Jei dėl netoleravimo negalima pasiekti labiau normalizuotos ribavirino dozės (pagal kūno svorį arba inkstų funkciją), atkryčio rizikai sumažinti reikia įvertinti būtinybę 24 savaites skirti Harvoni ir ribavirino derinį.

Kai suaugusieji kartu su Harvoni vartoja ribavirino, taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką.

3 metų ir vyresniems vaikams rekomenduojama taikyti toliau nurodytą ribavirino dozavimą, ribavirino paros dozę padalijus į dvi dozes ir vartojant su maistu.

**4 lentelė. Ribavirino, vartojamo su Harvoni, dozavimo nurodymai 3 metų ir vyresniems vaikams**

Kūno svoris, kg	Ribavirino dozė*
< 47	15 mg/kg/parą
47–49	600 mg/parą
50–65	800 mg/parą
66–74	1 000 mg/parą
≥ 75	1 200 mg/parą

\* Ribavirino paros dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį ir geriama su maistu, padalijus į dvi dozes.

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

Jeigu Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu ir pacientui pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, galimai susijusi su ribavirinu, reikia koreguoti ribavirino dozę arba nutraukti gydymą (jei taikytina), kol nepageidaujama reakcija išnyks arba susilpnės. 5 lentelėje pateikiamos rekomendacijos dėl dozės koregavimo ir nutraukimo atsižvelgiant į paciento hemoglobino koncentraciją ir širdies būklę.

**5 lentelė. Ribavirino dozės koregavimo rekomendacijos suaugusiems, kai jis vartojamas kartu su Harvoni**

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

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

*Jaunesnių kaip 3 metų vaikų populiacija*

Harvoni saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 3 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

#### *Praleista dozė*

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

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

#### *Senyvi žmonės*

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

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, Harvoni dozės koreguoti nereikia.

Nepakanka duomenų apie saugumą pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra sunkus (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL), kai reikalinga dializė. Harvoni galima skirti tokiems pacientams nekoreguojant dozės, jeigu nėra kitų tinkamo gydymo variantų (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrių).

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

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

#### Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną.

Harvoni galima vartoti su maistu arba be jo.

Norint, kad būtų lengviau nuryti Harvoni geriamąsias granules, jas galima vartoti su maistu arba vandeniu, kaip paaiškinta toliau. Priešingu atveju Harvoni galima nuryti be maisto ar vandens.

#### *Harvoni granulių vartojimas su maistu, kad jas būtų lengviau nuryti*

Norint granules vartoti su maistu, kad jas būtų lengviau nuryti, pacientams reikia pasakyti, kad jie paruoštų vieną ar daugiau šaukštų nerūgštaus, minkšto ne aukštesnės kaip kambario temperatūros maisto ir išbertų ant jo granules. Pacientams reikia pasakyti, kad Harvoni granules jie atsargiai sumaišytų su maistu ir visą gautą turinį ne vėliau kaip po 30 minučių nurytų nekramtydami, kad nepajustų kartaus skonio. Nerūgštaus maisto pavyzdžiai gali būti šokolado sirupas, bulvių košė ir ledai.

#### *Harvoni granulių vartojimas su vandeniu, kad jas būtų lengviau nuryti*

Norint granules vartoti su vandeniu, pacientams reikia pasakyti, kad jas galima tiesiog supilti į burną ir nuryti užgeriant vandeniu.

#### *Harvoni granulių vartojimas be maisto ir vandens*

Norint granules vartoti be maisto ir vandens, pacientams reikia pasakyti, kad jas galima tiesiog supilti į burną ir nuryti. Pacientams reikia pasakyti, kad visą granulių turinį nurytų nekramtydami (žr. 5.2 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

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

Vartojimas kartu su rozuvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

#### Naudojimas su stipriais P-gp induktoriais

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

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

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

#### Genotipui būdingas aktyvumas

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

Klinikinių duomenų apie Harvoni vartojimą suaugusiesiems, infekuotiems 3 genotipo HCV infekcija, nepakanka (žr. 5.1 skyrių). Santykinis 12 savaičių gydymo režimo, į kurį įėjo ledipasviras / sofosbuviras + ribavirinas, lyginant su 24 savaičių gydymo sofosbuviru + ribavirinu režimu, veiksmingumas neištirtas. Visiems anksčiau gydytiems pacientams, kuriems nustatytas 3 genotipas, ir anksčiau negydytiems pacientams, kuriems nustatytas 3 genotipas, sergantiems kepenų ciroze (žr. 4.2 skyrių), rekomenduojamas konservatyvus 24 savaičių gydymas. Pacientams, kuriems yra 3 genotipo infekcija, Harvoni vartojimą (visada derinant su ribavirinu) reikia svarstyti tik tais atvejais, kai tikėtina didelė klinikinio ligos progresavimo rizika ir nėra kitų gydymo galimybių.

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

#### Sunki bradikardija ir širdies blokada

Gyvybei pavojingų sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta, kai gydoma sofosbuviru tuo pat metu vartojant amjodaroną. Bradikardija paprastai pasireiškė po kelių valandų arba parų, tačiau būta ir atvejų, kai simptomai ėmė reikštis po ilgesnio laiko, dažniausiai praėjus iki 2 savaičių nuo HCV gydymo pradžios.

Amjodaroną galima skirti tik tiems Harvoni vartojantiems pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima taikyti kito galimo antiaritminio gydymo.

Jeigu laikomasi nuomonės, kad tuo pat metu vartoti amjodaroną būtina, pirmąsias 48 valandas nuo skyrimo kartu pradžios rekomenduojama stebėti paciento širdies veiklą ligoninėje, o paskui mažiausiai pirmąsias 2 gydymo savaites paciento širdies ritmą reikia kasdien stebėti ambulatoriškai arba pacientas turi jį stebėti pats.

Dėl ilgo amjodaroną pusinės eliminacijos laiko reikia stebėti širdies veiklą, kaip nurodyta pirmiau, ir tiems pacientams, kurie amjodaroną nustojo vartoti per pastaruosius kelis mėnesius ir pradeda vartoti Harvoni.

Visus pacientus, kurie kartu vartoja arba neseniai vartojo amjodaroną, reikia įspėti dėl bradikardijos ir širdies blokados simptomų ir informuoti, kad, pasireiškus šiems simptomams, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

### Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus gydymą HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu, diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptominė hipoglikemija. Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį gydymą tiesiogiai virusą veikiančiu vaistiniu preparatu pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistiniais preparatais. Pradėjus gydymą tiesiogiai virusą veikiančiu vaistiniu preparatu, apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

### HCV / HBV (hepatito B viruso) koinfekcija

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

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

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

### Inkstų veiklos sutrikimas

Skyrimo pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų veiklos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir PSIL, kai reikia hemodializės, saugumo duomenų nepakanka. Harvoni galima skirti tokiems pacientams nekoreguojant dozės, jeigu nėra kitų tinkamo gydymo variantų (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius). Kai Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu, apie vartojimą pacientams, kurių kreatinino klirensas (CrCl) < 50 ml/min., taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santraukoje (žr. 5.2 skyrių).

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

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

### Vartojimas su vidutinio stiprumo P-gp induktoriais

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



### Vartojimas su tam tikrais antiretrovirusiniais preparatais nuo ŽIV

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

### Vartojimas su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais

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

### Vaikų populiacija

Harvoni nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 3 metų vaikams, nes saugumas ir veiksmingumas šioje populiacijoje neištirti.

### Pagalbinės medžiagos

Harvoni sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

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

### Galimas Harvoni poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Ledipasviras yra vaistų transporterio (P-gp) ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (AKVB) inhibitorius *in vitro* ir gali didinti kartu vartojamų šių transporterių substratų absorbciją žarnyne.

### Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis Harvoni

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

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-gp induktoriai (karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas, rifabutinas ir jonažolė), gali reikšmingai sumažinti ledipasviro ir sofosbuviro koncentracijas plazmoje ir tokiu būdu susilpninti ledipasviro / sofosbuviro terapinį poveikį, todėl jų negalima vartoti kartu su Harvoni (žr. 4.3 skyrių). Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp induktoriai žarnyne (pvz., okskarbazepinas), gali sumažinti ledipasviro ir sofosbuviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Harvoni terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Harvoni (žr. 4.4 skyrių). Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp ir (arba) AKVB, gali padidinti ledipasviro ir sofosbuviro koncentracijas

plazmoje, nedidinant GS-331007 koncentracijos plazmoje; Harvoni galima kartu vartoti su P-gp ir (arba) AKVB inhibitoriais. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų sąveika su ledipasviru / sofosbuviru, sąlygojama CYP450 fermentų arba UGT1A1 fermentų, nėra tikėtina.

#### Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

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

#### TVVVP gydymo poveikis kepenų metabolizuojamiems vaistiniams preparatams

Taikant gydymą tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais (TVVVP), vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja kepenys (pvz., imunitetą slopinančių medžiagų, kaip antai kalcineurino inhibitorių), farmakokinetines savybes gali paveikti kepenų funkcijos pokyčiai, susiję su HCV viruso klirensu.

#### Harvoni ir kitų vaistinių preparatų sąveika

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

#### **6 lentelė. Harvoni ir kitų vaistinių preparatų sąveika**

<b>Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį</b>	<b>Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)</b>	<b>Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija</b>
<b><i>SKRANDŽIO SULČIŲ RŪGŠTINGUMĄ NEUTRALIZUOJANTYS PREPARATAI</i></b>		
		Ledipasviro tirpumas mažėja didėjant pH. Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, didinantys skrandžio pH, mažins ledipasviro koncentraciją.
<i>Antacidai</i>		
pvz., aliuminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (padidėjęs skrandžio pH)	Rekomenduojama tarp antacidų ir Harvoni vartojimo daryti 4 valandų pertrauką.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
<i>H<sub>2</sub> receptorių antagonistai</i>		
<p>Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė)<sup>c</sup>/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidinas, vartojamas vienu metu su Harvoni<sup>d</sup></p> <p>Cimetidinas<sup>c</sup> Nizatidinas<sup>e</sup> Ranitidinas<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasviras ↓ C<sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)</p> <p>Sofosbuviras ↑ C<sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)</p> <p>(padidėjęs skrandžio pH)</p>	<p>H<sub>2</sub> receptorių antagonistus galima vartoti vienu metu su Harvoni arba atskirai dozėmis, kurios neviršija panašių į famotidino 40 mg du kartus per parą dozių.</p>
<p>Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė)<sup>c</sup>/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidinas, vartojamas likus 12 valandų iki Harvoni<sup>d</sup> vartojimo</p>	<p>Ledipasviras ↓ C<sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(padidėjęs skrandžio pH)</p>	
<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>		
<p>Omeprazolas (20 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė)<sup>c</sup>/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazolas, vartojamas vienu metu su Harvoni</p> <p>Lansoprazolas<sup>e</sup> Rabeprazolas<sup>e</sup> Pantoprazolas<sup>e</sup> Ezomeprazolas<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasviras ↓ C<sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(padidėjęs skrandžio pH)</p>	<p>Galima vartoti protonų siurblio inhibitorių dozes, panašias į 20 mg omeprazolo, vienu metu su Harvoni. Protonų siurblio inhibitorių negalima vartoti prieš vartojant Harvoni.</p>
<b>ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
<p>Amjodaronas</p>	<p>Poveikis amjodarono, sofosbuviro ir ledipasviro koncentracijoms nežinomas.</p>	<p>Vartojant amjodarono, kai kartu taikomas režimas, į kurį įeina sofosbuviras, gali prasidėti pavojinga simptominė bradikardija. Galima vartoti tik jei nėra kitų alternatyvų. Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su Harvoni, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).</p>

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Digoksinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Digoksinas ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp slopinimas)	Vartojant Harvoni kartu su digoksinu, gali padidėti digoksino koncentracija. Vartojant kartu su Harvoni, reikia būti atsargiems ir rekomenduojama stebėti digoksino koncentraciją.
<b>ANTIKOAGULIANTAI</b>		
Dabigatrano eteksilatas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Dabigatranas ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp slopinimas)	Vartojant dabigatrano eteksilatą su Harvoni, rekomenduojama kliniškai stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo ir anemijos požymių. Pacientus, kuriems dėl padidėjusios dabigatrano ekspozicijos yra padidėjusi kraujavimo rizika, padeda nustatyti krešėjimo tyrimas.
Vitamino K antagonistai	Sąveika netirta.	Gydant visais vitamino K antagonistais rekomenduojama atidžiai stebėti TNS. To reikia dėl kepenų funkcijos pokyčių gydant Harvoni.
<b>PRIEŠTRAUKULINIAI PREPARATAI</b>		
Fenobarbitalis Fenitoinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su fenobarbitaliu ir fenitoinu (žr. 4.3 skyrių).
Karbamazepinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras  <i>Nustatyta:</i> Sofosbuviras ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (DN)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (DN)  (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su karbamazepinu (žr. 4.3 skyrių).
Okskarbazepinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp indukcija)	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su okskarbazepinu, sumažės ledipasviro ir sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
<b>ANTIMIKOBakteriniai preparatai</b>		
Rifampicinas (600 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė) <sup>d</sup>	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> Rifampicinas ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Nustatyta:</i> Ledipasviras ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su rifampicinu (žr. 4.3 skyrių).
Rifampicinas (600 mg kartą per parą)/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>d</sup>	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> Rifampicinas ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Nustatyta:</i> Sofosbuviras ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)  (P-gp indukcija)	
Rifabutinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras  <i>Nustatyta:</i> Sofosbuviras ↓ C <sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>min</sub> (DN)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C <sub>min</sub> (DN)  (P-gp indukcija)	Harvoni negalima vartoti su rifabutinu (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp indukcija)	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su rifapentinu, sumažės ledipasviro ir sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
<b>RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
<p>Midazolamas (2,5 mg vienkartinė dozė)/ ledipasviras (90 mg vienkartinė dozė)</p> <p>Ledipasviras (90 mg kartą per parą)</p>	<p><i>Nustatyta:</i></p> <p>Midazolamas ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (CYP3A slopinimas)</p> <p>Midazolamas ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (CYP3A indukcija)</p> <p><i>Numatoma:</i></p> <p>↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p>	Harvoni ar midazolamo dozės koreguoti nereikia.
<b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI</b>		
<p>Efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilio fumaratas (600 mg/200 mg/300 mg kartą per parą) / ledipasviras (90 mg kartą per parą)<sup>c</sup>/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą)<sup>c, d</sup></p>	<p>Efavirenzas ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabinas ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofoviras ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasviras ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Harvoni ar efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Emtricitabinas/ rilpivirinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/25 mg/300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabinas  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)  ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirinas  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)  ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofoviras  ↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)  ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)  ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasviras  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)  ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)  ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuviras  ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)  ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)  ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)  ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Harvoni ar emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.
Abakaviras / lamivudinas (600 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>	<p>Abakaviras  ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97)  ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudinas  ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00)  ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)  ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasviras  ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19)  ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)  ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuviras  ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35)  ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07)  ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)  ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Harvoni ar abakaviro / lamivudino dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
<b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: ŽIV PROTEAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Atazanaviras, sustiprintas ritonaviru (300 mg/100 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasviras ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Harvoni ar atazanaviro (sustiprinto ritonaviru) dozės koreguoti nereikia.</p> <p>Apie tenofoviro / emtricitabino + atazanaviro / ritonaviro vartojimą kartu žr. toliau.</p>
<p>Atazanaviras, sustiprintas ritonaviru (300 mg/ 100 mg kartą per parą) + emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą)<sup>c</sup>/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą)<sup>c, d</sup></p> <p>Vartojama vienu metu<sup>f</sup></p>	<p>Atazanaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonaviras ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabinas ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofoviras ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasviras ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuviras ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Skiriant kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, vartojamu kartu su atazanaviru / ritonaviru, Harvoni didino tenofoviro koncentraciją.</p> <p>Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas.</p> <p>Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p> <p>Taip pat padidėja atazanaviro koncentracija ir yra bilirubino koncentracijos padidėjimo/geltos rizika. Ta rizika dar padidėja, jei ribavirinas vartojamas kaip dalis HCV gydymo.</p>



Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	<p>Darunaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasviras ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Harvoni ar darunaviro (sustiprinto ritonaviru) dozės koreguoti nereikia.</p> <p>Apie tenofoviro/emtricitabino + darunaviro/ritonaviro vartojimą kartu žr. toliau.</p>
Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą)/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą)	<p>Darunaviras ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuviras ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunaviras, sustiprintas ritonaviru (800 mg/ 100 mg kartą per parą) + emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą)<sup>e</sup>/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą)<sup>c, d</sup></p> <p>Vartojama vienu metu<sup>f</sup></p>	<p>Darunaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonaviras ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabinas ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofoviras ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasviras ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuviras ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Skiriant kartu su darunaviru / ritonaviru, vartojamu kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, Harvoni didino tenofoviro koncentraciją.</p> <p>Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas.</p> <p>Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Lopinaviras, sustiprintas ritonaviru + emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Lopinaviras ↑ Ritonaviras  ↔ Emtricitabinas ↑ Tenofoviras  ↑ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Tikėtina, kad skiriant kartu su lopinaviru / ritonaviru, vartojamu kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, Harvoni didins tenofoviro koncentraciją.  Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas.  Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Tipranaviras, sustiprintas ritonaviru	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007  (P-gp indukcija)	Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su tipranaviru (sustiprintu ritonaviru), sumažės ledipasviro koncentracija, todėl susilpnės Harvoni terapinis poveikis. Vartoti kartu nerekomenduojama.
<b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: INTEGRAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Raltegraviras (400 mg du kartus per parą)/ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	Raltegraviras ↓ C <sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C <sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)  Ledipasviras ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)	Harvoni ar raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
Raltegraviras (400 mg du kartus per parą)/sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	Raltegraviras ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  Sofosbuviras ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Elvitegraviras/ kobicistatas / emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilo fumaratas (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg kartą per parą)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>c</sup> / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>c</sup>	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> ↔ Emtricitabinas ↑ Tenofoviras</p> <p><i>Nustatyta:</i> Elvitegraviras ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobicistatas ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasviras ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuviras ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Tikėtina, kad Harvoni vartojant kartu su elvitegraviru/ kobicistatu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksilo fumaratu padidės tenofoviro koncentracija.</p> <p>Tenofoviro dizoproksilo fumarato saugumas vartojant Harvoni ir farmakokinetiką stiprinantį preparatą (pvz., ritonavirą arba kobicistatą) neištirtas.</p> <p>Jei nėra kitų alternatyvų, šį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai stebint inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>
Dolutegraviras	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> ↔ Dolutegraviras ↔ Ledipasviras ↔ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p>	Dozės koreguoti nereikia.
<b>AUGALINIAI PAPILDAI</b>		
Jonažolė	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Numatoma:</i> ↓ Ledipasviras ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007</p> <p>(P-gp indukcija)</p>	Harvoni negalima vartoti kartu su jonažole (žr. 4.3 skyrių).
<b>HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Rozuvastatinas <sup>g</sup>	<p>↑ Rozuvastatinas</p> <p>(vaistų transporterių OATP ir AKVB slopinimas)</p>	Harvoni vartojant kartu su rozuvastatinu, gali reikšmingai padidėti rozuvastatino koncentracija (kelis kartus padidėti AUC), tai yra susiję su padidėjusia miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika. Harvoni negalima vartoti kartu su rozuvastatinu (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Pravastatinas <sup>g</sup>	↑ Pravastatinas	Harvoni vartojant kartu su pravastatinu, gali reikšmingai padidėti pravastatino koncentracija, tai yra susiję su padidėjusia miopatijos, įskaitant rabdmiolizę, rizika. Siems pacientams rekomenduojama kliniška ir biocheminė kontrolė, taip pat gali reikėti koreguoti dozę (žr. 4.4 skyrių).
Kiti statinai	<i>Numatoma:</i> ↑ Statinai	Sąveikos su kitais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais at mesti negalima. Vartojant kartu su Harvoni, reikia apsvarstyti mažesnės statinų dozės vartojimą ir būtina atidžiai stebėti nepageidaujamas reakcijas į statinus (žr. 4.4 skyrių).
<b><i>NARKOTINIAI ANALGETIKAI</i></b>		
Metadonas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Ledipasviras	Harvoni ar metadono dozės koreguoti nereikia.
Metadonas (Metadono palaikomoji terapija [nuo 30 iki 130 mg per parą])/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	R-metadonas ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadonas ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuviras ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b><i>IMUNOSUPRESANTAI</i></b>		
Ciklosporinas <sup>g</sup>	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Ledipasviras ↔ Ciklosporinas	Pradedant skirti kartu, Harvoni ar ciklosporino dozės koreguoti nereikia. Vėliau gali prireikti atidžiai stebėti ir galimai koreguoti ciklosporino dozę.
Ciklosporinas (600 mg vienkartinė dozė)/ sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>h</sup>	Ciklosporinas ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuviras ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup> vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Harvoni rekomendacija
Takrolimuzas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Ledipasviras	Pradedant skirti kartu, Harvoni ar takrolimuzo dozės koreguoti nereikia. Vėliau gali prireikti atidžiai stebėti ir galimai koreguoti takrolimuzo dozę.
Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė)/sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>h</sup>	Takrolimuzas ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuviras ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<b>GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI</b>		
Norgestimatas/ etinil-estradiolis (norgestimatas 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiolis 0,025 mg)/ ledipasviras (90 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	Norelgestrominas ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrelis ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Etinilestradiolis ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia.
Norgestimatas/ etinil-estradiolis (norgestimatas 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiolis 0,025 mg)/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>d</sup>	Norelgestrominas ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrelis ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Etinilestradiolis ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

- Kartu su vienu tiriamuoju preparatu vartojamų vaistinių preparatų arba kartu su abejais tiriamaisiais preparatais vartojamų vaistų farmakokinetinių parametų vidutinis santykis (90 % PI). Jokio poveikio = 1,00.
- Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.
- Vartojamas kaip Harvoni.
- Farmakokinetinės sąveikos nėra 70-143 % ribose.
- Tai yra vienos klasės vaistai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.
- Atskirai (su 12 valandų pertrauka) vartojant atazanavirą/ritonavirą + emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą ar darunavirą/ritonavirą + emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą ir Harvoni, rezultatai buvo panašūs.
- Šis tyrimas buvo atliekamas vartojant kitus du tiesiogiai virusą veikiančius vaistinius preparatus.
- Bioekvivalentiškumo/ekvivalentiškumo riba yra 80-125 %.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

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

### Nėštumas

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

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

Nėštumo metu Harvoni geriau nevartoti.

### Žindymas

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

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

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

### Vaisingumas

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

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

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka suaugusiesiems

Harvoni saugumo vertinimas daugiausiai pagrįstas jungtiniais 3 fazės klinikinių tyrimų be kontrolės duomenimis, gautais tiriant 1952 pacientus, vartojusius Harvoni 8, 12 arba 24 savaites (įskaitant 872 pacientus, vartojusius Harvoni kartu su ribavirinu).

Pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dalis: 0 %, < 1 % ir 1 % pacientų, vartojusių ledipasvirą / sofosbuvirą atitinkamai 8, 12 ir 24 savaites, bei < 1 %, 0 % ir 2 %

pacientų, kuriems buvo taikomas kombinuotas gydymas ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu atitinkamai 8, 12 ir 24 savaites.

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

#### Nepageidaujamų reiškinių sąrašas lentelėje

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo nustatytos vartojant Harvoni (7 lentelė). Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal organizmo organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1$  iš 10), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) arba labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos vartojant Harvoni**

<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujama reakcija į vaistą</b>
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	
Labai dažnas	galvos skausmas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	
Dažnas	bėrimas
Nežinomas	angioneurozinė edema
<i>Bendrieji sutrikimai:</i>	
Labai dažnas	nuovargis

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

Ledipasviro / sofosbuviro, vartoto su ribavirinu 12 arba 24 savaites, saugumo duomenys dekompensuota kepenų liga sergantiems suaugusiesiems ir (arba) suaugusiesiems po kepenų transplantacijos buvo vertinami dviejų atvirų tyrimų metu (SOLAR-1 ir SOLAR-2). Dekompensuota kepenų ciroze sergantiems pacientams ir (arba) pacientams po kepenų transplantacijos, vartojusiems ledipasviro / sofosbuviro su ribavirinu, naujų nepageidaujamų reakcijų į vaistą nenustatyta. Nors nepageidaujami reiškiniai, įskaitant sunkius nepageidaujamus reiškinius, šio tyrimo metu pasireiškė dažniau, palyginti su tyrimais, į kuriuos nebuvo įtraukti dekompensuota liga sergantys pacientai ir (arba) pacientai po kepenų transplantacijos, pastebėti nepageidaujami reiškiniai atitiko klinikinius reiškinius, kurie buvo tikėtini dėl pažengusios kepenų ligos ir (arba) transplantacijos arba atitiko žinomus ribavirino saugumo duomenis (žr. 5.1 skyrių, kuriame pateikiama išsamesnė informacija apie šį tyrimą).

Hemoglobino sumažėjimas iki  $< 10$  g/dl ir  $< 8,5$  g/dl gydymo metu pasireiškė atitinkamai 39 % ir 13 % pacientų, gydytų ledipasviru / sofosbuviru su ribavirinu. Gydymas ribavirinu buvo nutrauktas 15 % pacientų.

7 % kepenų transplantaciją patyrusių pacientų gydymas imunosupresiniais vaistinėmis preparatais buvo pakoreguotas.

#### Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Atvirojo tyrimo (tyrimo 0154) metu ledipasvirą / sofosbuvirą 12 savaičių vartojo 18 pacientų, kuriems nustatytas 1 genotipo LHC ir sunkus inkstų veiklos sutrikimas. Pagal šį nedidelį klinikinių saugumo duomenų rinkinį nepageidaujamų reiškinių dažnis nebuvo akivaizdžiai padidėjęs, palyginti su pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, tikėtinais rodikliais.

Harvoni saugumas buvo vertinamas 12 savaičių trukmės nekontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 95 pacientai, sergantys PSIL, kai reikia dializės (tyrimas 4063). Jo metu sofosbuviro metabolito

GS-331007 koncentracija buvo padidėjusi 20 kartų ir viršijo lygį, kuriam esant nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos ikiklinikinių tyrimų metu. Pagal šį nedidelį klinikinių saugumo duomenų rinkinį nepageidujamų reiškinių ir mirties atvejų dažnis nebuvo akivaizdžiai padidėjęs, palyginti su PSIL sergančių pacientų tikėtinais rodikliais.

### Vaikų populiacija

Harvoni saugumas ir veiksmingumas 3 metų ir vyresniems vaikams yra pagrįsti duomenimis, gautais atlikus 2 fazės atvirą klinikinį tyrimą (tyrimą 1116), kuriame dalyvavo 226 pacientai, kurie 12 arba 24 savaites buvo gydomi ledipasviru / sofosbuviru arba 24 savaites – ledipasviru / sofosbuviru kartu su ribavirinu. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko reakcijas, nustatytas suaugusiesiems ledipasviro / sofosbuviro klinikinių tyrimų metu (žr. 7 lentelę).

### Atrinktų nepageidujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Širdies ritmo sutrikimai*

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta Harvoni vartojant su amjodaronu ir (arba) kitais širdies ritmą lėtinančiais vaistais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

#### *Odos pažeidimai*

Dažnis nežinomas: Stivenso–Džonsono sindromas

### Pranešimas apie įtariamas nepageidujamas reakcijas

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

## **4.9 Perdozavimas**

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

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

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas – J05AP51

#### Veikimo mechanizmas

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



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

#### Antivirusinis aktyvumas

Ledipasviro ir sofosbuviro EC<sub>50</sub> vertės prieš viso ilgio arba chimerinius replikonus, koduojančius NS5A ir NS5B sekas iš klinikinių izoliatų, išsamiai nurodytos 8 lentelėje. 40 % žmogaus serumo buvimas neturėjo įtakos sofosbuviro aktyvumui prieš HCV, tačiau sumažino ledipasviro aktyvumą prieš 1a genotipo HCV replikonus 12 kartų.

**8 lentelė. Ledipasviro ir sofosbuviro aktyvumas prieš chimerinius replikonus**

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

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

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

#### Atsparumas

##### *Ląstelių kultūroje*

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

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

##### *Klinikiniuose tyrimuose – suaugusieji, 1 genotipas*

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

29 iš 37 pacientų (22 iš 29 1a genotipo ir 7 iš 8 1b genotipo), kuriems nebuvo pasiektas stabilus virusinis atsakas (SVA), izoliatuose nuo tyrimo pradžios nustatyti NS5A variantai, susiję su atsparumu (angl. *resistance-associated variants*, RAV). Iš 29 1a genotipo pacientų, kurie buvo tinkami atsparumo tyrimams, 22 iš 29 (76 %) pacientų neveiksmingumo metu nustatyti vienas ar keli NS5A RAV K24, M28, Q30, L31, S38 ir Y93 pozicijose, o likusiems 7 iš 29 pacientų neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta. Dažniausi variantai buvo Q30R, Y93H ir L31M. Iš 8 1b genotipo pacientų, kurie buvo tinkami atsparumo tyrimams, 7 iš 8 (88 %) pacientų neveiksmingumo metu nustatyti vienas ar keli NS5A RAV L31 ir Y93 pozicijose, o 1 iš 8 pacientų neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta. Dažniausias variantas buvo Y93H. Iš 8 pacientų, kuriems neveiksmingumo metu NS5A RAV neaptikta, 7 pacientai buvo gydomi 8 savaites (n = 3 ledipasviru / sofosbuviru; n = 4 ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu) ir 1 pacientas vartojo ledipasvirą / sofosbuvirą 12 savaičių. Atliekant fenotipines analizes, pacientų, kuriems nustatyti NS5A RAV, izoliatai nuo tyrimo pradžios parodė nuo 20 iki mažiausiai 243 kartų sumažėjusį jautrumą ledipasvirui (didžiausia tirta dozė). Y93H pakeitimo 1a ir 1b genotipuose bei Q30R ir L31M pakeitimo 1a genotipe įterpimo mutagenezė ženkliai sumažino jautrumą ledipasvirui (EC<sub>50</sub> pakito nuo 544 iki 1 677 kartų).

Kompensuota kepenų liga sergantiems pacientams po transplantacijos arba dekompensuota kepenų liga sergantiems pacientams, kurie laukė kepenų transplantacijos arba buvo ją patyrę (SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimai), esant 1a genotipui, atkrytis buvo siejamas su vienu ar daugiau iš šių NS5A RAV: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D ir Y93H/C (12 iš 14 pacientų), o esant 1b genotipui – su L31M, Y93H/N nustatymu (6 iš 6 pacientų).

NS5B pakeitimas E237G buvo nustatytas 3 fazės tyrimais (ION-3, ION-1 ir ION-2) 3 pacientams (1 – genotipo 1b grupėje ir 2 – genotipo 1a grupėje), o SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimais atkryčio metu – 3 pacientams, sergantiems genotipo 1a infekcija. E237G pakeitimas lėmė 1,3 karto sumažėjusį jautrumą sofosbuvirui, vertinant genotipo 1a replikonus. Šio pakeitimo klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

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

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

#### *Klinikiniuose tyrimuose – suaugusieji, 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipai*

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

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

Buvo vertinama tik nedaug 4, 5 ir 6 genotipo infekcija infekuotų pacientų (iš viso 5 pacientai, kuriems gydymas buvo neveiksmingas). 1 paciento HCV (4 genotipo) atsirado NS5A pakeitimas Y93C, neveiksmingumo metu visiems pacientams nustatyti NS5A RAV, kurie buvo tyrimo pradžioje. SOLAR-2 tyrimo metu vienam 4d genotipo pacientui atkryčio metu atsirado NS5B pakeitimas E237G. Šio pakeitimo klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

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

## Pradinių su atsparumu susijusių HCV variantų poveikis gydymo rezultatams

### *Suaugusieji, 1 genotipas*

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

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

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

Kompensuota kepenų liga sergantiems pacientams po transplantacijos (SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimai), kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas NS5A RAV (n = 23), po 12 savaičių gydymo ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu atkrytis nepasireiškė. 4 iš 16 (25 %) dekompensuota kepenų liga sergančių pacientų (laukiančių transplantacijos arba ją patyrusių), kuriems buvo nustatytas NS5A RAV, lemiantis  $> 100$  kartų padidėjusį atsparumą, po 12 savaičių trukusio gydymo ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu, pasireiškė atkrytis, palyginti su 7 iš 120 (6 %) pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nenustatyta NS5A RAV arba nustatyti  $\leq 100$  kartų padidėjusį atsparumą nulėmę RAV.

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

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

### *Suaugusieji, 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipai*

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

## Vaikai

Prieš gydymą nustatyti NS5A ir (arba) NS5B RAV neturėjo įtakos gydymo baigčiai, nes visiems tiriamiesiems, kuriems prieš gydymą nustatyti RAV, buvo pasiektas SVA12 ir SVA24. Vienam 8 metų tiriamajam, kuris buvo infekuotas 1a genotipo HCV ir kuriam nepavyko pasiekti SVA12, tyrimo pradžioje nebuvo nustatyta NS5A ir NS5B nukleozidų inhibitorių RAV, o atkryčio metu atsirado NS5A RAV Y93H.

## Kryžminis atsparumas

Ledipasviras buvo visiškai aktyvus prieš su atsparumu sofosbuvirui susijusį S282T pakeitimą NS5B, o visi su atsparumu ledipasvirui susiję pakeitimai NS5A buvo visiškai jautrūs sofosbuvirui. Sofosbuviras ir ledipasviras buvo visiškai aktyvūs prieš pakeitimus, susijusius su atsparumu kitų klasių tiesiogiai veikiantiems priešvirusiniams vaistams, kurių veikimo mechanizmas yra skirtingas, tokiems kaip

NS5B ne nukleozidų inhibitoriai ir NS3 proteazės inhibitoriai. NS5A pakeitimai, sąlygojantys atsparumą ledipasvirui, gali sumažinti kitų NS5A inhibitorių antivirusinį aktyvumą.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

*Anksčiau negydyti suaugusieji, nesergantys kepenų ciroze – ION-3 (0108 tyrimas) – 1 genotipas*  
ION-3 metu buvo vertinamas 8 savaičių trukmės gydymas ledipasviru / sofosbuviru kartu su ribavirinu arba be jo ir 12 savaičių trukmės gydymas ledipasviru / sofosbuviru anksčiau negydytiems kepenų ciroze nesergantiems pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1:1 į vieną iš trijų gydymo grupių ir suskirstyti pagal HCV genotipą (1a plg. 1b).

### **9 lentelė. Demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos ION-3 tyrimo metu**

Pacientų pasiskirstymas	LDV/SOF 8 savaitės (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 savaitės (n = 216)	LDV/SOF 12 savaičių (n = 216)	IŠ VISO (n = 647)
Amžius (metai): mediana (ribos)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Vyr. lytis	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
baltaodžiai	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
1a genotipas	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) <sup>a</sup>
IL28CC genotipas	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Įvertinti negalima	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

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

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

**10 lentelė. Atsako dažnis ION-3 tyrimo metu**

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

- a. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.  
b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

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

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

	<b>LDV/SOF 8 savaitės (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 savaitės (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 savaitių (n = 211)</b>
<i>Lytis</i>			
Vyrai	8 % (10 iš 129)	7 % (8 iš 114)	2 % (3 iš 127)
Moterys	1 % (1 iš 84)	1 % (1 iš 96)	0 % (0 iš 84)
<i>IL28 genotipas</i>			
CC	4 % (2 iš 56)	0 % (0 iš 57)	0 % (0 iš 54)
Ne CC	6 % (9 iš 157)	6 % (9 iš 153)	2 % (3 iš 157)
<i>Pradinis HCV RNR<sup>a</sup></i>			
HCV RNR < 6 mln. TV/ml	2 % (2 iš 121)	2 % (3 iš 136)	2 % (2 iš 128)
HCV RNR ≥ 6 mln. TV/ml	10 % (9 iš 92)	8 % (6 iš 74)	1 % (1 iš 83)

- \* Pacientai, kurie nebuvo toliau stebimi arba kurie atsiėmė sutikimą, nebuvo įtraukti.  
a. HCV RNR vertės nustatytos naudojant „Roche TaqMan“ tyrimą; paciento HCV RNR kiekvieno apsilankymo pas gydytoją metu gali skirtis.

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

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

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

Pacientų pasiskirstymas	LDV/SOF 12 savaičių (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 savaičių (n = 217)	LDV/SOF 24 savaites (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 savaites (n = 217)	IŠ VISO (n = 865)
Amžius (metai): mediana (ribos)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Vyr. lytis	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
baltaodžiai	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
1a genotipas <sup>a</sup>	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC genotipas	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Įvertinti negalima	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

- a. Dviem 12 savaičių gydymo LDV/SOF grupės pacientams, vienam 12 savaičių gydymo LDV/SOF+RBV grupės pacientui, dviem 24 savaičių gydymo LDV/SOF grupės pacientams ir dviem 24 savaičių gydymo LDV/SOF+RBV grupės pacientams 1 genotipo potėpis nebuvo nustatytas.
- b. Netrūkstami „FibroTest“ rezultatai buvo paversti „Metavir“ balais pagal šiuos: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

## 13 lentelė. Atsako dažnis ION-1 tyrimo metu

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

- a. Vienas pacientas į 12 savaičių gydymo LDV/SOF grupę nebuvo įtrauktas ir vienas pacientas į 24 savaičių gydymo LDV/SOF+RBV grupę nebuvo įtrauktas, nes abu pacientai buvo infekuoti 4 genotipo LHC.
- b. Atkryčio vardiklis yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.
- c. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).
- d. Pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į šią pogrupių analizę įtraukti nebuvo.

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

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

HCV genotipą (1a plg. 1b) ir atsaką į ankstesnį HCV gydymą (atkrytis/protrūkis plg. atsako nebuvimas).

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

Pacientų pasiskirstymas	LDV/SOF 12 savaičių (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 savaičių (n = 111)	LDV/SOF 24 savaites (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 savaites (n = 111)	IŠ VISO (n = 440)
Amžius (metai): mediana (ribos)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Vyr. lytis	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rasė: juodaodžiai/ afroamerikiečiai	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
baltaodžiai	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
1a genotipas	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Ankstesnis HCV gydymas</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) <sup>a</sup>
HCV proteazės inhibitorius + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) <sup>a</sup>
IL28CC genotipas	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Tyrimu „FibroTest“ nustatytas balas pagal „Metavir“ klasifikaciją<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Įvertinti negalima	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

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

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

#### 15 lentelė. Atsako dažnis ION-2 tyrimo metu

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

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

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

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

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

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

**16 lentelė. Atkryčio dažnis pasirinktuose pogrupiuose ION-2 tyrimo metu**

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

- Visiems šiems 4 kepenų ciroze nesergantiems pacientams, kuriems buvo atkrytis, nustatytas pradinis su atsparumu susijęs NS5A polimorfizmas.
- Pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į pogrupių analizę įtraukti nebuvo.
- Į analizę (giliosios sekoskaitos metodu) buvo įtrauktas su atsparumu susijęs NS5A polimorfizmas, kuris sąlygojo > 2,5 karto EC<sub>50</sub> pokytį (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L311I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T ir Y93C/F/H/N/S esant 1a genotipo HCV infekcijai ir L311I/F/M/V, P32L, P58D, A92K bei Y93C/H/N/S esant 1b genotipo HCV infekcijai).
- 3 iš 3 šių pacientų sirgo kepenų ciroze.
- 0 iš 4 šių pacientų sirgo kepenų ciroze.
- Vieno paciento, kuriam pasibaigus gydymui pasiektas < LLOQ viruso kiekis, pradinių NS5A duomenų nebuvo, ir pacientas į analizę įtrauktas nebuvo.

#### *Anksčiau gydyti kepenų ciroze sergantys suaugusieji – SIRIUS – 1 genotipas*

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

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

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

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



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

Ledipasviro / sofosbuviro veiksmingumas pacientams, kuriems ankstesnis gydymas sofosbuviro ir ribavirino deriniu arba sofosbuviro, ribavirino ir PEG-IFN deriniu buvo neveiksmingas, yra patvirtintas dviem klinikiniais tyrimais. 1118 tyrimo metu 44 pacientai, kurie buvo infekuoti 1 genotipo infekcija, įskaitant 12 kepenų ciroze sergančių pacientų, ir kuriems ankstesnis gydymas sofosbuviro, ribavirino ir PEG-IFN deriniu arba sofosbuviro ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas, dabar buvo 12 savaičių gydomi ledipasviro / sofosbuviro ir ribavirino deriniu; SVA buvo 100 % (44 iš 44). Į tyrimą ION-4 buvo įtraukta 13 HCV/ŽIV-1 koinfekuotų pacientų, kuriems nustatytas 1 genotipas, įskaitant 1 kepenų ciroze sergantį pacientą, ir kuriems gydymas sofosbuviro ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas; po 12 savaičių trukmės gydymo ledipasviru / sofosbuviru SVA buvo 100 % (13 iš 13).

#### *HCV/ŽIV koinfekuoti suaugusieji – ION-4*

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

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

#### **17 lentelė. Atsako dažnis ION-4 tyrimo metu.**

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

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

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

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

#### *HCV/ŽIV koinfekuoti suaugusieji – ERADICATE*

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

#### *Pacientai, laukiantys kepenų transplantacijos ir po jos – SOLAR-1 ir SOLAR-2*

SOLAR-1 ir SOLAR-2 buvo du atviri klinikiniai tyrimai, kuriais buvo vertinamas 1 ir 4 genotipų HCV infekuotų pacientų, patyrusių kepenų transplantaciją ir (arba) sergančių dekompenzuota kepenų liga, 12 arba 24 savaites trukęs gydymas ledipasviru / sofosbuviru, derinant juos su ribavirinu. Abu

tyrimai buvo identiško modelio. Pagal kepenų transplantacijos būklę ir kepenų funkcijos sutrikimo sunkumą pacientai buvo priskirti vienai iš septynių grupių (žr. 18 lentelę). Pacientai, kurių CPT balas buvo >12, į tyrimą įtraukti nebuvo. Kiekvienoje grupėje pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti santykiu 1:1, kad 12 arba 24 savaites būtų gydomi ledipasviru / sofosbuviru ir ribavirinu.

Demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos skirtingose gydymo grupėse buvo subalansuotos. 670 gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 59 metai (ribos: nuo 21 iki 81 metų); 77 % pacientų buvo vyrai; 91 % buvo baltaodžiai; vidutinis kūno masės indeksas buvo 28 kg/m<sup>2</sup> (ribos: nuo 18 iki 49 kg/m<sup>2</sup>); 94 % ir 6 % pacientų atitinkamai sirgo 1 ir 4 genotipų HCV infekcija; 78 % pacientų ankstesnis HCV gydymas buvo neveiksmingas. Atrankos metu 64 % ir 36 % pacientų, sirgusių dekompensuota ciroze (laikiančių transplantacijos arba ją patyrusių), atitinkamai nustatytos CPT B ir C klasės, 24 % pacientų pradinis kepenų ligos galutinės stadijos įvertinimo modelio (angl. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) balas buvo didesnis negu 15.

### 18 lentelė. Bendras atsako dažnis (SVA12) SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimų metu

	LDV/SOF+RBV 12 savaičių (n = 307) <sup>a,b</sup>	LDV/SOF+RBV 24 savaites (n = 307) <sup>a,b</sup>
	SVA	SVA
Iki transplantacijos		
CPT B	87 % (45 iš 52)	92 % (46 iš 50)
CPT C	88 % (35 iš 40)	83 % (38 iš 46)
Po transplantacijos		
Metaviro balas F0-F3	95 % (94 iš 99)	99 % (99 iš 100)
CPT A <sup>c</sup>	98 % (55 iš 56)	96 % (51 iš 53)
CPT B <sup>c</sup>	89 % (41 iš 46)	96 % (43 iš 45)
CPT C <sup>c</sup>	57 % (4 iš 7)	78 % (7 iš 9)
FCH	100 % (7 iš 7)	100 % (4 iš 4)

- Dvylika pacientų, kurie patyrė transplantaciją prieš arba po 12 savaičių gydymo ir kuriems per paskutinį tyrimą prieš atliekant transplantaciją nustatytas HCV RNR < LLOQ, nebuvo įtraukti į tyrimą.
- Du pacientai, kurie nesirgo dekompensuota ciroze ir kuriems nebuvo atlikta kepenų transplantacija, nebuvo įtraukti į tyrimą, nes neatitiko įtraukimo į bet kurią grupę reikalavimų.
- CPT = *Child-Pugh-Turcotte*. FCH = fibrozinis cholestazinis hepatitas. CPT A = CPT 5-6 balai (kompensuota), CPT B = CPT 7-9 balai (dekompensuota), CPT C = CPT 10-12 balai (dekompensuota).

Keturiasdešimt pacientų, kuriems nustatytas 4 genotipo LHC, buvo įtraukti į SOLAR-1 ir SOLAR-2 tyrimus; pacientams po transplantacijos, nesirgusiems dekompensuota kepenų ciroze, gydytiems 12 arba 24 savaites, SVA12 atitinkamai buvo 92 % (11 iš 12) arba 100 % (10 iš 10), o pacientams, sirgusiems dekompensuota kepenų ciroze (prieš kepenų transplantaciją ir po jos), – atitinkamai 60 % (6 iš 10) ir 75 % (6 iš 8). Iš 7 pacientų, kuriems nepavyko pasiekti SVA12, 3 atkrita, visi sirgo dekompensuota kepenų ciroze ir buvo 12 savaičių gydyti ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu.

MELD ir CPT balų pasikeitimai nuo pradinio lygio iki 12 savaitės po gydymo buvo analizuojami visiems pacientams, sirgusiems dekompensuota kepenų ciroze (prieš transplantaciją ir po jos), kuriems buvo pasiektas SVA12 ir pagal kurių duomenis (n = 123) galima įvertinti SVA12 poveikį kepenų funkcijai.

*MELD balų pokytis:* pacientams, kuriems pasiektas SVA12 po 12 savaičių gydymo ledipasviru / sofosbuviru + ribavirinu, 57 % (70 iš 123) būklė pagerėjo, o 19 % (23 iš 123) MELD balas nepasikeitė nuo gydymo pradžios iki 12 savaičių po gydymo; iš 32 pacientų, kurių MELD balas buvo ≥ 15 gydymo pradžioje, 59 % (19 iš 32) MELD balas tapo < 15 praėjus 12 gydymo savaičių. Nustatytų MELD balų pagerėjimą daugiausiai sąlygojo bendro bilirubino kiekio pagerėjimas.

*CPT balų ir klasės pokytis:* pacientams, kuriems pasiektas SVA12 po 12 savaičių gydymo ledipasviru / sofosbuviru su ribavirinu, 60 % (74 iš 123) būklė pagerėjo, o 34 % (42 iš 123) CPT balai nepasikeitė nuo gydymo pradžios iki praėjus 12 gydymo savaičių; iš 32 pacientų, kuriems gydymo pradžioje buvo CPT C cirozė, 53 % (17 iš 32) buvo nustatyta CPT B cirozė praėjus 12 gydymo savaičių; iš

88 pacientų, kuriems gydymo pradžioje buvo CPT B cirozė, 25 % (22 iš 88) buvo nustatyta CPT A cirozė praėjus 12 gydymo savaitių. CPT balų pagerėjimą daugiausiai sąlygojo bendro bilirubino ir albumino kiekio pagerėjimas.

*Klinikinis veiksmingumas ir saugumas esant 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipui (taip pat žr. 4.4 skyrių)*

Ledipasviru / sofosbuviru gydant ne 1 genotipo infekciją buvo vertinamas atliekant mažus 2 fazės tyrimus, kaip apibendrinta toliau.

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

2, 4, 5 ir 6 genotipo infekcija sergančių pacientų gydymą sudarė ledipasviras ir (arba) sofosbuviras be ribavirino, taikomas 12 savaitių (19 lentelė). 3 genotipo infekcija sergantiems pacientams ledipasviras ir (arba) sofosbuviras buvo skiriamas su ribavirinu arba be jo taip pat 12 savaitių (20 lentelė).

**19 lentelė. Atsako dažnis (SVA12) pacientams, infekuotiems 2, 4, 5 ir 6 genotipų HCV infekcija, vartojant ledipasvirą ir (arba) sofosbuvirą 12 savaitių**

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

a. AG: anksčiau gydytų pacientų skaičius.

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

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

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

NT: netirta.

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

*Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi*

Tyrimas 0154 buvo atviras klinikinis tyrimas, kurį atliekant buvo vertinamas 12 savaitių trukmės gydymo ledipasviru / sofosbuviru saugumas ir veiksmingumas 18 pacientų, infekuotų 1 genotipo HCV, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas, bet dializės nereikėjo. Per pradinį įvertinimą dviem pacientams buvo cirozė, o vidutinis aGFG buvo 24,9 ml/min (intervalas 9,0–39,6). SVA12 pasiekė 18/18 pacientų.

Tyrimas 4063 buvo atviras trijų grupių klinikinis tyrimas, kuriuo buvo vertinamas 8, 12 ir 24 savaičių trukmės gydymas ledipasviru / sofosbuviru, taikytas iš viso 95 pacientams, infekuotiems 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) arba 6 (2 %) genotipo LHC ir sergantiems PSIL, kai reikia dializės: 45 anksčiau negydyti 1 genotipo HCV infekuoti pacientai, kuriems nėra cirozės, vartojo ledipasvirą / sofosbuvirą 8 savaites; 31 anksčiau gydytas 1 genotipo HCV infekuotas pacientas ir anksčiau negydyti arba anksčiau gydyti 2, 5 ir 6 genotipo virusu infekuoti pacientai, kuriems nėra cirozės, vartojo ledipasvirą / sofosbuvirą 12 savaičių; o 19 pacientų, infekuotų 1, 2 ir 4 genotipo HCV, kuriems nustatyta kompensuota cirozė, vartojo ledipasvirą / sofosbuvirą 24 savaites. Pradinio vertinimo metu iš visų 95 pacientų 20 % nustatyta cirozė, 22 % buvo gydyti anksčiau, 21 % buvo persodintas inkstas, 92 % buvo atliekama hemodializė, o 8 % – peritoninė dializė; vidutinė dializės taikymo trukmė siekė 11,5 metų (intervalas: nuo 0,2 iki 43,0 metų). SVA dažniai 8, 12 ir 24 savaičių gydymo ledipasviru / sofosbuviru grupėse atitinkamai siekė 93 % (42 iš 45), 100 % (31 iš 31) ir 79 % (15 iš 19). Nė vienas iš septynių pacientų, nepasiekusių SVA12, nepatyrė virusologinio gydymo neveiksmingumo arba atkryčio.

#### *Vaikų populiacija*

Ledipasviro / sofosbuviro veiksmingumas gydant HCV infekuotus 3 metų ir vyresnius pacientus buvo vertinamas 2 fazės atviro klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 226 pacientai: 221 pacientas sirgo 1 genotipo, 2 pacientai – 3 genotipo ir 3 pacientai – 4 genotipo LHC (tyrimas 1116) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

#### *Pacientai nuo 12 iki < 18 metų*

Ledipasvirus / sofosbuvirus buvo vertinamas, jį skiriant 100 pacientų, kurių amžius buvo nuo 12 iki < 18 metų, sergančių 1 genotipo HCV infekcija. Iš viso 80 pacientų (n = 80) anksčiau nebuvo gydyti ir 20 pacientų (n = 20) anksčiau buvo gydyti. Visiems pacientams 12 savaičių buvo skiriamas gydymas ledipasviru / sofosbuviru.

Anksčiau gydytų ir anksčiau negydytų pacientų demografinės ir pradinės charakteristikos buvo panašios. Amžiaus vidurkis buvo 15 metų (ribos: nuo 12 iki 17 metų); 63 % pacientų buvo moterys; 91 % pacientų buvo baltaodžiai, 7 % – juodaodžiai ir 2 % – azijiečiai; 13 % buvo ispanų / lotynų amerikiečių kilmės; vidutinis kūno svoris buvo 61,3 kg (ribos: nuo 33,0 iki 126,0 kg); 55 % pradinė HCV RNR koncentracija buvo 800 000 TV/ml arba didesnė; 81 % nustatyta 1a genotipo HCV infekcija ir buvo žinoma, kad 1 pacientas, kuris buvo anksčiau negydytas, serga ciroze. Dauguma pacientų (84 %) buvo infekuoti vertikaliu infekcijos perdavimo būdu.

SVA12 bendrasis atsakas buvo 98 % (98 % [78 iš 80] anksčiau negydytiems pacientams ir 100 % [20 iš 20] anksčiau gydytiems pacientams). SVA12 nebuvo pasiektas iš viso 2 pacientams iš 100 pacientų (2 %) (dėl nutrūkusio stebėjimo), abu šie pacientai anksčiau nebuvo gydyti. Virusologinio neveiksmingumo nenustatyta nė vienam pacientui.

#### *Pacientai nuo 6 iki < 12 metų*

Ledipasvirus / sofosbuvirus buvo vertinamas 92 pacientams, kurių amžius buvo nuo 6 iki < 12 metų ir kurie sirgo 1, 3 arba 4 genotipo HCV infekcija. Iš viso 72 pacientai (78 %) anksčiau nebuvo gydyti ir 20 pacientų (22 %) anksčiau buvo gydyti. Aštuoniasdešimt devyni pacientai (87 pacientai, sergantys 1 genotipo HCV infekcija, ir 2 pacientai, sergantys 4 genotipo HCV infekcija) buvo gydomi ledipasviru / sofosbuviru 12 savaičių, 1 anksčiau gydytas pacientas, sergantis 1 genotipo HCV infekcija ir ciroze, buvo gydomas ledipasviru / sofosbuviru 24 savaites ir 2 anksčiau gydyti pacientai, sergantys 3 genotipo HCV infekcija, buvo gydomi ledipasviru / sofosbuviru ir ribavirinu 24 savaites. Amžiaus vidurkis buvo 9 metai (ribos: nuo 6 iki 11 metų); 59 % pacientų buvo vyrai; 79 % pacientų buvo baltaodžiai, 8 % – juodaodžiai ir 5 % – azijiečiai; 10 % buvo ispanų / lotynų amerikiečių kilmės; vidutinis kūno svoris buvo 32,8 kg (ribos: nuo 17,5 iki 76,4 kg); 59 % pradinė HCV RNR koncentracija buvo 800 000 TV/ml arba didesnė; 84 % nustatyta 1a genotipo HCV infekcija ir buvo žinoma, kad 2 pacientai (1 anksčiau negydytas ir 1 anksčiau gydytas) serga ciroze. Dauguma pacientų (97 %) buvo infekuoti vertikaliu infekcijos perdavimo būdu.

Bendrasis SVA dažnis buvo 99 % (ledipasviru / sofosbuviru 12 savaičių gydytų pacientų – 99 % [88 iš 89], ledipasviru / sofosbuviru 24 savaites gydytų pacientų – 100 % [1 iš 1] ir ledipasviru / sofosbuviru

su ribavirinu 24 savaites gydytų pacientų – 100 % [2 iš 2]). Vienam anksčiau negydytam pacientui, kuris sirgo 1 genotipo HCV infekcija ir ciroze ir 12 savaitių buvo gydomas Harvoni, nepavyko pasiekti SVA12 ir pasireiškė atkrytis.

#### *Pacientai nuo 3 iki < 6 metų*

Ledipasviras / sofosbuviras buvo vertinamas 34 pacientams, kurių amžius buvo nuo 3 iki < 6 metų ir kurie sirgo 1 genotipo (n = 33) arba 4 genotipo (n = 1) HCV infekcija. Visi pacientai buvo anksčiau negydyti ir jiems 12 savaitių buvo skiriamas gydymas ledipasviru / sofosbuviru. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 5 metai (ribos: nuo 3 iki 5 metų); 71 % pacientų buvo moterys; 79 % pacientų buvo baltaodžiai, 3 % – juodaodžiai ir 6 % – azijiečiai; 18 % buvo ispanų / lotynų amerikiečių kilmės; vidutinis kūno svoris buvo 19,2 kg (ribos: nuo 10,7 iki 33,6 kg); 56 % pradinė HCV RNR koncentracija buvo 800 000 TV/ml arba didesnė; 82 % nustatyta 1a genotipo HCV infekcija; nebuvo žinoma, kad bent vienas pacientas sirgtų ciroze. Visi pacientai (100 %) buvo infekuoti vertikaliu infekcijos perdavimo būdu.

Bendrasis SVA dažnis buvo 97 % (97 % [32 iš 33] 1 genotipo HCV infekcija sergantiems pacientams ir 100 % [1 iš 1] 4 genotipo HCV infekcija sergantiems pacientams). Vienam pacientui, kuris nutraukė tyrimo gydymą anksčiau laiko (po penkių dienų) dėl nemalonaus vaistinio preparato skonio, nebuvo pasiektas SVA.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

HCV infekuotiems pacientams išgėrus ledipasviro / sofosbuviro, ledipasviro didžiausia vidutinė koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus 4,0 valandoms po vartojimo. Sofosbuviras buvo greitai absorbuojamas ir jo didžiausia vidutinė koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus ~ 1 valandai po vartojimo. Didžiausia vidutinė GS-331007 koncentracija plazmoje buvo pastebėta praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, HCV infekuotiems pacientams ledipasviro (n = 2 113), sofosbuviro (n = 1 542) ir GS-331007 (n = 2 113) geometrinis vidurkis AUC<sub>0-24</sub> esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 7 290, 1 320 ir 12 000 ng•h/ml. Ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 C<sub>max</sub> esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 323, 618 ir 707 ng/ml. Sveikų suaugusių tiriamųjų ir pacientų, infekuotų HCV infekcija, sofosbuviro ir GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> bei C<sub>max</sub> buvo panašios. Ledipasviro AUC<sub>0-24</sub> ir C<sub>max</sub> buvo atitinkamai 24 % mažesnė ir 32 % mažesnė HCV infekuotiems pacientams, palyginti su sveikais tiriamaisiais (n = 191). Vartojant 3-100 mg dozes, ledipasviro AUC priklauso nuo dozės. Sofosbuviro ir GS-331007 AUC yra beveik proporcingos dozei, vartojant nuo 200 mg iki 400 mg dozes.

### *Maisto poveikis*

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

### Pasiskirstymas

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

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

## Biotransformacija

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

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

## Eliminacija

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

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

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

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

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

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

## Farmakokinetika specialiose populiacijose

### Rasė ir lytis

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

### Senyvi žmonės

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

### Inkstų veiklos sutrikimas

21 lentelėje pateikiama įvairių laipsnių inkstų veiklos sutrikimo (IVS) poveikio Harvoni komponentų ekspozicijai, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla normali, santrauka, aprašyta tekste toliau.

## 21 lentelė. Įvairių laipsnių inkstų veiklos sutrikimo poveikis sofosbuviro, GS-331007 ir ledipasviro ekspozicijai (pagal AUC), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla normali

	HCV atžvilgiu neigiami tiriamieji				HCV infekuoti tiriamieji		
	Lengvas IVS (aGFG $\geq 50$ , bet $< 80$ ml/min./ $1,73$ m <sup>2</sup> )	Vidutinis IVS (aGFG $\geq 30$ , bet $< 50$ ml/min./ $1,73$ m <sup>2</sup> )	Sunkus IVS (aGFG $< 30$ ml/min./ $1,73$ m <sup>2</sup> )	PSIL, kai reikia dializės Vartojant 1 val. prieš dializę	Vartojant 1 val. po dializės	Sunkus IVS (aGFG $< 30$ ml/min./ $1,73$ m <sup>2</sup> )	PSIL, kai reikia dializės
Sofosbuviras	1,6 karto ↑	2,1 karto ↑	2,7 karto ↑	1,3 karto ↑	1,6 karto ↑	~2 kartus ↑	1,9 karto ↑
GS-331007	1,6 karto ↑	1,9 karto ↑	5,5 karto ↑	$\geq 10$ kartų ↑	$\geq 20$ kartų ↑	~6 kartus ↑	23 kartus ↑
Ledipasviro	–	–	↔	–	–	–	1,6 karto ↑

↔ rodo, kad kliniškai reikšmingo ledipasviro ekspozicijos pokyčio nenustatyta.

Pavartojus vienkartinę 90 mg ledipasviro dozę, ledipasviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas sunkus (aGFG  $< 30$  ml/min. pagal Cockcroft-Gault, mediana [ribos] CrCl 22 [17-29] ml/min.) inkstų veiklos sutrikimas.

Pavartojus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas lengvas (aGFG  $\geq 50$  ir  $< 80$  ml/min./ $1,73$  m<sup>2</sup>), vidutinio sunkumo (aGFG  $\geq 30$  ir  $< 50$  ml/min./ $1,73$  m<sup>2</sup>) arba sunkus (aGFG  $< 30$  ml/min./ $1,73$  m<sup>2</sup>) inkstų veiklos sutrikimas, ir pacientams, sergantiems PSIL, kuriems reikalinga hemodializė, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali (aGFG  $> 80$  ml/min./ $1,73$  m<sup>2</sup>). Hemodializės būdu veiksmingai pašalinamas GS-331007, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 53 %. Išgėrus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, 4 valandų hemodializės seanso metu buvo pašalinta 18 % pavartotos sofosbuviro dozės.

12 savaičių ledipasviro / sofosbuviro gydytų HCV infekuotų suaugusių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas (n = 18), organizme ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika atitiko HCV neigiamų pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas, organizme stebėtą farmakokinetiką.

Ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika tirta HCV infekuotiems pacientams, sergantiems PSIL, kai reikia dializės, ir gydytiems ledipasviro / sofosbuviro (n = 94) 8, 12 arba 24 savaites; jų duomenys buvo palyginti su pacientų, kurių inkstų veikla nesutrikusi ir kurie dalyvavo ledipasviro / sofosbuviro 2/3 fazių tyrimuose, duomenimis.

### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Pavartojus vienkartinę 90 mg ledipasviro dozę, ledipasviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas sunkus (C klasė pagal CPT skalę) kepenų veiklos sutrikimas. Ledipasviro ekspozicija plazmoje ( $AUC_{inf}$ ) pacientams, kurių kepenų funkcija yra normali, ir kontroliniams pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas, buvo panaši. HCV infekuotų pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kepenų cirozė (įskaitant dekompensuotą cirozė) kliniškai reikšmingo poveikio ledipasviro ekspozicijai neturi.

Sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama, 7 dienas vartojus 400 mg sofosbuviro HCV infekuotiems suaugusiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkus (B ir C klasė pagal CPT skalę). Sofosbuviro  $AUC_{0-24}$  buvo 126 % ir 143 % didesnės sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų veiklos sutrikimu, o GS-331007  $AUC_{0-24}$  atitinkamai buvo 18 % ir 9 % didesnės, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė (įskaitant dekompensuotą cirozė) kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijai neturi.

### *Kūno svoris*

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

### *Vaikų populiacija*

Skiriant ledipasviro / sofosbuviro 2 ir 3 fazių tyrimų metu, ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijos 3 metų ir vyresniems vaikams buvo panašios į ekspozicijas suaugusiesiems. Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio (angl. *geometric least-squares mean*, GLSM) 90 % pasikliautinis intervalas [PI] visiems dominantiesiems farmakokinetikos parametrų neviršijo iš anksto nustatytų panašumo ribų, kurios buvo mažiau nei 2 kartai (nuo 50 % iki 200 %), išskyrus ledipasviro  $C_{tau}$  2 metų ir vyresniems vaikams, kuri buvo 84 % didesnė (90 % PI: nuo 168 % iki 203 %) ir nebuvo laikoma kliniškai reikšminga.

Ledipasviro, sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika vaikams iki 3 metų neištirta (žr. 4.2 skyrių).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Ledipasviras

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

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

6 mėnesių trukmės tyrimo su rasH2 transgeninėmis pelėmis ir 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu, ekspozicijai pelėms iki 26 kartų, o žiurkėms 8 kartus viršijant ekspoziciją žmogui, ledipasviras nebuvo kancerogeniškas.

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

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



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

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

#### Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad ledipasviras aplinkoje gali būti labai patvarus didelės bioakumuliacijos (vPvB) (žr. 6.6 skyrių).

#### Sofosbuviras

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu žiurkėms ir šunims duodamos didelės diastereomerinio mišinio (santykiu 1:1) dozės sukėlė nepageidaujamą poveikį kepenims (šunims) ir širdžiai (žiurkėms) bei skrandžio ir žarnyno reakcijas (šunims). Graužikų tyrimų metu sofosbuviro ekspozicijos nenustatyta, tikriausiai dėl didelio esterazės aktyvumo. Tačiau pagrindinio metabolito GS-331007 ekspozicija duodant dozes, kurios sukelia nepageidaujamą poveikį, 16 kartų (žiurkėms) ir 71 kartą (šunims) viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro. Lėtinio toksiškumo tyrimų metu, ekspozicijai 5 kartus (žiurkėms) ir 16 kartų (šunims) viršijant klinikinę ekspoziciją, poveikio kepenims ar širdžiai nenustatyta. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimų metu, ekspozicijai 17 kartų (pelėms) ir 9 kartus (žiurkėms) viršijant klinikinę ekspoziciją, poveikio kepenims ar širdžiai nenustatyta.

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

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

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

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Granulės šerdis

Kopovidonas  
Laktozė monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Bazinis butilintas metakrilato kopolimeras  
Talkas  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Harvoni 33,75 mg/150 mg ir 45 mg/200 mg dengtos granulės tiekiamos poliesterio / aliuminio / polietileno plėvelės paketėliuose, kurie supakuoti į kartono dėžutes. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 paketėliai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/958/004

EU/1/14/958/005

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. lapkričio 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugpjūčio 1 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **II PRIEDAS**

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

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

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos. Vėliau registruotojas PASP teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO IR KARTONO DĖŽUTĖS ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

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

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

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

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

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

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

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**



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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės [tik išorinė pakuotė]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO IR KARTONO DĖŽUTĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Harvoni 45 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės  
ledipasviras/sofosbuviras

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg ledipasviro ir 200 mg sofosbuviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/958/003 28 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Harvoni 45 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės [Tik išorinė pakuotė]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Harvoni 33,75 mg/150 mg dengtos granulės paketėlyje  
ledipasviras/sofosbuviras

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

Kiekviename dengtų granulių paketėlyje yra 33,75 mg ledipasviro ir 150 mg sofosbuviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 paketėliai dėžutėje.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/958/004 28 paketėliai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Harvoni 33,75 mg/150 mg dengtos granulės paketėlyje [tik išorinė pakuotė]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Harvoni 33,75 mg/150 mg dengtos granulės paketėlyje  
ledipasviras/sofosbuviras  
Vartoti per burną

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

GILEAD

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Harvoni 45 mg/200 mg dengtos granulės paketėlyje  
ledipasviras/sofosbuviras

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

Kiekviename dengtų granulių paketėlyje yra 45 mg ledipasviro ir 200 mg sofosbuviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 paketėliai dėžutėje.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/958/005 28 paketėliai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Harvoni 45 mg/200 mg dengtos granulės paketėlyje [tik išorinė pakuotė]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Harvoni 45 mg/200 mg dengtos granulės paketėlyje  
ledipasviras/sofosbuviras  
Vartoti per burną

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

GILEAD

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Harvoni 45 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės**  
ledipasviras/sofosbuviras

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

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

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

**Jei Harvoni buvo paskirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį, kad visa šiame lapelyje esanti informacija taikoma Jūsų vaikui (tokiu atveju „Jūs“ supraskite kaip „Jūsų vaikas“).**

### 1. Kas yra Harvoni ir kam jis vartojamas

Harvoni yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliųjų medžiagų ledipasviro ir sofosbuviro. Jis skiriamas lėtinei (ilgalaikei) hepatito C viruso infekcijai **suaugusiems ir 3 metų bei vyresniems vaikams** gydyti.

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

Harvoni kartais vartojamas kartu su kitu vaistu – ribavirinu.

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

### 2. Kas žinotina prieš vartojant Harvoni

#### Harvoni vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** ledipasvirui, sofosbuvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos šio lapelio 6 skyriuje).
- **Jeigu šiuo metu vartojate kurį nors iš šių vaistų:**
  - **rifampiciną ir rifabutiną** (antibiotikus, vartojamus infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
  - **jonažolės** (vaisto, vartojamo depresijai gydyti);
  - **karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną** (vaistus, vartojamus epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
  - **rozuvastatiną** (vaistą, vartojamą dideliame cholesterolio kiekiui gydyti).

→ Jei bet kuri iš išvardytų sąlygų Jums tinka, **Harvoni nevirtokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

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

- **kitos kepenų ligos**, išskyrus hepatitą C, pvz.:
  - **jeigu laukiate kepenų transplantanto;**
  - **jeigu esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu**, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
- **inkstų ligos arba jeigu Jums atliekama inkstų dializė**, nes Harvoni poveikis pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis, nėra visiškai iširtas;
- **taikomas ŽIV infekcijos gydymas**, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti.

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

- šiuo metu vartojate arba pastaruosius kelis mėnesius vartojote vaisto amjodarono nuo širdies ritmo sutrikimo, nes tai gali sukelti gyvybei pavojingą širdies ritmo sulėtėjimą. Jeigu vartojote šio vaisto, gydytojas gali apsvaistyti galimybę skirti kitų vaistų. Jeigu gydymas Harvoni būtinas, gali prireikti papildomai stebėti Jūsų širdies veiklą;
- sergate diabetu. Gali būti, kad pradėjus vartoti Harvoni, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir (arba) pakoreguoti Jums taikomą gydymą vaistais nuo diabeto. Pradėjus gydymą tokiais vaistais, kaip Harvoni, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija).

**Nedelsdami pasakykite savo gydytojui**, jeigu šiuo metu vartojate arba per pastaruosius mėnesius vartojote vaistų nuo širdies sutrikimų ir gydymo laikotarpiu Jums pasireikštų:

- lėtas arba nereguliarus širdies plakimas arba širdies ritmo sutrikimai;
- dusulys arba esamo dusulio pablogėjimas;
- krūtinės skausmas;
- galvos sukimasis;
- stiprus, juntamas širdies plakimas;
- į alpimą panaši būseną arba apalpinimas.

### **Kraujo tyrimai**

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

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

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima skirti jaunesniems kaip 3 metų vaikams. Harvoni vartojimas jaunesniems kaip 3 metų vaikams dar neištirtas.

### **Kiti vaistai ir Harvoni**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, **apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

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

Gydantis hepatitą C gali pakisti Jūsų kepenų funkcija ir tai gali turėti poveikį kitiems vaistams (pvz., vaistams, skirtiems imuninei sistemai slopinti, ir kitiems). Gali būti, kad pradėjus gydymą Harvoni gydytojui reikės atidžiai stebėti šių kitų vaistų vartojimą ir pakoreguoti dozę.

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

### **Kai kurių vaistų negalima vartoti kartu su Harvoni.**

- **Negalima vartoti kitų vaistų, kurių sudėtyje yra sofosbuviro – vienos iš veikliųjų Harvoni medžiagų.**
- **Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:**
  - **amjodaroną** – nuo širdies ritmo sutrikimo;
  - **tenofoviro dizoproksilio fumaratą** ar bet kurį kitą vaistą, kurio sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, vartojamą ŽIV infekcijai gydyti;
  - **digoksiną**, vartojamą širdies ligoms gydyti;
  - **dabigatraną**, vartojamą kraujui skystinti;
  - **statinus**, vartojamus dideliame cholesterolio kiekiui gydyti;
  - **rifapentiną** (antibiotiką, vartojamą infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
  - **okskarbazepiną** (vaistą, vartojamą epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
  - **tipranavirą** (vaistą, vartojamą ŽIV infekcijai gydyti).

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

- **Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojate vaistus, vartojamus skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refluksui gydyti.** Tarp šių vaistų yra:
  - antacidai (pvz., aliuminio/magnio hidroksidas arba kalcio karbonatas). Jūs reikia vartoti likus praėjus mažiausiai 4 valandoms iki arba 4 valandoms po Harvoni vartojimo;
  - protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas, lansoprazolas, rabeprazolas, pantoprazolas ir ezomeprazolas). Jūs reikia vartoti vienu metu su Harvoni. Nevartokite protonų siurblio inhibitorių prieš vartodami Harvoni. Gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę;
  - H<sub>2</sub> receptorių antagonistai (pvz., famotidinas, cimetidinas, nizatidinas ar ranitidinas). Gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę.

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

### **Nėštumas ir kontracepcija**

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

Jei Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu, nėštumo reikia vengti. Labai svarbu, kad labai atidžiai perskaitytumėte skyrelį „Nėštumas“ ribavirino pakuotės lapelyje. Ribavirinas gali labai pakenkti negimusiam kūdikiui. Todėl, jei yra bet kokia pastojimo galimybė, turite imtis specialių lytinio gyvenimo atsargumo priemonių.

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

## Žindymo laikotarpis

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

## Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartoję Harvoni jaučiate nuovargį, Jums negalima užsiimti dėmesio reikalaujančia veikla, pavyzdžiui, vairuoti ir valdyti mechanizmų.

**Harvoni 90 mg/400 mg ir 45 mg/200 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės**

- Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

**Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), galinčio sukelti alerginių reakcijų**

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

## Harvoni sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip vartoti Harvoni

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

### Rekomenduojama dozė

**Harvoni reikia vartoti kaip nurodė gydytojas.** Rekomenduojama Harvoni dozė **suaugusiems** yra **viena 90 mg/400 mg plėvele dengta tabletė kartą per parą**. Gydytojas Jums nurodys, kiek savaičių reikia vartoti Harvoni.

**Rekomenduojama Harvoni dozė 3 metų ir vyresniems vaikams priklauso nuo kūno svorio. Harvoni vartokite kaip nurodė gydytojas.**

Nurykite visą (-as) tablečių (-es) kartu su maistu arba be jo. Nekramtykite, netrinkite ir nedalinkite tablečių, nes ji yra labai karti. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu sunku nuryti tabletes.

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

**Jeigu vartojate protonų siurblio inhibitorių,** vartokite jį tuo pačiu metu kaip ir Harvoni. Nevartokite prieš Harvoni.

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

- Jeigu vėmėte **praėjus mažiau kaip 5 valandoms po** Harvoni vartojimo, išgerkite kitą dozę.
- Jeigu vėmėte **praėjus daugiau kaip 5 valandoms po** Harvoni vartojimo, Jums nereikia gerti kitos dozės, kol ateis įprastas laikas ją gerti.

## Ką daryti pavartojus per didelę Harvoni dozę?

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

## Pamiršus pavartoti Harvoni

Svarbu nepraleisti šio vaisto dozės.

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

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

## Nenustokite vartoti Harvoni

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

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

## 4. Galimas šalutinis poveikis

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

### Labai dažnas šalutinis poveikis

*(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)*

- galvos skausmas;
- nuovargio pojūtis.

### Dažnas šalutinis poveikis

*(gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)*

- bėrimas.

### Kitas poveikis, kuris gali būti stebimas gydant Harvoni

Toliau pateikto šalutinio poveikio dažnis yra nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- veido, lūpų, liežuvio arba gerklės tinimas (angioneurozinė edema).

### Kitas poveikis, kuris gali būti stebimas gydant sofosbuviru:

Toliau pateikto šalutinio poveikio dažnis yra nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- Išplitęs sunkus išbėrimas su odos lupimusi, kartu gali būti karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, pūslelės burnoje, akyse ir (arba) lytinių organų srityje (Stivenso–Džonsono sindromas).

## Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta**

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Harvoni

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Harvoni sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** ledipasviras ir sofosbuviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg ledipasviro ir 400 mg sofosbuviro arba 45 mg ledipasviro ir 200 mg sofosbuviro.

- **Pagalbinės medžiagos yra**

*Tabletės šerdis:*

kopovidonas, laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas

*Plėvelė:*

polivinilo alkoholis, titano dioksidas, makrogolis, talkas ir tik 90 mg/400 mg tabletėse: saulėlydžio geltonasis FCF (E110)

### Harvoni išvaizda ir kiekis pakuotėje

Harvoni 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, deimanto formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „7985“. Tabletė yra maždaug 19 mm ilgio ir 10 mm pločio.

Harvoni 45 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „HRV“. Tabletė yra maždaug 14 mm ilgio ir 7 mm pločio.

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

Tiekiamos šių dydžių pakuotės:

- 90 mg/400 mg ir 45 mg/ 200 mg plėvele dengtos tabletės: išorinė kartono dėžutė, kurioje yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis;
- tik 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės: išorinė kartono dėžutė, kurioje yra 3 buteliukai su 28 (84) plėvele dengtomis tabletėmis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija



**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Harvoni 33,75 mg/150 mg dengtos granulės paketėlyje Harvoni 45 mg/200 mg dengtos granulės paketėlyje ledipasviras/sofosbuviras

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

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

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

**Jei Harvoni buvo paskirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį, kad visa šiame lapelyje esanti informacija taikoma Jūsų vaikui (tokiu atveju „Jūs“ supraskite kaip „Jūsų vaikas“).**

#### 1. Kas yra Harvoni ir kam jis vartojamas

Harvoni granulės yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliųjų medžiagų ledipasviro ir sofosbuviro, kurie yra granulių pavidalo. Harvoni skiriamas lėtinei (ilgalaikėi) hepatito C viruso infekcijai **suaugusiems ir 3 metų bei vyresniems vaikams** gydyti.

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

Harvoni kartais vartojamas kartu su kitu vaistu – ribavirinu.

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

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Harvoni

##### Harvoni vartoti negalima

- **Jeigu yra alergija** ledipasvirui, sofosbuvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos šio lapelio 6 skyriuje).
- **Jeigu šiuo metu vartojate kurį nors iš šių vaistų:**
  - **rifampiciną ir rifabutiną** (antibiotikus, vartojamus infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
  - **jonažoles** (vaistą, vartojamą depresijai gydyti);
  - **karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną** (vaistus, vartojamus epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
  - **rozuvastatiną** (vaistą, vartojamą dideliame cholesterolio kiekiui gydyti).

→ Jei bet kuri iš išvardytų sąlygų Jums tinka, **Harvoni nevirtokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

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

- **kitos kepenų ligos**, išskyrus hepatitą C, pvz.:
  - **jeigu laukiate kepenų transplantanto;**
  - **jeigu esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu**, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
- **inkstų ligos arba jeigu Jums atliekama inkstų dializė**, nes Harvoni poveikis pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis, nėra visiškai iširtas;
- **taikomas ŽIV infekcijos gydymas**, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti.

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

- šiuo metu vartojate arba pastaruosius kelis mėnesius vartojote vaisto amjodarono nuo širdies ritmo sutrikimo, nes tai gali sukelti gyvybei pavojingą širdies ritmo sulėtėjimą. Jeigu vartojote šio vaisto, gydytojas gali apsvaistyti galimybę skirti kitų vaistų. Jeigu gydymas Harvoni būtinas, gali prireikti papildomai stebėti Jūsų širdies veiklą;
- sergate diabetu. Gali būti, kad pradėjus vartoti Harvoni, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir (arba) pakoreguoti Jums taikomą gydymą vaistais nuo diabeto. Pradėjus gydymą tokiais vaistais, kaip Harvoni, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija).

**Nedelsdami pasakykite savo gydytojui**, jeigu šiuo metu vartojate arba per pastaruosius mėnesius vartojote vaistų nuo širdies sutrikimų ir gydymo laikotarpiu Jums pasireikštų:

- lėtas arba nereguliarus širdies plakimas arba širdies ritmo sutrikimai;
- dusulys arba esamo dusulio pablogėjimas;
- krūtinės skausmas;
- galvos sukimasis;
- stiprus, juntamas širdies plakimas;
- į alpimą panaši būseną arba apalpinimas.

### **Kraujo tyrimai**

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

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

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima skirti jaunesniems kaip 3 metų vaikams. Harvoni vartojimas jaunesniems kaip 3 metų vaikams dar neištirtas.

### **Kiti vaistai ir Harvoni**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, **apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

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

Gydantis hepatitą C gali pakisti Jūsų kepenų funkcija ir tai gali turėti poveikį kitiems vaistams (pvz., vaistams, skirtiems imuninei sistemai slopinti, ir kitiems). Gali būti, kad pradėjus gydymą Harvoni gydytojui reikės atidžiai stebėti šių kitų vaistų vartojimą ir pakoreguoti dozę.

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

### **Kai kurių vaistų negalima vartoti kartu su Harvoni.**

- **Negalima vartoti kitų vaistų, kurių sudėtyje yra sofosbuviro – vienos iš veikliųjų Harvoni medžiagų.**
- **Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:**
  - **amjodaroną** – nuo širdies ritmo sutrikimo;
  - **tenofoviro dizoproksilio fumaratą** ar bet kurį kitą vaistą, kurio sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, vartojamą ŽIV infekcijai gydyti;
  - **digoksiną**, vartojamą širdies ligoms gydyti;
  - **dabigatraną**, vartojamą kraujui skystinti;
  - **statinus**, vartojamus dideliame cholesterolio kiekiui gydyti;
  - **rifapentiną** (antibiotiką, vartojamą infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
  - **okskarbazepiną** (vaistą, vartojamą epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
  - **tipranavirą** (vaistą, vartojamą ŽIV infekcijai gydyti).

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

- **Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojate vaistus, vartojamus skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refluksui gydyti.** Tarp šių vaistų yra:
  - antacidai (pvz., aliuminio/magnio hidroksidas arba kalcio karbonatas). Jūs reikia vartoti likus mažiausiai 4 valandoms iki arba praėjus 4 valandoms po Harvoni vartojimo;
  - protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas, lansoprazolas, rabeprazolas, pantoprazolas ir ezomeprazolas). Jūs reikia vartoti vienu metu su Harvoni. Nevartokite protonų siurblio inhibitorių prieš vartodami Harvoni. Gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę;
  - H<sub>2</sub> receptorių antagonistai (pvz., famotidinas, cimetidinas, nizatidinas ar ranitidinas). Gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę.

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

### **Nėštumas ir kontracepcija**

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

Jei Harvoni vartojamas kartu su ribavirinu, nėštumo reikia vengti. Labai svarbu, kad labai atidžiai perskaitytumėte skyrelį „Nėštumas“ ribavirino pakuotės lapelyje. Ribavirinas gali labai pakenkti negimusiam kūdikiui. Todėl, jei yra bet kokia pastojimo galimybė, turite imtis specialių lytinio gyvenimo atsargumo priemonių.

- Jūs arba Jūsų partneris turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Harvoni kartu su ribavirinu metu ir kurį laiką po gydymo. Labai svarbu, kad labai atidžiai perskaitytumėte skyrelį „Nėštumas“ ribavirino pakuotės lapelyje. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamo veiksmingo kontracepcijos metodo.

- Jeigu Jūs ar Jūsų partnerė tampa nėščia gydymo Harvoni ir ribavirinu metu arba po kelių mėnesių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

### **Žindymo laikotarpis**

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu pavartoję Harvoni jaučiate nuovargį, Jums negalima užsiimti dėmesio reikalaujančia veikla, pavyzdžiui, vairuoti ir valdyti mechanizmą.

### **Harvoni granulių sudėtyje yra laktozės**

- **Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.**

### **Harvoni granulių sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Harvoni**

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

### **Rekomenduojama dozė**

**Harvoni reikia vartoti kaip nurodė gydytojas.** Gydytojas Jums pasakys, kiek laiko vartoti Harvoni ir kiek paketėlių reikia gerti.

Rekomenduojama dozė yra **visas paketėlio (-ių) turinys, kurį reikia suvartoti kartą per parą** su maistu arba be jo.

### **Harvoni granulių vartojimas su maistu, kad būtų lengviau nuryti**

1. Paketėlį laikykite taip, kad kirpimo linija būtų viršuje.
2. Švelniai pakratykite paketėlį, kad jo turinys subyrėtų į apačią.
3. Praplėškite paketėlį išilgai kirpimo linijos arba ties ja prakirpkite žirkklėmis.
4. Visą paketėlio turinį atsargiai užberkite ant vieno ar daugiau šaukštų nerūgštaus minkšto maisto, pavyzdžiui, šokolado sirupo, bulvių košės arba ledu; maisto temperatūra turi būti žemesnė už kambario temperatūrą.
5. Įsitikinkite, kad paketėlyje neliko granulių.
6. Švelniai sumaišę granules su maistu, visas jas suvartokite per 30 minučių.
7. Maisto ir granulių mišinį nurykite nekramtydami, kad nepajustumėte kartaus skonio. Įsitikinkite, kad suvalgėte visą maistą.

### **Harvoni granulių vartojimas be maisto ir vandens arba su vandeniu, kad būtų lengviau nuryti**

1. Paketėlį laikykite taip, kad kirpimo linija būtų viršuje.
2. Švelniai pakratykite paketėlį, kad jo turinys subyrėtų į apačią.
3. Praplėškite paketėlį išilgai kirpimo linijos arba ties ja prakirpkite žirkklėmis.
4. Granules galima tiesiog supilti į burną ir nuryti nekramtant, kad nepajustumėte kartaus skonio, arba užsigerti nerūgščiu skysčiu, pavyzdžiui, vandeniu. Nevartokite vaisių sulčių, pavyzdžiui, obuolių, spanguolių, vynuogių, apelsinų, ananasų, nes jos yra rūgščios ir jų vartoti negalima.

5. Įsitinkinkite, kad paketėlyje neliko granulių.
6. Nurykite visas granules.

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

**Jeigu vartojate protonų siurblio inhibitorių**, vartokite jį tuo pačiu metu kaip ir Harvoni. Nevartokite prieš Harvoni.

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

- Jeigu vėmėte **praėjus mažiau kaip 5 valandoms po** Harvoni vartojimo, išgerkite kitą dozę.
- Jeigu vėmėte **praėjus daugiau kaip 5 valandoms po** Harvoni vartojimo, Jums nereikia gerti kitos dozės, kol ateis įprastas laikas ją gerti.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Harvoni dozę?**

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

#### **Pamiršus pavartoti Harvoni**

Svarbu nepraleisti šio vaisto dozės.

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

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

#### **Nenustokite vartoti Harvoni**

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

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

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

##### **Labai dažnas šalutinis poveikis**

*(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)*

- galvos skausmas;
- nuovargio pojūtis.

##### **Dažnas šalutinis poveikis**

*(gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)*

- bėrimas.

### **Kitas poveikis, kuris gali būti stebimas gydant Harvoni**

Toliau pateikto šalutinio poveikio dažnis yra nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- veido, lūpų, liežuvio arba gerklės tinimas (angioneurozinė edema).

### **Kitas poveikis, kuris gali būti stebimas gydant sofosbuviru:**

Toliau pateikto šalutinio poveikio dažnis yra nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- Išplitęs sunkus išbėrimas su odos lupimusi, kartu gali būti karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, pūslelės burnoje, akyse ir (arba) lytinių organų srityje (Stivenso–Džonsono sindromas).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

## **5. Kaip laikyti Harvoni**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Harvoni sudėtis**

**Veikliosios medžiagos yra ledipasviras ir sofosbuviras.**

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg dengtų granulių paketėlyje sudėtyje** yra 33,75 mg ledipasviro ir 150 mg sofosbuviro.
- **Harvoni 45 mg/200 mg dengtų granulių paketėlyje sudėtyje** yra 45 mg ledipasviro ir 200 mg sofosbuviro.
- **Pagalbinės medžiagos** yra kopovidonas, laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas, hipromeliozė, talkas, titano dioksidas, makrogolis, geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas, amino metakrilato kopolimeras.

### **Harvoni išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Granulės yra oranžinės ir supiltos į paketėlį.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės:

- išorinė dėžutė, kurioje yra 28 paketėliai.



**Registruotojas**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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