

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.06.2016 № 530
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15233/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ХАРВОНІ
(HARVONI®)

Склад:

діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру;

допоміжні речовини: коповідон, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка таблетки: полівініловий спирт частково гідролізований, титану діоксид, макрогол 3350, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі ромбовидні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рельєфним надписом «GSI» з одного боку та «7985» з протилежного.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії.

Код АТХ. J05A X65.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріону ВГС. Оскільки NS5A не має ферментативної активності, біохімічне підтвердження інгібування NS5A під дією ледіпасвіру на даний час неможливе. *Дослідження in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A, як на об'єкт свого впливу.

Софосбувір – пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5A ВГС, необхідної для реплікації вірусу. Софосбувір – це нуклеотидна депо-форма, яка в результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатору синтезу. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором ДНК- та РНК-полімераз людини та не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази.

Противірусна активність

Значення EC₅₀ ледіпасвіру та софосбувіру стосовно повноланцюгових або химерних репліконів, що кодують послідовності NS5A та NS5B в клінічних культурах, наведені у Таблиці 1. Додавання сироватки крові людини у концентрації 40% не впливало на



протівірусну активність софосбувіру, проте в 12 разів знижувало протівірусну активність ледіпасвіру проти репліконів ВГС генотипу 1a.

Таблиця 1. Активність ледіпасвіру та софосбувіру проти химерних репліконів

Реплікони генотипу	Активність ледіпасвіру (EC ₅₀ , нмоль)		Активність софосбувіру (EC ₅₀ , нмоль)	
	Стабільні реплікони	Перехідні реплікони NS5A Медіана (діапазон) ^a	Стабільні реплікони	Перехідні реплікони NS5B Медіана (діапазон) ^a
Генотип 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Генотип 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Генотип 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Генотип 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 3a	168	-	50	81 (24-181)
Генотип 4a	0,39	-	40	-
Генотип 4d	0,60	-	-	-
Генотип 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Генотип 6e	264 ^b	-	-	-

a. Перехідні реплікони, що містять NS5A або NS5B, виділені в пацієнтів.

b. Химерні реплікони, що несуть гени NS5A з генотипів 2b, 5a, 6a та 6e, використовувалися при вивченні ледіпасвіру, а химерні реплікони, що несуть гени NS5B з генотипів 2b, 5a або 6a, використані при вивченні софосбувіру.

Резистентність

В культурах клітин

Реплікони ВГС зі зниженою чутливістю до ледіпасвіру були відібрані в культурах клітин для генотипів 1a і 1b. Знижена чутливість до ледіпасвіру була пов'язана із первинною NS5A заміною Y93H в генотипах 1a і 1b. Крім того, в репліконах у складі генотипу 1a виникло заміщення Q30E. Сайт-специфічний мутегенез RAV NS5A показав, що замінами, які призводять до >100- та ≤1000 кратної зміни чутливості до ледіпасвіру, є заміни Q30H/R, L31I/M/V, P32L та Y93T у генотипі 1a та P58D і Y93S у генотипі 1b; і замінами, що призводять до >1000-кратної зміни, є M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S у генотипі 1a та A92K і Y93H у генотипі 1b.

Реплікони ВГС зі зниженою чутливістю до софосбувіру відібрані у культурах клітин для різних генотипів, у тому числі 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a та 6a. Знижена чутливість до софосбувіру була пов'язана із первинною NS5B заміною S282T в репліконах усіх вивчених генотипів. Сайт-специфічний мутагенез заміщеного фрагменту S282T у репліконах 8 генотипів призвів до зниження чутливості до софосбувіру від 2 до 18 разів, та зниження здатності до вірусної реплікації на 89-99% у порівнянні з відповідним диким типом.

У клінічних дослідженнях – Генотип 1

Результати сукупного аналізу пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір у дослідженнях 3 фази (ION-3, ION-1 та ION-2), показали, що 37 пацієнтів (29 з генотипом 1a та 8 з генотипом 1b) були придатні до аналізу резистентності через вірусологічну невдачу або передчасне завершення прийому досліджуваного препарату, за вмісту РНК



ВГС > 1000 МО/мл. Дані поглибленого секвенування NS5A та NS5B після вихідного рівня (граничне значення аналізу 1%) були отримані для 37/37 та 36/37 пацієнтів, відповідно.

Варіанти NS5A, асоційовані з резистентністю (ВАР) встановлені після вихідного рівня в ізолятах від 29/37 пацієнтів (22/29 генотипу 1a та 7/8 генотипу 1b), які не досягли стабільної вірусологічної відповіді (СВВ). З 29 пацієнтів з генотипом 1a, придатних до аналізу резистентності, в 22/29 (76%) пацієнтів був наявний один або більше ВАР NS5A за координатами K24, M28, Q30, L31, S38 та Y93 на момент невдачі, причому в решти 7/29 пацієнтів на момент невдачі не виявлено жодного ВАР NS5A. Найбільш розповсюдженими варіантами були Q30R, Y93H та L31M. З 8 пацієнтів з генотипом 1b, придатних до аналізу резистентності, в 7/8 (88%) пацієнтів був наявний один або більше ВАР NS5A в положеннях L31 та Y93 на момент невдачі, причому в 1/8 пацієнтів на момент невдачі не виявлено ВАР NS5A. Найбільш розповсюдженим варіантом був Y93H. З 8 пацієнтів, в яких на момент невдачі були відсутні ВАР NS5A, 7 пацієнтів пройшли 8-тижневий курс лікування (n=3 за використання ледіпасвіру/софосбувіру; n=4 за використання ледіпасвіру/софосбувіру + рибавірин), і 1 пацієнт пройшов курс лікування ледіпасвіром/софосбувіром тривалістю 12 тижнів. При аналізі фенотипів встановлено, що ізоляти пацієнтів, в яких виявлено ВАР NS5A на момент невдачі, після вихідного рівня характеризуються зниженою чутливістю до ледіпасвіру від 20- до щонайменше 243 разів (найвища вивчена доза). Сайт-специфічний мутагенез заміщених фрагментів Y93H обох генотипів 1a та 1b, а також заміщених фрагментів Q30R та L31M генотипу 1a призвів до зниженої чутливості до ледіпасвіру (кратність змін EC₅₀ від 544 до 1677 разів).

Заміщений фрагмент S282T у NS5B, що визначає резистентність до софосбувіру, не був зареєстрований у жодному ізоляті при вірусологічній невдачі у дослідженнях 3 фази. Проте заміна NS5B S282T у сукупності з замінами NS5A L31M, Y93H та Q30L встановлені в одного пацієнта з невдачею через 8 тижнів лікування ледіпасвіром/софосбувіром у дослідженні 2 фази (LONESTAR). Цей пацієнт у подальшому пройшов повторний курс лікування ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірин протягом 24 тижнів та досяг СВВ після завершення лікування.

У дослідженні SIRIUS у 5 пацієнтів з вірусом генотипу 1 відмічений рецидив інфекційного захворювання після проведення лікування ледіпасвіром/софосбувіром, за одночасного використання рибавірину або без нього. ВАР NS5A під час рецидиву були наявні в 5/5 пацієнтів (при генотипі 1a: Q30R/H + L31M/V [n=1] та Q30R [n=1]; при генотипі 1b: Y93H [n=3]).

У дослідженні SOLAR-1 у 13 пацієнтів з вірусом генотипу 1 відмічений рецидив інфекційного захворювання після проведення лікування ледіпасвіром/софосбувіром, за одночасного застосування рибавірину. ВАР NS5A під час рецидиву були наявні в 11/13 пацієнтів (при генотипі 1a: лише Q30R [n=2], Y93C [n=1], Y93H/C [n=2], Q30R+H58D [n=1], M28T+Q30H [n=1]; при генотипі 1b: Y93H [n=3], Y93H/C [n=1]).

У клінічних дослідженнях – Генотип 2, 3, 4, 5 та 6

ВАР NS5A: жоден пацієнт, інфікований генотипом 2, не мав рецидиву протягом клінічного дослідження, таким чином, дані щодо ВАР NS5A на момент невдачі відсутні.

У пацієнтів, інфікованих генотипом 3, у яких спостерігалася вірусологічна невдача, продукування ВАР NS5A (у тому числі збільшення кількості ВАР, присутніх на вихідному рівні) в основному не спостерігалася на момент невдачі (n=17).

При інфікуванні генотипом 4, 5 та 6 тільки мала кількість пацієнтів пройшла оцінювання (всього 5 пацієнтів з невдачею). Заміна NS5A Y93C виникла при ВГС у 1 пацієнта (генотип 4), тоді як ВАР NS5A, присутні на вихідному рівні, спостерігалися на момент невдачі у всіх пацієнтів.

ВАР NS5B: заміна NS5B S282T виникла при ВГС у 1/17 випадків невдачі при генотипі 1a, а також при ВГС у 1/3, 1/1 та 1/1 випадків невдачі при генотипі 4, 5 та 6, відповідно.



Вплив варіантів, асоційованих з резистентністю ВГС на вихідному рівні на наслідки лікування

Генотип 1

Проведено аналіз для вивчення зв'язку між ВАР NS5A на вихідному рівні та наслідками лікування. Результати сукупного аналізу у дослідженнях 3 фази показали, що в 16% пацієнтів на вихідному рівні встановлена наявність ВАР NS5A за популяцію або поглибленим секвенуванням, незалежно від підтипу. ВАР NS5A на вихідному рівні були більш вираженими в пацієнтів, в яких зареєстровано рецидив у дослідженнях 3 фази.

Після 12-тижневого лікування ледіпасвіром/софосбувіром (без рибавірину) пацієнтів, які проходили терапію (група 1 дослідження ION-2), в 4/4 пацієнтів з ВАР NS5A на вихідному рівні, в яких кратність змін при застосуванні ледіпасвіру складала ≤ 100 , досягли СВВ. У тій самій групі лікування усі пацієнти з ВАР NS5A, в яких кратність змін складала > 100 , рецидив був у 4/13 (31%) у порівнянні з 3/95 (3%) в пацієнтів без ВАР на вихідному рівні або ВАР, який містив кратність змін ≤ 100 .

Після 12-тижневого курсу лікування ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином в пацієнтів, які проходили терапію, з компенсованим цирозом (SIRIUS, n=77), 8/8 пацієнтів з ВАР NS5A на вихідному рівні, які призвели до > 100 -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру, досягли СВВ12.

Група ВАР NS5A, які призвели до > 100 -кратного зсуву та спостерігалися в пацієнтів, були наступними заміщеннями у генотипі 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) або у генотипі 1b (Y93H). Частка таких ВАР NS5A на вихідному рівні, встановлених шляхом поглибленого секвенування, коливалася від дуже низької (граничне значення для аналізу = 1%) до високої (основна частина популяції з відібраними зразками плазми).

Заміщення S282T, асоційоване з резистентністю до софосбувіру, не було знайдене у послідовності NS5B на вихідному рівні у будь-якого пацієнта у дослідженнях 3 фази, за популяцією або поглибленим секвенуванням. СВВ досягнуто в 24 пацієнтів (n=20 у випадку L159F+C316N; n=1 у випадку L159F; та n=3 у випадку N142T), в яких на вихідному рівні були наявні варіанти, асоційовані з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів NS5B.

Після 12-тижневого лікування ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином в пацієнтів після трансплантації печінки з компенсованим захворюванням печінки (SOLAR-1), в жодного (n = 8) з пацієнтів, в яких на вихідному рівні були наявні ВАР NS5A, що призводили до кратності змін при застосуванні ледіпасвіру у > 100 , не було рецидивів. Після проведеного лікування ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином протягом 12 тижнів серед пацієнтів з декомпенсованим захворюванням (незалежно від того, чи було проведено трансплантацію печінки), в 3/7 пацієнтів з ВАР NS5A, що призводили до > 100 -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру, відмічено рецидив, порівняно з 4/68 пацієнтів без ВАР на вихідному рівні або з ВАР, що призводили до ≤ 100 -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру.

Генотипи 2, 3, 4, 5 та 6

З огляду на обмежені обсяги дослідження вплив вихідного рівня ВАР NS5A на результат лікування пацієнтів з ХГС генотипу 2, 3, 4, 5 або 6 не був оцінений у повній мірі. Жодних значних відмінностей між результатами лікування у присутності або відсутності ВАР NS5A на вихідному рівні не спостерігалось.

Перехресна резистентність



Ледіпасвір виявляв повну активність стосовно асоційованого з резистентністю заміщення S282T у NS5B, причому усі асоційовані з резистентністю до ледіпасвіру заміщення у NS5A у повній мірі підлягали дії софосбувіру. Як софосбувір, так і ледіпасвір виявляли повну активність стосовно заміщень, асоційованих з резистентністю до інших класів протівірусних препаратів прямої дії з відмінними механізмами дії, наприклад, нуклеозидних інгібіторів NS5B та протеазних інгібіторів NS3. Заміщення NS5A, що визначали резистентність до ледіпасвіру, можуть пригнічувати протівірусну активність інших інгібіторів NS5A.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому ледіпасвіру/софосбувіру ВГС-інфікованими пацієнтами, медіана максимальної концентрації ледіпасвіру в плазмі крові спостерігалася через 4,0 години після введення. Поглинання софосбувіру відбувалося швидко, медіана максимальної концентрації у плазмі крові спостерігалася приблизно через 1 годину після прийому. Медіана максимальної концентрації GS-331007 у плазмі крові спостерігалася через 4 години після прийому.

За результатами аналізу популяційної фармакокінетики серед ВГС-інфікованих пацієнтів, встановлено, що у стаціонарному стані геометрично середня AUC_{0-24} ледіпасвіру ($n=2113$), софосбувіру ($n=1542$), та GS-331007 ($n=2113$) складала 7290, 1320 та 12 000 нг•год/мл, відповідно. C_{max} ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 у стаціонарному стані складала 323, 618 та 707 нг/мл, відповідно. AUC_{0-24} та C_{max} GS-331007 були близькими в здорових дорослих осіб та ВГС-інфікованих пацієнтів. У порівнянні зі здоровими учасниками ($n=191$), серед ВГС-інфікованих пацієнтів AUC_{0-24} та C_{max} ледіпасвіру були на 24% нижче та 32% нижче, відповідно. В діапазоні доз від 3 до 100 мг AUC ледіпасвіру зберігала пропорційність дозі. В діапазоні доз від 200 мг до 400 мг AUC софосбувіру та GS-331007 демонстрували близькість до пропорційності дозі.

Вплив прийому їжі

У порівнянні зі станом натще, разовий прийом ледіпасвіру/софосбувіру разом з їжею з помірним або високим вмістом жирів призводив до підвищення AUC_{0-inf} софосбувіру приблизно у 2 разі, проте незначно впливав на C_{max} софосбувіру. Показники концентрації GS-331007 та ледіпасвіру не змінювались у присутності їжі будь-якого типу. Прийом препарату Харвоні можна проводити незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Ледіпасвір зв'язується білками плазми крові людини на >99,8%. Після разового прийому здоровими учасниками [^{14}C]-ледіпасвіру у кількості 90 мг співвідношення концентрації [^{14}C]-ледіпасвіру у крові та плазмі становило від 0,51 до 0,66.

Софосбувір зв'язується білками плазми крові людини приблизно на 61-65%, і зв'язування не залежить від концентрації препарату в межах від 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Зв'язування GS-331007 у плазмі крові людини було мінімальним. Після разового прийому здоровими учасниками [^{14}C]-софосбувіру у кількості 400 мг співвідношення концентрації [^{14}C]-софосбувіру у крові та плазмі становило приблизно 0,7.

Біотрансформація



In vitro не спостерігалось очевидного метаболізму ледіпасвіру ферментами CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4 людини. Був наявний повільний оксидативний метаболізм, механізм якого не з'ясовано. Після разового прийому [¹⁴C]-ледіпасвіру у дозі 90 мг, системна експозиція визначалася практично повністю вихідним препаратом (> 98%). Незмінений ледіпасвір також є основною сполукою, що виділяється з калом.

Софосбувір підлягає інтенсивному метаболізму у печінці з утворенням фармакологічно активного трифосфату нуклеозидного аналогу GS-461203. Активного метаболіту не виявлено. Шлях метаболічної активації включає послідовний гідроліз карбоксильно-ефірного компоненту, який підлягає перетворенню під дією катепсину А або карбоксилестерази 1 людини та фосфорамідатному розщепленню нуклеотид-зв'язуючим білком 1 з гістидиновими триадами з подальшим фосфорилуванням у шляху біосинтезу піримідинових нуклеотидів. Результатом дефосфорилування є утворення нуклеозидного метаболіту GS-331007, який неможливо ефективно фосфорилувати, зі зниженою активністю до ВГС *in vitro*. У складі ледіпасвіру/софосбувіру GS-331007 визначає приблизно 85% загальної системної експозиції.

Виведення

Після разового перорального прийому [¹⁴C]-ледіпасвіру у дозі 90 мг, середнє загальне виведення [¹⁴C]-радіоактивних сполук з калом та сечею становило 87%, причому основна частина радіоактивних речовин виводилася з калом (86%). Незмінний ледіпасвір у складі калу становив в середньому 70% від введеної дози, та окислений метаболіт M19 складав 2,2% від дози. На підставі цих даних можна стверджувати, що виділення незміненого ледіпасвіру з жовчю є основним шляхом виведення, а виділення через нирки — другорядним шляхом (приблизно 1%). Медіана термінального періоду напіввиведення ледіпасвіру в здорових волонтерів після прийому ледіпасвіру/софосбувіру у стані натще складала 47 годин.

Після разового перорального прийому [¹⁴C]-софосбувіру у дозі 400 мг середнє загальне виведення дози перевищувало 92%, та складалося з приблизно 80%, 14% та 2,5% виведення з сечею, калом та видихуванням повітрям, відповідно. Основна частка дози софосбувіру, що виводилася з сечею, становила GS-331007 (78%), причому 3,5% виводилося у вигляді софосбувіру. Ці дані вказують на те, що нирковий кліренс є основним шляхом виведення GS-331007, причому більша частка виводилася шляхом активної секреції. Медіана термінального періоду напіввиведення софосбувіру та GS-331007 після прийому ледіпасвіру/софосбувіру складала 0,5 та 27 годин, відповідно.

Ані ледіпасвір, ані софосбувір не є субстратами печінкових переносників-поглиначів, переносника органічних катіонів (OCT) 1, поліпептиду-переносника органічних аніонів (OATP) 1B1 або OATP1B3. GS-331007 не є субстратом ниркових переносників, у тому числі переносника органічних аніонів (OAT) 1, OAT3 або OCT2.

Потенціал ледіпасвіру/софосбувіру щодо впливу на інші лікарські препарати *in vitro*

При концентраціях, які досягалися в умовах клініки, ледіпасвір не виступав інгібітором клітинного транспорту в печінці, у тому числі стосовно OATP 1B1 або 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, переносник-екструзор лікарських препаратів та токсинів (MATE) 1, білок множинної медикаментозної резистентності (MRP) 2 або MRP4. Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами переносників лікарських препаратів P-гр, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, і GS-331007 не є інгібітором OAT1, OCT2 та MATE1.

Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами або індукторами ферментів CYP або уридиндифосфатглюкуронозилтрансферази (UGT) 1A1.

Фармакокінетика в особливих популяціях



Расова приналежність та стать

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007 на підставі расової приналежності не спостерігалось. Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці софосбувіру або GS-331007 на підставі статі не спостерігалось. AUC і C_{\max} ледіпасвіру були на 77% та 58% вище, відповідно, в жінок порівняно з чоловіками; проте зв'язки між статтю та експозицією ледіпасвіру не були визнані клінічно значущими.

Пацієнти похилого віку

Аналіз популяційної фармакокінетики, проведений серед ВГС-інфікованих пацієнтів, показав, що в межах проаналізованого вікового діапазону (від 18 до 80 років), вік не мав клінічно значущого впливу на експозицію ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007. В клінічні дослідження з вивчення ледіпасвіру/софосбувіру включено 235 пацієнтів (8,6% від загального числа пацієнтів) віком від 65 років.

Ниркова недостатність

Фармакокінетику ледіпасвіру вивчали за разового введення ледіпасвіру у дозі 90 мг ВГС-негативним пацієнтам з гострою нирковою недостатністю (рШКФ < 30 мл/хв за формулою Кокрофта-Голта, медіана [діапазон] CrCl 22 [17-29] мл/хв). Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці ледіпасвіру між здоровими учасниками та пацієнтами з гострою нирковою недостатністю.

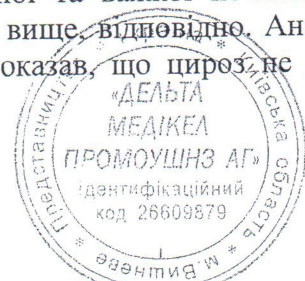
Фармакокінетику софосбувіру вивчали в ВГС-негативних пацієнтів з легкою (рШКФ ≥ 50 та < 80 мл/хв/1,73 m^2), помірною (рШКФ ≥ 30 та < 50 мл/хв/1,73 m^2), важкою нирковою недостатністю (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 m^2) та пацієнтів з ТСНН, що вимагало гемодіалізу після разового введення софосбувіру у дозі 400 мг. У порівнянні з пацієнтами з нормальними функціями нирок (рШКФ > 80 мл/хв/1,73 m^2), AUC_{0-inf} софосбувіру була на 61%, 107% та 171% вище за легкої, помірної та важкої ниркової недостатності, причому AUC_{0-inf} GS-331007 була на 55%, 88% та 451% вище, відповідно. В пацієнтів з ТСНН, у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок, AUC_{0-inf} софосбувіра була на 28% вище у випадку прийому софосбувіру за 1 годину перед гемодіалізом, та на 60% вищою у випадку прийому софосбувіру через 1 годину після гемодіалізу. AUC_{0-inf} GS-331007 в пацієнтів з ТСНН, які приймали софосбувір за 1 годину до гемодіалізу і через 1 годину після нього, була щонайменше у 10 разів та у 20 разів вище, відповідно. GS-331007 ефективно виводиться під час гемодіалізу, причому коефіцієнт виведення складає приблизно 53%. Після разового введення софосбувіру у дозі 400 мг, протягом 4-годинного гемодіалізу виведено 18% від введеної дози софосбувіру. Безпечність та ефективність софосбувіру в пацієнтів з гострою нирковою недостатністю та ТСНН не встановлена.

Печінкова недостатність

Фармакокінетику ледіпасвіру вивчали за разового прийому ледіпасвіру у дозі 90 мг ВГС-негативними пацієнтами з гострою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією СРТ). Експозиція ледіпасвіру у плазмі крові (AUC_{inf}) була подібною в пацієнтів з гострою печінковою недостатністю та пацієнтів контрольної групи з нормальною функцією печінки. Аналіз популяційної фармакокінетики в ВГС-інфікованих пацієнтів показав, що цироз не мав клінічно значущого впливу на дію ледіпасвіру.

Фармакокінетику софосбувіру вивчали після 7-денного прийому софосбувіру у дозі 400 мг ВГС-інфікованими пацієнтами з помірною та важкою нирковою недостатністю (клас В та С за класифікацією СРТ). У порівнянні з пацієнтами з нормальними функціями печінки, AUC₀₋₂₄ софосбувіру була на 126% та 143% вище за помірної та важкої печінкової недостатності, причому AUC₀₋₂₄ GS-331007 була на 18% та 9% вище, відповідно. Аналіз популяційної фармакокінетики в ВГС-інфікованих пацієнтів показав, що цироз не мав клінічно значущого впливу на дію софосбувіру та GS-331007.

Маса тіла



4

Маса тіла не демонструвала значного впливу на експозицію до софосбувіру, згідно з результатами аналізу популяційної фармакокінетики. Експозиція ледіпасвіру знижується з підвищенням маси тіла, проте така залежність не визнана клінічно значущою.

Пацієнти дитячого віку

Фармакокінетика ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 в пацієнтів дитячого віку не встановлена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Харвоні показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) в дорослих пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка»).

Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка».

Протипоказання.

Гіперчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини.

Сумісне застосування із розувастатином або препаратами звіробією (*Hypericum perforatum*) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Препарат Харвоні не слід застосовувати разом з іншими лікарськими препаратами, які містять софосбувір.

Генотип-специфічна активність

Рекомендовані для різних генотипів ВГС схеми лікування наведені у розділі «Спосіб застосування та дози». Інформація з генотип-специфічної вірусологічної та клінічної активності наведена у розділі «Фармакодинаміка».

Клінічні дані на підтримку застосування препарату Харвоні для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3 обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка»). Відносна ефективність 12-тижневого курсу лікування, представленого ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірин, порівняно до 24-тижневого курсу лікування софосбувіром + рибавірин, не досліджена. Для усіх пацієнтів з генотипом 3, що пройшли курс терапії, а також хворих на цироз печінки пацієнтів з генотипом 3, які не проходили попередньої терапії, рекомендований 24-тижневий курс консервативного лікування (див. розділ «Шлях введення і дози»).

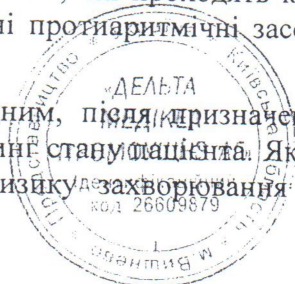
Клінічні дані на підтримку застосування препарату Харвоні для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2 та 6 обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Важка брадикардія та блокада серцевої провідності

У випадках сукупного застосування препарату Харвоні та аміодарону разом з іншими препаратами, які сповільнюють серцевий ритм, або без таких препаратів, зареєстровані випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності. Механізм цього явища не з'ясований.

Сумісне застосування з аміодароном протягом періоду клінічно розробки софосбувіру плюс противірусні препарати прямої дії (ППД) було обмеженим. Такі випадки несуть загрозу для життя, тому аміодарон слід призначати лише пацієнтам, які проходять курс лікування препаратом Харвоні, за умови, що інші альтернативні протиаритмічні засоби лікування погано переносяться або протипоказані.

Якщо супутнє застосування аміодарону буде визнано необхідним, після призначення препарату Харвоні рекомендовано проводити постійний моніторинг стану пацієнта. Якщо буде встановлено, що пацієнт входить до групи високого ризику захворювання на



брадикардію, необхідно забезпечити безперервний моніторинг протягом 48 годин в належних умовах лікувального закладу.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону слід забезпечити належний моніторинг пацієнтів, які припинили курс прийому аміодарону протягом останніх кількох місяців та розпочинають курс прийому препарату Харвоні.

Усі пацієнти, які приймають препарат Харвоні у комбінації з аміодароном та разом з іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, або без таких, повинні знати симптоми брадикардії та блокади серцевої провідності та звертатись по медичну допомогу відразу після виникнення таких симптомів.

Лікування пацієнтів, які раніше приймали протівірусні препарати прямої дії для лікування ВГС-інфекції

Серед пацієнтів, в яких лікування ледіпасвіром/софосбувіром не дало ефекту, в більшості випадків спостерігається наявність мутацій резистентності NS5A, які знижують чутливість до ледіпасвіру (див. розділ «Фармакодинаміка»). Деякі дані вказують, що такі мутації NS5A не проявляють себе повторно протягом тривалого подальшого спостереження. На даний час немає даних, які б підтвердили ефективність повторного лікування пацієнтів, в яких ефективність ледіпасвіру/софосбувіру була відсутня, за допомогою подальших курсів лікування з використанням інгібітора NS5A. Аналогічно, на даний час відсутні дані, які б підтвердили ефективність протеїназних інгібіторів NS3/4A в пацієнтів, в яких попередній курс терапії з використанням протеїназних інгібіторів NS3/4A виявився неефективним. Відповідно, такі пацієнти можуть бути залежними від інших класів препарату для усунення ВМС-інфекції. Відповідно, слід розглянути можливість подовженого періоду лікування щодо пацієнтів з невизначеними варіантами подальшої терапії.

Ниркова недостатність

Корекція дози препарату Харвоні для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна. Безпечність препарату Харвоні в пацієнтів з важкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) з необхідністю проведення гемодіалізу, не вивчена. За використання препарату Харвоні з рибавірином, слід також керуватися інформацією, наведеною в інструкції для медичного застосування рибавірину, при лікуванні пацієнтів, в яких кліренс креатиніну (CrCl) <50 мл/хв (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки та/або пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки

Ефективність ледіпасвіру/софосбувіру у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 5 та генотипу 6, з декомпенсованим цирозом печінки та/або тих, котрі очікують на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки, не вивчалася. Лікування препаратом Харвоні повинно проводитися з огляду на результатами оцінки співвідношення потенційної користі та ризиків для кожного окремого пацієнта.

Використання високоефективних індукторів P-gp

Лікарські препарати, які є високоефективними індукторами P-глікопротеїнів (P-gp; напр., рифампіцин, карбамазепін та фенітоїн), можуть суттєво знижувати концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту препарату Харвоні. Такі лікарські препарати не слід використовувати разом з препаратом Харвоні (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування певних засобів антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ



Встановлено, що препарат Харвоні призводить до підвищення експозиції тенофовіру, особливо у випадку одночасного застосування з курсом терапії ВІЛ з використанням тенофовір дизопроксилфумарату та активатора фармакокінетики (ритонавіру або кобіцистату). Безпечність тенофовіру дизопроксилфумарату на фоні застосування препарату Харвоні та активатора фармакокінетики не вивчена. Потенційні ризики та переваги, пов'язані з супутнім застосуванням препарату Харвоні та комбінованих таблеток елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилфумарату у фіксованій дозі або тенофовіру дизопроксилфумарату разом з підсиленим протеазним інгібітором ВІЛ (напр., атазанавіром або дарунавіром) необхідно враховувати завжди, особливо при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком ниркової дисфункції. За пацієнтами, які приймають препарат Харвоні разом з елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/тенофовір дизопроксилфумаратом або тенофовір дизопроксилфумаратом та підсилений протеїназний інгібітор ВІЛ, необхідно організувати моніторинг на предмет виникнення небажаних реакцій, пов'язаних з дією тенофовіру. Рекомендації з моніторингу функцій нирок викладені в інструкціях для медичного застосування тенофовір дизопроксилфумарату, емтрицитабіну/тенофовір дизопроксилфумарату, або елвітегравіру/кобіцистат емтрицитабіну/тенофовір дизопроксилфумарату.

Використання з редуцтазними інгібіторами HMG-CoA

Супутнє застосування препарату Харвоні та редуцтазних інгібіторів HMG-CoA (статинів) може призвести до суттєвого підвищення концентрації статинів, що веде до підвищеної вірогідності розвитку міопатії та рабдоміолізу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутнє інфікування ВГС/ВГВ (вірус гепатиту В)

Інформація по застосуванню препарату Харвоні пацієнтами з ко-інфікуванням ВГС/ВГВ відсутня.

Пацієнти дитячого віку

Препарат Харвоні не рекомендовано призначати дітям та підліткам до 18 років, оскільки безпечність та ефективність у такій популяції пацієнтів не встановлена.

Допоміжні речовини

Також препарат містить лактозу. Відповідно, цей лікарський препарат не слід призначати пацієнтам з такими спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, лактазна недостатність або синдром глюкозно-галактозної мальабсорбції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки до складу препарату Харвоні входить ледіпасвір та софосбувір, будь-які види взаємодії, встановлені для цих компонентів, можуть виникати у випадку лікування препаратом Харвоні.

Здатність Харвоні впливати на дію інших лікарських засобів

Ледіпасвір in vitro виступав у якості інгібітору переносника лікарських засобів P-гр та білка, що визначає резистентність до раку молочної залози (BCRP), та може посилювати поглинання у кишечнику одночасно застосовуваних субстратів цих переносників. Дані *in vitro* свідчать про те, що ледіпасвір може виступати у якості слабкого індуктора метаболізуючих ферментів, наприклад, CYP3A4, CYP2C та UGT1A1. При застосуванні речовин, що є субстратами таких ферментів, одночасно з ледіпасвіром/софосбувіром, їх концентрація у плазмі крові може знижуватись. *Ледіпасвір in vitro* призводив до інгібування CYP3A4 та UGT1A1 кишечника. Лікарські препарати з вузьким терапевтичним діапазоном, а також ті, що метаболізуються цими ферментами, слід призначати з обережністю, та вести безперервний моніторинг.

Здатність інших препаратів впливати на дію Харвоні



Ледіпасвір та софосбувір є субстратами переносників лікарських препаратів P-гр та BCRP, на відміну від GS-331007. Лікарські препарати, які є сильними індукторами P-гр (напр., рифампіцин, препарати звіробію, карбамазепіт на фенітоїн), можуть призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, з відповідним зниженням терапевтичної ефективності ледіпасвіру/софосбувіру, і одночасне їх застосування з препаратом Харвоні протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливі заходи безпеки»). Супутнє застосування з лікарськими препаратами, які інгібують P-гр та/або BCRP, може призвести до підвищення концентрації ледіпасвіру та софосбувіру без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі крові; супутнє застосування препарату Харвоні з інгібіторами P-гр та/або BCRP не заборонене. Клінічно значущі види медикаментозної взаємодії з ледіпасвіром/софосбувіром, опосередковані ферментами CYP450 або UGT1A1, маловірогідні.

Взаємодія між препаратом Харвоні та іншими лікарськими засобами

В Таблиці 2 наведений перелік встановлених або можливих клінічно значущих взаємодій між препаратами (де 90% довірчий інтервал [ДІ] межі геометричного середнього [МГС] відношення знаходився в межах « \leftrightarrow », збільшувався « \uparrow », або зменшувався « \downarrow » стосовно попередньо встановлених меж еквівалентності). Описані види медикаментозної взаємодії базуються на дослідженнях, проведених або за використання ледіпасвіру/софосбувіру, або ледіпасвіру та софосбувіру в якості незалежних лікарських засобів, або являють собою ймовірні види медикаментозної взаємодії, можливі за використання ледіпасвіру/софосбувіру. Дані у таблиці не є вичерпними.

Таблиця 2. Взаємодія між препаратом Харвоні та іншими лікарськими препаратами

Лікарські препарати за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90% ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації стосовно сукупного застосування з препаратом Харвоні
ЗАСОБИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КИСЛОТНОСТІ		
<i>Антациди</i>		
напр., гідроксид алюмінію або магнію; карбонат кальцію	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (підвищення рН шлункового соку)	Розчинність ледіпасвіру знижується з підвищенням рН. Передбачається, що лікарські препарати, які знижують рН шлункового соку, призводять до зниження концентрації ледіпасвіру. Рекомендується приймати анатациди та Харвоні окремо, інтервал між прийомами повинен становити 4 години
<i>Антагоністи H₂-рецепторів</i>		
Фамотидин (разовий прийом 40 мг)/ ледіпасвір (разовий прийом 90 мг) ^c / софосбувір (разовий прийом 400 мг) ^{c, d}	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,80 (0,69, 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76, 1,06) Софосбувір ↑ C _{max} 1,15 (0,88, 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00, 1,24)	Антагоністи H ₂ -рецепторів можна застосовувати одночасно або незалежно від препарату Харвоні у дозах, які не перевищують співставні з 40 мг фамтидину з прийомом двічі на добу.
Одночасний прийому фамотидину та Харвоні ^d	GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97, 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,11)	



Циметидин ^с Низатидин ^е Ранітидин ^с	(підвищення рН шлункового соку)	
Фамотидин (разовий прийом 40 мг)/ ледіпасвір (разовий прийом 90 мг) ^с / софосбувір (разовий прийом 400 мг) ^{с, d} Прийом фамотидину за 12 години до прийому Харвоні ^d	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,83 (0,69, 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,20) Софосбувір ↔ C _{max} 1,00 (0,76, 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07, 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,12) (підвищення рН шлункового соку)	
Інгібітори протонної помпи		
Омепразол (20 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг разовий прийом) ^с / софосбувір (400 мг разовий прийом) ^с Омепразол за одночасного прийому з препаратом Харвоні Лансопрозол ^е Рабепразол ^е Пантопрозол ^е Езомепразол ^е	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,89 (0,61, 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66, 1,39) Софосбувір ↔ C _{max} 1,12 (0,88, 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80, 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01, 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96, 1,12) (підвищення рН шлункового соку)	Інгібітори протонної помпи у дозах, порівнюваних з 20 мг омепразолу, можна приймати разом з препаратом Харвоні. Інгібітори протонної помпи не слід приймати до прийому Харвоні.
ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон	Взаємодія не вивчена.	Призначати лише за відсутності альтернатив. За використання цього лікарського препарату разом з Харвоні рекомендований безперервний моніторинг (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Небажані реакції»).
Дигоксин	Взаємодія не вивчена.	Одночасне застосування препарату



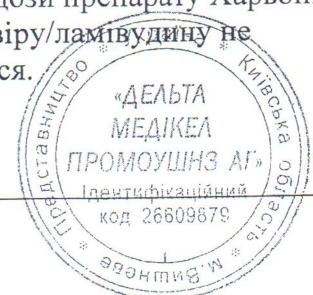
	<p><i>Прогнозується:</i> ↑ дигоксин ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(Інгібування P-gr)</p>	<p>Харвоні з дигоксином може призвести до підвищення концентрації дигоксину. У випадку одночасного застосування з препаратом Харвоні слід бути обережними та вести моніторинг терапевтичних концентрацій дигоксину.</p>
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
<p>Дабігатрану етексилат</p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ дабігатран ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(Інгібування P-gr)</p>	<p>У випадку одночасного застосування дабігатрану етексилату з препаратом Харвоні рекомендований клінічний моніторинг, контроль ознак кровотечі та анемії. Коагулограма дозволяє виявити пацієнтів в групі підвищеного ризику кровотечі через підвищення експозиції дабігатрану.</p>
ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ		
<p>Карбамазепін Фенітоїн Фенобарбітал Окскарбазепін</p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↓ GS-331007</p> <p>(Індукція P-gr)</p>	<p>Одночасне застосування препарату Харвоні та карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу або окскарбазепіну може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності Харвоні. Харвоні не слід застосовувати одночасно з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом або окскарбазепіном.</p>
ПРОТИМІКОБАКТЕРІЙНІ ЗАСОБИ		
<p>Рифампіцин (600 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг разовий прийом)^d</p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> Рифампіцин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Фактично:</i> Ледіпасвір ↓ C_{max} 0,65 (0,56, 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48)</p> <p>(Індукція P-gr)</p>	<p>Препарат Харвоні не слід використовувати одночасно з рифампіцином, сильним індуктором P-gr (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p>
<p>Рифампіцин (600 мг раз на добу)/ софосбувір (400 мг разовий прийом)^d</p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> Рифампіцин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p>	



	<p><i>Фактично:</i> Софосбувір ↓ C_{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03)</p> <p>(Індукція Р-гр)</p>	
Рифабутин Рифапентин	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(Індукція Р-гр)</p>	Одночасне застосування препарату Харвоні та рифабутину або рифапентину може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності Харвоні. Таке одночасне застосування не рекомендується.
ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВГС		
Симепревір (150 мг раз на добу)/ ледіпасвір (30 мг раз на добу)	<p>Симепревір ↑ C_{max} 2,61 (2,39, 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44, 2,96)</p> <p>Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,81 (1,69, 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77, 2,07)</p>	Концентрації ледіпасвіру, софосбувіру та симепревіру підвищуються при одночасному застосуванні симепревіру та препарату Харвоні. Одночасне застосування не рекомендується.
<i>Симепревір^h</i>	<p>Симепревір ↔ C_{max} 0,96 (0,71, 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67, 1,33)</p> <p>Софосбувір ↑ C_{max} 1,91 (1,26, 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25, 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,69 (0,52, 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87, 1,37)</p>	
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ		
Ефавіренц/емтрицита бін/тенофовіру дизопроксилфумарат (600 мг/ 200 мг/ 300 мг/ раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу) ^c / софосбувір (400 мг раз на добу) ^{c, d}	<p>Ефавіренц ↔ C_{max} 0,87 (0,79, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84, 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83, 0,99)</p> <p>Емтрицитабін ↔ C_{max} 1,08 (0,97, 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98, 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98, 1,11)</p>	Корекція дози препарату Харвоні або ефавіренцу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилфумарату не вимагається.



	<p>Тенофовір $\uparrow C_{\max}$ 1,79 (1,56, 2,04) \uparrow AUC 1,98 (1,77, 2,23) $\uparrow C_{\min}$ 2,63 (2,32, 2,97)</p> <p>Ледіпасвір $\downarrow C_{\max}$ 0,66 (0,59, 0,75) \downarrow AUC 0,66 (0,59, 0,75) $\downarrow C_{\min}$ 0,66 (0,57, 0,76)</p> <p>Софосбувір $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,03 (0,87, 1,23) \leftrightarrow AUC 0,94 (0,81, 1,10)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,86 (0,76, 0,96) \leftrightarrow AUC 0,90 (0,83, 0,97) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,07 (1,02, 1,13)</p>	
<p>Емтрицитабін/рилпівірин/тонофовір дизопроксилфумарат (200 мг/ 25 мг/ 300 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу)^c/ софосбувір (400 мг раз на добу)^{c, d}</p>	<p>Емтрицитабін $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,02 (0,98, 1,06) \leftrightarrow AUC 1,05 (1,02, 1,08) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,06 (0,97, 1,15)</p> <p>Рилпівірин $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,97 (0,88, 1,07) \leftrightarrow AUC 1,02 (0,94, 1,11) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,12 (1,03, 1,21)</p> <p>Тенофовір $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,32 (1,25, 1,39) \uparrow AUC 1,40 (1,31, 1,50) $\uparrow C_{\min}$ 1,91 (1,74, 2,10)</p> <p>Ледіпасвір $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,01 (0,95, 1,07) \leftrightarrow AUC 1,08 (1,02, 1,15) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,16 (1,08, 1,25)</p> <p>Софосбувір $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,05 (0,93, 1,20) \leftrightarrow AUC 1,10 (1,01, 1,21)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,06 (1,01, 1,11) \leftrightarrow AUC 1,15 (1,11, 1,19) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,18 (1,13, 1,24)</p>	<p>Корекція дози препарату Харвоні або емтрицитабіну/рилпівірину/тенофовір дизопроксилфумарату не вимагається.</p>
<p>Абакавір/ламівудин (600 мг/ 300 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу)^c/ софосбувір (400 мг раз на добу)^{c, d}</p>	<p>Абакавір $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,92 (0,87, 0,97) \leftrightarrow AUC 0,90 (0,85, 0,94)</p> <p>Ламівудин $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,93 (0,87, 1,00)</p>	<p>Корекція дози препарату Харвоні або абакавіру/ламівудину не вимагається.</p>



	<p>↔ AUC 0,94 (0,90, 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05, 1,20)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,10 (1,01, 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10, 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17, 1,36)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 1,08 (0,85, 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09, 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94, 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01, 1,14)</p>	
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНАЗИ ВІЛ		
Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/ 100 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу) ^{c/} софосбувір (400 мг раз на добу) ^{c, d}	<p>Атазанавір ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25, 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58, 1,93)</p> <p>Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,98 (1,78, 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89, 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08, 2,67)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 0,96 (0,88, 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08, 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18, 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21, 1,36)</p>	<p>Корекція дози препарату Харвоні або атазанавіру (активованого ритонавіром) не вимагається.</p> <p>Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + атазанавір/ритонавір наведені нижче.</p>



<p>Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/ 100 мг раз на добу) + емтрицитабін/ тенофовір дизопроксилфумарат (200 мг/ 300 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу)^{c/} софосбувір (400 мг раз на добу)^{c, d}</p> <p>Прийом одночасно^f</p>	<p>Атазанавір ↔ C_{max} 1,07 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18, 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45, 1,84) Ритонавір ↔ C_{max} 0,86 (0,79, 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89, 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27, 1,64) Емтрицитабін ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97, 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96, 1,12) Тенофовір ↑ C_{max} 1,47 (1,37, 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29, 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38, 1,57) Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,68 (1,54, 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74, 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91, 2,50) Софосбувір ↔ C_{max} 1,01 (0,88, 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02, 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12, 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25, 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34, 1,49)</p>	<p>За призначення разом з тенофовір дизопроксилфумаратом в сукупності з атазанавіром/ритонавіром, препарат Харвоні підвищує концентрацію тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовір дизопроксилфумарату на фоні застосування препарату Харвоні та активатора фармакокінетики (напр., ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обачністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p> <p>Концентрації атазанавіру також зростають, з ризиком зростання рівнів білірубину/виникнення жовтяниці. Цей ризик ще вищий у випадку, якщо рибавірин застосовується у комплексі лікування ВГС.</p>
<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/ 100 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу)^d</p>	<p>Дарунавір ↔ C_{max} 1,02 (0,88, 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84, 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86, 1,10)</p> <p>Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,45 (1,34, 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28, 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29, 1,51)</p>	<p>Корекція дози препарату Харвоні або дарунавіру (активованого ритонавіром) не вимагається.</p> <p>Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + дарунавір/ритонавір наведені нижче.</p>
<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/ 100 мг раз на добу)/ софосбувір (400 мг раз на добу)</p>	<p>Дарунавір ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p>Софосбувір ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30)</p>	



<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/ 100 мг раз на добу) + емтрицитабін/ тенофовір дизопроксилфумарат (200 мг/ 300 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу)^{c/} софосбувір (400 мг раз на добу)^{c, d}</p> <p>Прийом одночасно^f</p>	<p>Дарунавір ↔ C_{max} 1,01 (0,96, 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99, 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98, 1,20) Ритонавір ↔ C_{max} 1,17 (1,01, 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15, 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34, 1,63) Емтрицитабін ↔ C_{max} 1,02 (0,96, 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00, 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97, 1,10) Тенофовір ↑ C_{max} 1,64 (1,54, 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42, 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49, 1,70) Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,11 (0,99, 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00, 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04, 1,31) Софосбувір ↓ C_{max} 0,63 (0,52, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65, 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04, 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16, 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20, 1,32)</p>	<p>При застосуванні з дарунавіром/ритонавіром разом з тенофовіром дизопроксилфумаратом препарат Харвоні призводив до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовірів дизопроксилфумарату на фоні застосування препарату Харвоні та активатора фармакокінетики (напр., ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обачністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p>
<p>Лопінавір, активований ритонавіром + емтрицитабін/тенофовір дизопроксилфумарат</p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ лопінавір ↑ ритонавір ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір ↑ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p>	<p>При застосуванні з лопінавіром/ритонавіром разом з тенофовіром дизопроксилфумаратом препарат Харвоні може призвести до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовірів дизопроксилфумарату на фоні застосування препарату Харвоні та активатора фармакокінетики (напр., ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обачністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p>
<p>Типранавір, активований ритонавіром</p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p>	<p>Одночасне застосування препарату Харвоні та типранавіру (активованого ритонавіром) може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру, що може стати</p>



	(Індукція P-gp)	причиною зниження терапевтичної ефективності Харвоні. Одночасне застосування не рекомендується.
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір (400 мг двічі на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу) ^d	Ралтегравір ↓ C _{max} 0,82 (0,66, 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70, 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90, 1,46) Ледіпасвір ↔ C _{max} 0,92 (0,85, 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84, 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81, 0,98)	Корекція дози препарату Харвоні або ралтегравіру не вимагається.
Ралтегравір (400 мг двічі на добу)/ софосбувір (400 мг раз на добу) ^d	Ралтегравір ↓ C _{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81, 1,12) Софосбувір ↔ C _{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99, 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)	
Елвітегравір/ кобіцистат/ емтрицитабін/ тенофовір дизопроксилфумарат (150 мг/ 150 мг/ 200 мг/ 300 мг раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу) ^c / софосбувір (400 мг раз на добу) ^c	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір <i>Фактично:</i> Елвітегравір ↔ C _{max} 0,88 (0,82, 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95, 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23, 1,49) Кобіцистат ↔ C _{max} 1,25 (1,18, 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49, 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47, 5,22) Ледіпасвір ↑ C _{max} 1,63 (1,51, 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64, 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76, 2,08) Софосбувір ↑ C _{max} 1,33 (1,14, 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21, 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22, 1,44)	Препарат Харвоні у випадку одночасного застосування з елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/теніфовіром може призвести до підвищення концентрації тенофовіру. Безпечність тенофовіру дизопроксилфумарату на фоні застосування препарату Харвоні та активатора фармакокінетики (напр., ритонавіру або кобіцистату) не вивчена. Цю комбінацію слід застосовувати з обачністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).



	<p>↑ AUC 1,44 (1,41, 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47, 1,59)</p>	
Долутегравір	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ долутегравір ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p>	Корекція дози не вимагається.
РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↓ GS-331007</p> <p>(Індукція P-gp)</p>	Одночасне застосування препарату Харвоні з препаратами звіробою протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
ІНГІБІТОРИ РЕДУКТАЗИ НМГ-СоА		
Розувастатин ^g	<p>↑ розувастатин</p> <p>(інгібування переносників лікарських препаратів OATP та BCRP)</p>	Одночасне застосування препарату Харвоні та розувастатину може призвести до суттєвого підвищення концентрації розувастатину (збільшення AUC у декілька разів), що веде до підвищення ризику міопатії, у тому числі рабдоміолізу. Одночасне застосування препарату Харвоні з розувастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Правастатин ^g	↑ правастатин	Одночасне застосування препарату Харвоні з правастатином може призвести до суттєвого підвищення концентрації правастатину, що веде до підвищення ризику міопатії. Таким пацієнтам рекомендований клінічний та біохімічний контроль, і може постати необхідність у корекції дози (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Інші статини	<p><i>Прогнозується:</i> ↑ статини</p>	Не можна виключати вірогідність взаємодії з іншими інгібіторами редуктази НМГ-СоА. При одночасному застосуванні з препаратом Харвоні рекомендоване зниження дози статинів та ретельний моніторинг на предмет небажаних реакцій на статини (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i></p>	Корекція дози препарату Харвоні або метадону не вимагається.



	↔ ледіпасвір	
Метадон (Метадон в якості підтримуючої терапії [від 30 до 130 мг/добу])/ софосбувір (400 мг раз на добу) ^d	<p>R-метадон ↔ C_{max} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77, 1,14)</p> <p>S-метадон ↔ C_{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74, 1,22)</p> <p>Софосбувір ↓ C_{max} 0,95 (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)</p>	
ІМУНОСУПРЕСАНТИ		
Циклоспорин ^g	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ ледіпасвір ↔ циклоспорин	Корекція дози препарату Харвоні або циклоспорину не вимагається.
Циклоспорин (600 мг разовий прийом)/ софосбувір (400 мг разовий прийом) ^h	<p>Циклоспорин ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14)</p> <p>Софосбувір ↑ C_{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20)</p>	
Такролімус	Такролімус Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ ледіпасвір	Корекція дози препарату Харвоні або такролімусу не вимагається.
Такролімус (5 мг разовий прийом)/ софосбувір (400 мг разовий прийом) ^h	<p>Такролімус ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84, 1,40)</p> <p>Софосбувір ↓ C_{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13)</p>	
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		



<p>Норгестимат/ етинілестрадіол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/ 0,25 мг/ етинілестрадіол 0,025 мг)/ ледіпасвір (90 мг раз на добу)^d</p>	<p>Норелгестромін ↔ C_{max} 1,02 (0,89, 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90, 1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91, 1,31)</p> <p>Норгестрел ↔ C_{max} 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82, 1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81, 1,23)</p> <p>Етинілестрадіол ↑ C_{max} 1,40 (1,18, 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04, 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79, 1,22)</p>	<p>Корекція дози пероральних контрацептивів не вимагається.</p>
<p>Норгестимат/ етинілестрадіол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/ 0,25 мг/ етинілестрадіол 0,025 мг)/ софосбувір (400 мг раз на добу)^d</p>	<p>Норелгестромін ↔ C_{max} 1,07 (0,94, 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92, 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89, 1,28)</p> <p>Норгестрел ↔ C_{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98, 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00, 1,51)</p> <p>Етинілестрадіол ↔ C_{max} 1,15 (0,97, 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80, 1,23)</p>	

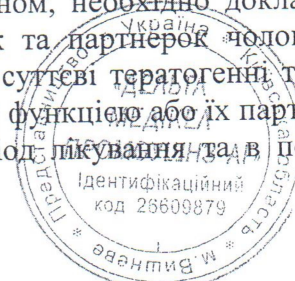
- a. Середнє відношення (90% ДІ) фармакокінетики супутнього лікарського засобу, призначеного разом з досліджуваними медичними препаратами, незалежно або у комбінації. Відсутність ефекту = 1,00.
- b. Усі дослідження з вивчення взаємодії проведені на здорових волонтерах.
- c. Прийом у вигляді препарату Харвоні.
- d. Межі відсутності фармакокінетичної взаємодії 70-143%.
- e. Ці препарати входять до класу препаратів, де неможливо прогнозувати подібні види взаємодії.
- f. Поетапний прийом (раз на 12 годин) атазанавіру/ритонавіру + емтрицитабін/теніфовір дизопроксилфумарат або дарунавіру/ритонавіру + емтрицитабін/теніфовір дизопроксилфумарат та препарату Харвоні дав подібні результати.
- g. Дослідження проведено у присутності двох інших протівірусних препаратів прямої дії.
- h. Межі біоеквівалентності/еквівалентності 80-125%.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки з непорушеною репродуктивною функцією / контрацепція в чоловіків та жінок

У випадку застосування препарату Харвоні разом з рибавірином, необхідно докласти максимальних зусиль для попередження вагітності пацієнок та партнерок чоловіків-пацієнтів. В тварин, котрим вводили рибавірин, зареєстровані суттєві тератогенні та/або ембріоцидальні ефекти. Жінки з непорушеною репродуктивною функцією або їх партнери повинні використовувати ефективні види контрацепції в період лікування та в період



після завершення лікування, згідно з рекомендаціями, наведеними в інструкції для медичного застосування рибавіріну. Для отримання додаткової інформації дивіться інструкцію для медичного застосування рибавіріну.

Вагітність

Дані стосовно використання ледіпасвіру, софосбувіру або препарату Харвоні вагітними жінками відсутні, або таких даних вкрай мало (менше 300 наслідків вагітності).

В дослідженнях на тваринах не спостерігалось негативного впливу в контексті репродуктивної токсичності. В щурів та кролів не відмічено суттєвих наслідків на розвиток плоду за використання ледіпасвіру або софосбувіру. Натомість, не було можливості у повному обсязі встановити межі експозиції софосбувіру в щурів відносно експозиції в людини за рекомендованої клінічної дози.

В якості профілактичного заходу рекомендовано уникати застосування препарату Харвоні під час вагітності.

Годування грудьми

Невідомо, чи ледіпасвір або софосбувір та його метаболіти виводяться у грудне молоко.

Наявні дані фармакокінетики в тварин показали, що ледіпасвір та метаболіти софосбувіру наявні у молоці.

Ризик для новонароджених/немовлят не виключений. Відповідно, протягом годування грудьми препарат Харвоні застосовувати не слід.

Фертильність

Дані щодо впливу препарату Харвоні на фертильність людини відсутні. Результати досліджень на тваринах не показали негативного впливу ледіпасвіру або софосбувіру на фертильність.

У випадку одночасного застосування рибавіріну та препарату Харвоні застосовується протипоказання стосовно призначення рибавіріну під час вагітності та годування грудьми (див. також інструкцію для медичного застосування рибавіріну).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Харвоні (за незалежного застосування або у комбінації з рибавірином) не виявляє негативного впливу на здатність керувати транспортним засобом та працювати з механізмами. Натомість, пацієнтам слід наголосити, що серед пацієнтів, які проходили лікування ледіпасвіром/софосбувіром, втомлюваність спостерігалася частіше у порівнянні з плацебо.

Спосіб застосування та дози.

Призначення препарату Харвоні та моніторинг його прийому повинні здійснюватися лікарем, який має досвід лікування пацієнтів з ХГС.

Позологія

Рекомендована доза Харвоні складає одну таблетку раз на добу, під час їжі або в перервах між їжею (див. розділ «Фармакокінетика»).



Таблиця 3. Рекомендована тривалість лікування препаратом Харвоні та рекомендовані методи застосування супутньо призначеного рибавіріну для певних підгруп

Популяція пацієнтів*	Лікування та тривалість
<i>Пацієнти з ХГС генотипу 1, 4, 5 або 6</i>	
Пацієнти без цирозу	<p>Харвоні протягом 12 тижнів.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Харвоні протягом 8 тижнів можна рекомендувати для популяції пацієнтів, інфікованих збудником з генотипом 1, які не проходили лікування (див. розділ «Фармакодинаміка», дослідження ION-3). – Харвоні + рибавірін протягом 12 тижнів або Харвоні (без рибавіріну) протягом 24 тижнів слід призначати пацієнтам, які проходили лікування, з невизначеними варіантами подальшого лікування (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Пацієнти з компенсованим цирозом	<p>Харвоні + рибавірін протягом 12 тижнів або Харвоні (без рибавіріну) протягом 24 тижнів.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Харвоні (без рибавіріну) протягом 12 тижнів можна рекомендувати пацієнтам, які входять до групи низького ризику клінічного прогресування захворювання, та в яких визначені подальші варіанти терапії (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Пацієнти після трансплантації печінки з цирозом або компенсованим цирозом	<p>Харвоні + рибавірін протягом 12 тижнів (див. розділ «Фармакодинаміка»).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Харвоні (без рибавіріну) протягом 12 тижнів (в пацієнтів без цирозу) або 24 тижнів (в пацієнтів з цирозом) можна рекомендувати пацієнтам, котрим протипоказаний рибавірін, або в яких непереносимість рибавіріну.
Пацієнти з декомпенсованим цирозом, незалежно від наявності чи відсутності трансплантації	<p>Харвоні + рибавірін протягом 12 тижнів (див. розділ «Фармакодинаміка»).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Харвоні (без рибавіріну) протягом 24 тижнів (в пацієнтів з цирозом) можна рекомендувати пацієнтам, котрим протипоказаний рибавірін, або в яких непереносимість рибавіріну.
<i>Пацієнти з генотипом 3 ХГС</i>	
Пацієнти з компенсованим цирозом та/або неефективністю попереднього лікування	Харвоні + рибавірін протягом 24 тижнів (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка»).



* У тому числі пацієнти з коінфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

У випадку застосування у комбінації з рибавірином, дивіться також інструкцію для медичного застосування рибавірину.

У пацієнтів з декомпенсованим цирозом, що вимагає додавання рибавірину до курсу лікування (див. Таблицю 3), добова доза рибавірину залежить від маси тіла (<75 кг = 1000 мг та ≥ 75 кг = 1200 мг), дві окремі дози приймати перорально під час їжі.

В пацієнтів з декомпенсованим цирозом, рибавірин слід приймати у початковій дозі 600 мг у вигляді розділеної добової дози. За достатньої переносимості препарату у початковій дозі, допускається титрування дози до максимуму 1000-1200 мг на добу (1000 мг за маси тіла пацієнта <75 кг та 1200 мг за маси тіла пацієнта ≥ 75 кг). За недостатньої переносимості препарату у початковій дозі її необхідно зменшити за клінічними показами, виходячи з рівня гемоглобіну.

Корекція дози рибавірину в пацієнтів, які приймають 1000-1200 мг на добу.

У випадку застосування препарату Харвоні у комбінації з рибавірином, та за наявності в пацієнта серйозної небажаної реакції, потенційно зв'язаної з рибавірином, необхідно провести корекцію дози рибавірину або відмінити його, за необхідності, доки небажану реакцію не буде усунено, або доки не зменшиться її ступінь важкості. У Таблиці 4 наведені інструкції з корекції дози та відміни лікування залежно від рівня гемоглобіну та кардіологічного статусу пацієнта.

Таблиця 4. Інструкції щодо корекції дози рибавірину за одночасного застосування з препаратом Харвоні

Лабораторні показники	Знизити дозу рибавірину до 600 мг/добу, якщо:	Припинити лікування рибавірином, якщо:
Гемоглобін в пацієнтів за відсутності кардіологічної патології	<10 г/дл	<8,5 г/дл
Гемоглобін в пацієнтів за наявності в анамнезі стабільного серцевого захворювання	≥ 2 г/дл зниження рівня гемоглобіну протягом будь-якого 4-тижневого періоду лікування	<12 г/дл, незважаючи на прийом у зниженій дозі протягом 4 тижнів

Після відміни рибавірину через відхилення лабораторних показників або розвиток клінічних проявів, слід спробувати поновити прийом рибавірину у дозі 600 мг добу з подальшим підвищенням дози до 800 мг на добу. Натомість, не рекомендується підвищення дози рибавірину до початково призначеної (від 1000 мг до 1200 мг на добу).

Пацієнтам слід повідомити, що у випадку блювання протягом 5 годин з моменту прийому слід прийняти наступну таблетку. Якщо блювання виникло понад 5 годин після прийому, додатковий прийом не потрібний (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо прийом пропущений, і ще не пройшло 18 годин з моменту пропущеного прийому, пацієнтові слід прийняти таблетку якомога швидше, і виконати наступний прийом у запланований час. Якщо з моменту прийому пройшло 18 годин, пацієнтові необхідно дочекатися часу наступного планового прийому. Пацієнтам заборонено приймати препарат у подвійній дозі.

Пацієнти похилого віку.

Корекція дози для пацієнтів похилого віку не проводиться (див. розділ «Фармакокінетика»).



Ниркова недостатність.

Корекція дози препарату Харвоні для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна. Безпечність ледіпасвіру/софосбувіру в пацієнтів з важкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) з необхідністю проведення гемодіалізу, не вивчена (див. розділ «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність.

Корекція дози препарату Харвоні для пацієнтів з легкою, помірною або важкою печінковою недостатністю (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркотта [СРТ]) (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпечність та ефективність ледіпасвіру/софосбувіру встановлені в пацієнтів з декомпенсованим цирозом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Шлях введення

Для перорального прийому.

Пацієнтам необхідно заковтувати таблетку цілком, під час їжі або у проміжках між їжею. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою мають гіркий смак, тому не рекомендується їх розжовувати або розкушувати (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпечність препарату Харвоні в дітей та підлітків до 18 років не вивчена. Дані відсутні.

Передозування.

Найвища документована доза ледіпасвіру та софосбувіру складала 120 мг двічі на добу протягом 10 днів, та разовий прийом у дозі 1200 мг, відповідно. У цих дослідженнях, проведених із залученням здорових волонтерів, не спостерігалось непередбачених ефектів при таких рівнях дози, і частота та важкість небажаних явищ були близькими до таких у групі плацебо. Вплив препарату у більш високих дозах невідомий.

Специфічного антидоту на випадок передозування препарату Харвоні не існує. У випадку передозування необхідно вести моніторинг стану пацієнта на предмет токсичності. Лікування передозування препаратом Харвоні складається з загальних допоміжних заходів, у тому числі моніторингу основних функцій життєдіяльності, а також спостереження за клінічним статусом пацієнта. Ефективне видалення ледіпасвіру за допомогою гемодіалізу малоімовірно, оскільки ледіпасвір зв'язується з білками плазми крові. Гемодіаліз дозволяє ефективно видаляти основний метаболіт софосбувіру у крові, GS-331007, з коефіцієнтом видалення 53%.

Побічні реакції.

Загальна інформація щодо профілю безпечності

Аналіз безпечності ледіпасвіру/софосбувіру базується на сукупних даних трьох клінічних досліджень 3 фази (ION-3, ION-1 та ION-2) з включенням 215, 539 та 326 пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів, відповідно; і 216, 328 та 328 пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів, відповідно. У цих дослідженнях не було контрольної групи без прийому ледіпасвіру/софосбувіру. Додаткові дані включають подвійне сліпе порівняння безпечності ледіпасвіру/софосбувіру (12 тижнів) та плацебо в 155 пацієнтів з цирозом.

Частка пацієнтів, які достроково припинили лікування через небажані явища, складала 0%, <1% та 1% серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів, відповідно; і <1%, 0% та 2% серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів, відповідно.



У клінічних дослідженнях втомлюваність та головний біль частіше спостерігалися серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір у порівнянні з плацебо. Коли проводили вивчення дії ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином, найчастішими побічними медикаментозними реакціями на ледіпасвір/софосбувір + рибавірин в комплексі комбінованої терапії відповідали встановленому профілю безпечності рибавірину, без зростання частоти або ступеню важкості передбачуваних побічних медикаментозних реакцій.

При застосуванні Харвоні спостерігалися такі небажані реакції (Таблиця 5). Побічні реакції нижче наведені за класом систем органів та частотою. Частота визначається наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) або дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 5. Побічні медикаментозні реакції, виявлені в період застосування препарату Харвоні

Частота	Побічна реакція на препарат
<i>Порушення з боку нервової системи:</i>	
Дуже часто	головний біль
<i>Розлади загального характеру:</i>	
Дуже часто	Втомлюваність

Пацієнти з декомпенсованим цирозом та/або пацієнти, які очікували на трансплантацію печінки або перебували після трансплантації печінки

Профіль безпечності ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином за прийому протягом 12 або 24 тижнів пацієнтами з декомпенсованим захворюванням печінки та/або пацієнтами після трансплантації печінки, вивчали у відкритому дослідженні (SOLAR-1). Серед пацієнтів з декомпенсованим цирозом та/або пацієнтів після трансплантації печінки, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, не виявлено нових побічних медикаментозних реакцій. Хоча небажані явища, у тому числі серйозні небажані явища, у цьому дослідженні виявлялися частіше, ніж у дослідженнях, в яких не приймали участі пацієнти з декомпенсацією та/або пацієнти в період після трансплантації печінки, наявні небажані явища були передбачувані, як клінічні наслідки запущеного захворювання печінки та/або трансплантації, або відповідали встановленому профілю безпечності рибавірину

Зниження рівня гемоглобіну до < 10 г/дл та $< 8,5$ г/дл протягом лікування спостерігалось в 39% та 13% пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, відповідно. Рибавірин відмінено в 19% пацієнтів.

10% реципієнтам печінкового трансплантату замінено імуносупресивні засоби.

Пацієнти дитячого віку

Безпечність препарату Харвоні в дітей та підлітків до 18 років не вивчена. Дані відсутні.

Опис обраних побічних реакцій

Серцева аритмія

Випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у випадку застосування препарату Харвоні разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливі заходи безпеки »).

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського препарату мають велике значення. Вони дозволяють продовжувати моніторинг співвідношення переваги/ризик лікарського препарату. Працівників системи охорони здоров'я просять



повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції за допомогою державної системи інформування.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Білий флакон із поліетилену високої щільності (ПЕВЩ) та поліпропіленовою (ПП) кришкою для захисту від дітей закритий алюмінієвою фольгою. Кожен флакон містить 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з осушувачем із силікагелю і поліестерною катушкою.

Категорія відпуску.

Відпускається за рецептом лікаря.

Виробник.

Гілеад Сайєнсиз Айеленд ЮС / Gilead Sciences Ireland UC.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

ІДА Бізнес і Технолоджі Парк, Каррігтохілл, Ко. Корк, Ірландія /
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland.

Заявник.

Гілеад Сайєнсиз, Інк. / Gilead Sciences, Inc.

Місцезнаходження заявника.

333 Лайксайд Драйв, Фостер Сіті, Каліфорнія, США /
333 Lakeside Drive, Foster City, California, USA.

Дата останнього перегляду.

