Зразок оригіналу
інструкції лікарського засобу

До Реєстраційного Посвідчення
№ UA/17223/01/02
від 19.02.19 р.

LEDVIR™

Ledipasvir/Sofosbuvir Tablets 90 mg /400 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film coated tablets contains
Ledipasvir.....90 mg
Sofosbuvir.....400 mg
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.
Light blue, Oval shaped, biconvex, beveled edge film-coated tablet debossed with "LSF" on one side of the tablet and "M" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).
For hepatitis C virus (HCV) genotype-specific activity see sections 4.4 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of patients with CHC.

Posology

The recommended dose of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is one tablet once daily with or without food (see section 5.2).

Table 1: Recommended treatment duration for Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and the recommended use of co-administered ribavirin for certain subgroups

Patient population*	Treatment and duration
Patients with genotype 1, 4, 5 or 6 CHC	
Patients without cirrhosis	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg for 12 weeks. - Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg for 8 weeks may be considered in previously untreated genotype 1-infected patients (see section 5.1, ION-3 study). - Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirin for 12 weeks or Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (without ribavirin) for 24 weeks should be considered for previously treated patients with uncertain subsequent retreatment options (see section 4.4).
Patients with compensated cirrhosis	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirin for 12 weeks or Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (without ribavirin) for 24 weeks. - Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (without ribavirin) for 12 weeks may be considered for patients deemed at low risk for clinical disease progression and who have subsequent retreatment options (see section 4.4).
Patients who are post-liver transplant without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirin for 12 weeks (see section 5.1). - Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (without ribavirin) for 12 weeks (in patients without cirrhosis) or 24 weeks (in patients with cirrhosis) may be considered for patients who are ineligible for or intolerant to ribavirin.
Patients with decompensated cirrhosis, irrespective of transplant status	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirin for 12 weeks (see section 5.1). - Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (without ribavirin) for 24 weeks may be considered in patients who are ineligible for or intolerant to ribavirin.
Patients with genotype 3 CHC	
Patients with compensated cirrhosis and/or prior treatment failure	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirin for 24 weeks (see sections 4.4 and 5.1).

* Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV).

When used in combination with ribavirin, refer also to the Summary of Product Characteristics of ribavirin.

In patients without decompensated cirrhosis requiring the addition of ribavirin to their treatment regimen (see Table 1), the daily dose of ribavirin is weight based (< 75 kg = 1,000 mg and ≥ 75 kg = 1,200 mg) and administered orally in two divided doses with food.

In patients with decompensated cirrhosis, ribavirin should be administered at a starting dose of 600 mg given in a divided daily dose. If the starting dose is well-tolerated, the dose can be titrated up to a maximum of 1,000-1,200 mg

Dose modification of ribavirin in patients taking 1,000-1,200 mg daily

If Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is used in combination with ribavirin and a patient has a serious adverse reaction potentially related to ribavirin, the ribavirin dose should be modified or discontinued, if appropriate, until the adverse reaction abates or decreases in severity. Table 2 provides guidelines for dose modifications and discontinuation based on the patient's haemoglobin concentration and cardiac status.

Table 2: Ribavirin dose modification guideline for co-administration with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets

Laboratory values	Reduce ribavirin dose to 600 mg/ day if:	Discontinue ribavirin if:
Haemoglobin in patients with no cardiac disease	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Haemoglobin in patients with history of stable cardiac disease	≥ 2 g/dL decrease in haemoglobin during any 4-week treatment period	< 12 g/dL despite 4 weeks at reduced dose

Once ribavirin has been withheld due to either a laboratory abnormality or clinical manifestation, an attempt may be made to restart ribavirin at 600 mg daily and further increase the dose to 800 mg daily.

However, it is not recommended that ribavirin be increased to the originally assigned dose (1,000 mg to 1,200 mg daily).

Patients should be instructed that if vomiting occurs within 5 hours of dosing an additional tablet should be taken. If vomiting occurs more than 5 hours after dosing, no further dose is needed (see section 5.1).

If a dose is missed and it is within 18 hours of the normal time, patients should be instructed to take the tablet as soon as possible and then patients should take the next dose at the usual time. If it is after 18 hours then patients should be instructed to wait and take the next dose at the usual time. Patients should be instructed not to take a double dose.

Elderly

No dose adjustment is warranted for elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of Ledipasvir/Sofosbuvir has not been assessed in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m^2) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is required for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh-Turcotte [CPT] class A, B or C) (see section 5.2). Safety and efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir have been established in patients with decompensated cirrhosis (see section 5.1).

Paediatric population

The safety and efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Patients should be instructed to swallow the tablet whole with or without food. Due to the bitter taste, it is recommended that the film-coated tablet is not chewed or crushed (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with Rosuvastatin or St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets should not be administered concomitantly with other medicinal products containing Sofosbuvir.

Genotype-specific activity

Concerning recommended regimens with different HCV genotypes, see section 4.2. Concerning genotype-specific virological and clinical activity, see section 5.1.

The clinical data to support the use of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets in patients infected with HCV genotype 3 are limited (see section 5.1). The relative efficacy of a 12-week regimen consisting of Ledipasvir/ Sofosbuvir + ribavirin, compared to a 24-week regimen of Sofosbuvir + ribavirin has not been investigated. A conservative 24 weeks of therapy is advised in all treatment-experienced genotype 3 patients and those treatment-naïve genotype 3 patients with cirrhosis (see section 4.2).

The clinical data to support the use of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets in patients infected with HCV genotype 2 and 6 are limited (see section 5.1).

Severe bradycardia and heart block

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is used with concomitant amiodarone with or without other drugs that lower heart rate. The mechanism is not established.

The concomitant use of amiodarone was limited through the clinical development of sofosbuvir plus direct-acting antivirals (DAAs). Cases are potentially life threatening, therefore amiodarone should only be used in patients on Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets when other alternative anti-arrhythmic treatments are not tolerated or are contraindicated.

Should concomitant use of amiodarone be considered necessary it is recommended that patients are closely monitored when initiating Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. Patients who are identified as being high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for 48 hours in an appropriate clinical setting.

Due to the long half-life of amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued amiodarone within the past few months and are to be initiated on Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets.

All patients receiving Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets in combination with amiodarone with or without other drugs that lower heart rate should also be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek medical advice urgently should they experience them.

Treatment of patients with prior exposure to HCV direct-acting antivirals

In patients who fail treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir, selection of NS5A resistance mutations that substantially reduce the susceptibility to Ledipasvir is seen in the majority of cases (see section 5.1). Limited data indicate that such NS5A mutations do not revert on long-term follow-up. There are presently no data to support the effectiveness of retreatment of patients who have failed Ledipasvir/Sofosbuvir with a subsequent regimen that contains an NS5A inhibitor. Similarly, there are presently no data to support the effectiveness of NS3/4A protease inhibitors in patients who previously failed prior therapy that included an NS3/4A protease inhibitor. Such patients may therefore be dependent on other drug classes for clearance of HCV infection. Consequently, consideration should be given to longer treatment for patients with uncertain subsequent retreatment options.

Renal impairment

No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets has not been

УКРАЇНА МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ГмбХ 26606387

tablets is used in combination with ribavirin refer also to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for patients with creatinine clearance (CrCl) < 50 mL/min (see section 5.2).

Patients with decompensated cirrhosis and/or who are awaiting liver transplant or post-liver transplant

The efficacy of ledipasvir/sofosbuvir in genotype 5 and genotype 6 HCV-infected patients with decompensated cirrhosis and/or who are awaiting liver transplant or post-liver transplant has not been investigated. Treatment with Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient.

Use with potent P-gp inducers

Medicinal products that are potent P-glycoprotein (P-gp) inducers (e.g. rifampicin, carbamazepine and phenytoin) may significantly decrease Ledipasvir and Sofosbuvir plasma concentration which may lead to reduced therapeutic effect of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. Such medicinal products should not be used with Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets (see section 4.5).

Use with certain HIV antiretroviral regimens

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets has been shown to increase tenofovir exposure, especially when used together with an HIV regimen containing Tenofovir Disoproxil Fumarate and a pharmacokinetic enhancer (Ritonavir or Cobicistat). The safety of tenofovir Disoproxil Fumarate in the setting of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and a pharmacokinetic enhancer has not been established. The potential risks and benefits associated with co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with the fixed-dose combination tablet containing Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/tenofovir Disoproxil Fumarate or tenofovir Disoproxil Fumarate given in conjunction with a boosted HIV protease inhibitor (e.g. Atazanavir or Darunavir) should be considered, particularly in patients at increased risk of renal dysfunction. Patients receiving Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets concomitantly with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/tenofovir Disoproxil Fumarate or with tenofovir Disoproxil Fumarate and a boosted HIV protease inhibitor should be monitored for tenofovir associated adverse reactions. Refer to tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine/tenofovir Disoproxil Fumarate, or Elvitegravir/ Cobicistat/Emtricitabine/tenofovir Disoproxil Fumarate Summary of Product Characteristics for recommendations on renal monitoring.

Use with HMG-CoA reductase inhibitors

Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and HMG-CoA reductase inhibitors (statins) can significantly increase the concentration of the statin, which increases the risk of myopathy and rhabdomyolysis (see section 4.5).

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection

There are no data on the use of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets in patients with HCV/HBV co-infection.

Paediatric population

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is not recommended for use in children and adolescents under 18 years of age because the safety and efficacy have not been established in this population.

Excipients

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets contains lactose. Consequently, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

As Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets contains Ledipasvir and Sofosbuvir, any interactions that have been identified with these active substances individually may occur with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets.

Potential for Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets to affect other medicinal products

Ledipasvir is an *in vitro* inhibitor of drug transporter P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) and may increase intestinal absorption of co-administered substrates for these transporters. *In vitro* data indicate that Ledipasvir may be a weak inducer of metabolising enzymes such as CYP3A4, CYP2C and UGT1A1. Compounds that are substrates of these enzymes may have decreased plasma concentrations when co-administered with Ledipasvir/Sofosbuvir. *In vitro* Ledipasvir inhibits intestinal CYP3A4 and UGT1A1. Medicinal products that have a narrow therapeutic range and which are metabolised by these isoenzymes should be used with caution and carefully monitored.

Potential for other medicinal products to affect Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets

Ledipasvir and Sofosbuvir are substrates of drug transporter P-gp and BCRP while GS-331007 is not. Medicinal products that are potent P-gp inducers (e.g. rifampicin, St. John's wort, carbamazepine and phenytoin) may decrease Ledipasvir and Sofosbuvir plasma concentrations leading to reduced therapeutic effect of Ledipasvir/Sofosbuvir and should not be used with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets (see sections 4.3 and 4.4). Co-administration with medicinal products that inhibit P-gp and/or BCRP may increase Ledipasvir and Sofosbuvir plasma concentrations without increasing GS-331007 plasma concentration; Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets may be co-administered with P-gp and/or BCRP inhibitors. Clinically significant medicinal product interactions with Ledipasvir/Sofosbuvir mediated by CYP450s or UGT1A1 enzymes are not expected.

Interactions between Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and other medicinal products

Table 3 provides a listing of established or potentially clinically significant medicinal product interactions (where 90% confidence interval [CI] of the geometric least-squares mean [GLSM] ratio were within "↔", extended above "↑", or extended below "↓" the predetermined equivalence boundaries). The medicinal product interactions described are based on studies conducted with either Ledipasvir/Sofosbuvir or Ledipasvir and Sofosbuvir as individual agents, or are predicted medicinal product interactions that may occur with Ledipasvir/Sofosbuvir. The table is not all-inclusive.

Table 3: Interactions between Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas	**Effects on medicinal product levels.** **Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C_{max}, C_{min} [a, b]**	**Recommendation concerning co-administration with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets**
ACID REDUCING AGENTS		
Antacids		Ledipasvir solubility decreases as pH increases. Medicinal products that increase gastric pH are expected to decrease concentration of ledipasvir. It is recommended to separate antacid and Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets administration by 4 hours.
e.g. Aluminium or magnesium hydroxide; calcium carbonate	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Increase in gastric pH)	
H2-receptor antagonists		H2-receptor antagonists may be administered simultaneously with or staggered from Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets at a dose that does not exceed
Famotidine (40 mg single dose)/ ledipasvir (90 mg single dose)c/ sofosbuvir (400 mg single dose)[c, d]	Ledipasvir ↓ C_{max} 0.80 (0.69, 0.93) ↔ AUC 0.89 (0.76, 1.06)	

УКРАЇНА «МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ» Ідентифікаційний код 26600387 ПРЕДСТАВНИК

mg/400 mg film coated tabletsd Cimetidine[e] Nizatidine[e] Ranitidine[e]	↔ AUC 1.11 (1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06 (0.97, 1.14) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.11) (Increase in gastric pH)	
Famotidine (40 mg single dose)/ ledipasvir (90 mg single dose)c/ sofosbuvir (400 mg single dose)[c, d] Famotidine dosed 12 hours prior to Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets[d]	Ledipasvir ↓ C_{max} 0.83 (0.69, 1.00) ↔ AUC 0.98 (0.80, 1.20) Sofosbuvir ↔ 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) (Increase in gastric pH)	
Proton pump inhibitors		
Omeprazole (20 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg single dose)c/ sofosbuvir (400 mg single dose)[c] Omeprazole dosed simultaneously with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets Lansoprazole[e] Rabeprazole[e] Pantoprazole[e] Esomeprazole[e]	Ledipasvir ↓ C_{max} 0.89 (0.61, 1.30) ↓ AUC 0.96 (0.66, 1.39) Sofosbuvir ↔ 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) (Increase in gastric pH)	Proton pump inhibitor doses comparable to omeprazole 20 mg can be administered simultaneously with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. Proton pump inhibitors should not be taken before Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets.
ANTIARRHYTHMICS		
Amiodarone	Interaction not studied.	Use only if no other alternative is available. Close monitoring is recommended if this medicinal product is administered with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets (see sections 4.4 and 4.8).
Digoxin	Interaction not studied. *Expected:* ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition of P-gp)	Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with digoxin may increase the concentration of digoxin. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when co-administered with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran etexilate	Interaction not studied. *Expected:* ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition of P-gp)	Clinical monitoring, looking for signs of bleeding and anaemia, is recommended when dabigatran etexilate is co-administered with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. A coagulation test helps to identify patients with an increased bleeding risk due to increased dabigatran exposure.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Oxcarbazepine	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Induction of P-gp)	Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of ledipasvir and sofosbuvir which may lead to reduced therapeutic effect of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets should not be used with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or oxcarbazepine.
ANTIMYCOBACTERIALS		

Rifampicin (600 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg single dose)[d]	Interaction not studied. *Expected:* Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Observed:* Ledipasvir ↓ C_{max} 0.65 (0.56, 0.76) ↓ AUC 0.41 (0.36, 0.48) (Induction of P-gp)	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets should not be used with rifampicin, a potent P-gp inducer (see section 4.4).
Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d]	Interaction not studied. *Expected:* Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Observed:* Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) GS-331007 ↔ C_{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) (Induction of P-gp)	
Rifabutin Rifapentine	Interaction not studied. Expected: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction of P-gp)	Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with rifabutin or rifapentine is expected to decrease the concentration of ledipasvir and sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. Such co-administration is not recommended.
HCV PRODUCTS		
Simeprevir (150 mg once daily)/ ledipasvir (30 mg once daily)	Simeprevir ↑ C_{max} 2.61 (2.39, 2.86) ↑ AUC 2.69 (2.44, 2.96) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.81 (1.69, 2.94) ↑ AUC 1.92 (1.77, 2.07)	Concentrations of ledipasvir, sofosbuvir and simeprevir are increased when simeprevir is co-administered with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. Co-administration is not recommended.
Simeprevir[h]	Simeprevir ↔ C_{max} 0.96 (0.71, 1.30) ↔ AUC 0.94 (0.67, 1.33) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.91 (1.26, 2.90) ↑ AUC 3.16 (2.25, 4.44) GS-331007 ↓ C_{max} 0.69 (0.52, 0.93) ↔ AUC 1.09 (0.87, 1.37)	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS		
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)[c]/ sofosbuvir (400 mg once daily)[c, d]	Efavirenz ↔ C_{max} 0.87 (0.79, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.84, 0.96) ↔ C_{min} 0.91 (0.83, 0.99) Emtricitabine ↔ C_{max} 1.08 (0.97, 1.21) ↔ AUC 1.05 (0.98, 1.11) ↔ C_{min} 1.04 (0.98, 1.11)	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.

	↑ AUC 1.98 (1.77, 2.23) ↑ C_{min} 2.63 (2.32, 2.97) Ledipasvir ↓ C_{max} 0.66 (0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66 (0.59, 0.75) ↓ C_{min} 0.66 (0.57, 0.76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94 (0.81, 1.10) GS-331007 ↔ C_{max} 0.86 (0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90 (0.83, 0.97) ↔ C_{min} 1.07 (1.02, 1.13)	
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 25 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)c/ sofosbuvir (400 mg once daily)[c, d]	Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.05 (1.02, 1.08) ↔ C_{min} 1.06 (0.97, 1.15) Rilpivirine ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 1.02 (0.94, 1.11) ↔ C_{min} 1.12 (1.03, 1.21) Tenofovir ↔ C_{max} 1.32 (1.25, 1.39) ↑ AUC 1.40 (1.31, 1.50) ↑ C_{min} 1.91 (1.74, 2.10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.01 (0.95, 1.07) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) ↔ C_{min} 1.16 (1.08, 1.25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.05 (0.93, 1.20) ↔ AUC 1.10 (1.01, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06 (1.01, 1.11) ↔ AUC 1.15 (1.11, 1.19) ↔ C_{min} 1.18 (1.13, 1.24)	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or emtricitabine/rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)[c]/ sofosbuvir (400 mg once daily)[c, d]	Abacavir ↔ C_{max} 0.92 (0.87, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.85, 0.94) Lamivudine ↔ C_{max} 0.93 (0.87, 1.00) ↔ AUC 0.94 (0.90, 0.98) ↔ C_{min} 1.12 (1.05, 1.20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.10 (1.01, 1.19) ↔ AUC 1.18 (1.10, 1.28) ↔ C_{min} 1.26 (1.17, 1.36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.08 (0.85, 1.35) ↔ AUC 1.21 (1.09, 1.35) GS-331007 ↔ C_{max} 1.00 (0.94, 1.07) ↔ AUC 1.05 (1.01, 1.09) ↔ C_{min} 1.08 (1.01, 1.14)	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or abacavir/ lamivudine is required.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: HIV PROTEASE INHIBITORS		
Atazanavir boosted with ritonavir (300 mg/ 100 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)[c]/ sofosbuvir (400 mg once daily)[c, d]	Atazanavir ↔ C_{max} 1.07 (1.00, 1.15) ↔ AUC 1.33 (1.25, 1.42) ↑ C_{min} 1.75 (1.58, 1.93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.98 (1.78, 2.20) ↑ AUC 2.13 (1.89, 2.40) ↑ C_{min} 2.36 (2.08, 2.67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0.96 (0.88, 1.05) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15)	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or atazanavir (ritonavir boosted) is required. For the combination of tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, please see below.

	↔ AUC 1.23 (1.18, 1.29) ↔ C_{min} 1.28 (1.21, 1.36)	
Atazanavir boosted with ritonavir (300 mg/ 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily) [c]/ sofosbuvir (400 mg once daily)[c, d] Dosed simultaneously[f]	Atazanavir ↔ C_{max} 1.07 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.27 (1.18, 1.37) ↑ C_{min} 1.63 (1.45, 1.84) Ritonavir ↔ C_{max} 0.86 (0.79, 0.93) ↔ AUC 0.97 (0.89, 1.05) ↑ C_{min} 1.45 (1.27, 1.64) Emtricitabine ↔ C_{max} 0.98 (0.94, 1.02) ↔ AUC 1.00 (0.97, 1.04) ↔ C_{min} 1.04 (0.96, 1.12) Tenofovir ↑ C_{max} 1.47 (1.37, 1.58) ↔ AUC 1.35 (1.29, 1.42) ↑ C_{min} 1.47 (1.38, 1.57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.68 (1.54, 1.84) ↑ AUC 1.96 (1.74, 2.21) ↑ C_{min} 2.18 (1.91, 2.50) Sofosbuvir ↔ 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)	When given with tenofovir disoproxil fumarate used in conjunction with atazanavir/ritonavir, Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets increased the concentration of tenofovir. The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4). Atazanavir concentrations are also increased, with a risk for an increase in bilirubin levels/ icterus. That risk is even higher if ribavirin is used as part of the HCV treatment.
Darunavir boosted with ritonavir (800 mg/ 100 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)[d]	Darunavir ↔ C_{max} 1.02 (0.88, 1.19) ↔ AUC 0.96 (0.84, 1.11) ↔ C_{min} 0.97 (0.86, 1.10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.45 (1.34, 1.56) ↑ AUC 1.39 (1.28, 1.49) ↑ C_{min} 1.39 (1.29, 1.51)	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or darunavir (ritonavir boosted) is required. For the combination of tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, please see below.
Darunavir boosted with ritonavir (800 mg/ 100 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg once daily)	Darunavir ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30)	
Darunavir boosted with ritonavir (800 mg/ 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily) [c]/ sofosbuvir (400 mg once daily)[c, d] Dosed simultaneously[f]	Darunavir ↔ C_{max} 1.01 (0.96, 1.06) ↔ AUC 1.04 (0.99, 1.08) ↔ C_{min} 1.08 (0.98, 1.20) Ritonavir ↔ C_{max} 1.17 (1.01, 1.35) ↔ AUC 1.25 (1.15, 1.36) ↑ C_{min} 1.48 (1.34, 1.63) Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.96, 1.08) ↔ AUC 1.04 (1.00, 1.08) ↔ C_{min} 1.03 (0.97, 1.10) Tenofovir ↑ C_{max} 1.64 (1.54, 1.74) ↑ AUC 1.50 (1.42, 1.59) ↑ C_{min} 1.59 (1.49, 1.70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.11 (0.99, 1.24) ↔ AUC 1.12 (1.00, 1.25) ↔ C_{min} 1.17 (1.04, 1.31)	When given with darunavir/ritonavir used in conjunction with tenofovir disoproxil fumarate, Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets increased the concentration of tenofovir. The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4).

	↓ 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)	
Lopinavir boosted with ritonavir + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate	Interaction not studied. *Expected:* ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	When given with lopinavir/ritonavir used in conjunction with tenofovir disoproxil fumarate, Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is expected to increase the concentration of tenofovir. The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4).
Tipranavir boosted with ritonavir	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction of P-gp)	Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with tipranavir (ritonavir boosted) is expected to decrease the concentration of ledipasvir, leading to reduced therapeutic effect of Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. Co-administration is not recommended.
HIV ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRASE INHIBITORS		
Raltegravir (400 mg twice daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)[d]	Raltegravir ↓ C_{max} 0.82 (0.66, 1.02) ↔ AUC 0.85 (0.70, 1.02) ↑ C_{min} 1.15 (0.90, 1.46) Ledipasvir ↔ C_{max} 0.92 (0.85, 1.00) ↔ AUC 0.91 (0.84, 1.00) ↔ C_{min} 0.89 (0.81, 0.98)	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or raltegravir is required.
Raltegravir (400 mg twice daily)/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	Raltegravir ↓ C_{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C_{min} 0.95 (0.81, 1.12) Sofosbuvir ↔ 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)	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg once daily)/ ledipasvir (90 mg once daily)[c]/ sofosbuvir (400 mg once daily)[c]	Interaction not studied. *Expected:* ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir *Observed:* Elvitegravir ↔ C_{max} 0.88 (0.82, 0.95) ↔ AUC 1.02 (0.95, 1.09) ↑ C_{min} 1.36 (1.23, 1.49) Cobicistat ↔ C_{max} 1.25 (1.18, 1.32) ↑ AUC 1.59 (1.49, 1.70) ↑ C_{min} 4.25 (3.47, 5.22) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.63 (1.51, 1.75) ↑ AUC 1.78 (1.64, 1.94) ↑ C_{min} 1.91 (1.76, 2.08) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.33 (1.14, 1.56) ↑ AUC 1.36 (1.21, 1.52) GS-331007 ↑ C_{max} 1.33 (1.22, 1.44) ↑ AUC 1.44 (1.41, 1.48) ↑ C_{min} 1.53 (1.47, 1.59)	When given with elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate, Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is expected to increase the concentration of tenofovir. The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. The combination should be used with caution with frequent renal monitoring, if other alternatives are not available (see section 4.4).

LEDVIR™ Ledipasvir/Sofosbuvir Tablets 90 mg /400 mg 75058564
LEDVIR™ Ledipasvir/Sofosbuvir Table 90 mg /400 mg 75058564

81

Dolutegravir	Interaction not studied. *Expected:* ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No dose adjustment required.
HERBAL SUPPLEMENTS		
St. John's wort	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Induction of P-gp)	Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with St. John's wort is contraindicated (see section 4.3).
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
Rosuvastatin[g]	↑ Rosuvastatin (Inhibition of drug transporters OATP and BCRP)	Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with rosuvastatin may significantly increase the concentration of rosuvastatin (several fold-increase in AUC) which is associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with rosuvastatin is contraindicated (see section 4.3).
Pravastatin[g]	↑ Pravastatin	Co-administration of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets with pravastatin may significantly increase the concentration of pravastatin which is associated with increased risk of myopathy. Clinical and biochemical control is recommended in these patients and a dose adjustment may be needed (see section 4.4).
Other statins	*Expected:* ↑ Statins	Interactions cannot be excluded with other HMG-CoA reductase inhibitors. When co-administered with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets, a reduced dose of statins should be considered and careful monitoring for statin adverse reactions should be undertaken (see section 4.4).
NARCOTIC ANALGESICS		
Methadone	Interaction not studied. *Expected:* ↔ Ledipasvir	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or methadone is required.
Methadone (Methadone maintenance therapy [30 to 130 mg/daily])/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	R-methadone ↔ C_{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C_{min} 0.94 (0.77, 1.14) S-methadone ↔ C_{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C_{min} 0.95 (0.74, 1.22) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.95 (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 (1.00, 1.69) GS-331007 ↓ C_{max} 0.73 (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 (0.89, 1.22)	
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin[g]	Interaction not studied. *Expected:* ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or ciclosporin is required.
Ciclosporin (600 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[h]	Ciclosporin ↔ C_{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14)	

УКРАЇНА ЛЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ 26600387

	↑ C_{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) GS-331007 ↓ C_{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20)	
Tacrolimus	Interaction not studied. Expected: ↔ Ledipasvir	No dose adjustment of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets or tacrolimus is required.
Tacrolimus (5 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[h]	Tacrolimus ↓ C_{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↑ AUC 1.09 (0.84, 1.40) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13)	
ORAL CONTRACEPTIVES		
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ ledipasvir (90 mg once daily)[d]	Norelgestromin ↔ C_{max} 1.02 (0.89, 1.16) ↔ AUC 1.03 (0.90, 1.18) ↔ C_{min} 1.09 (0.91, 1.31) Norgestrel ↔ C_{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.99 (0.82, 1.20) ↔ C_{min} 1.00 (0.81, 1.23) Ethinyl estradiol ↑ C_{max} 1.40 (1.18, 1.66) ↔ AUC 1.20 (1.04, 1.39) ↔ C_{min} 0.98 (0.79, 1.22)	No dose adjustment of oral contraceptives is required.
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	Norelgestromin ↔ C_{max} 1.07 (0.94, 1.22) ↔ AUC 1.06 (0.92, 1.21) ↔ C_{min} 1.07 (0.89, 1.28) Norgestrel ↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↑ AUC 1.19 (0.98, 1.45) ↑ C_{min} 1.23 (1.00, 1.51) Ethinyl estradiol ↔ C_{max} 1.15 (0.97, 1.36) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.26) ↔ C_{min} 0.99 (0.80, 1.23)	

a. Mean ratio (90% CI) of co-administered drug pharmacokinetics of study medicinal products alone or in combination. No effect = 1.00.
b. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
c. Administered as Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets.
d. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 70-143%.
e. These are drugs within class where similar interactions could be predicted.
f. Staggered administration (12 hours apart) of Atazanavir/ritonavir + Emtricitabine/tenofovir Disoproxil Fumarate or Darunavir/ritonavir + Emtricitabine/tenofovir Disoproxil Fumarate and Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets provided similar results.
g. This study was conducted in the presence of another two direct-acting antiviral agents.
h. Bioequivalence/Equivalence boundary 80-125%.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / contraception in males and females

When Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is used in combination with ribavirin, extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin. Women of childbearing potential or their male partners must use an effective form of contraception during treatment and for a period of time after the treatment has concluded as recommended in the Summary of Product Characteristics for ribavirin. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of Ledipasvir, Sofosbuvir or Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to reproductive toxicity. No significant effects on foetal development have been observed with Ledipasvir or Sofosbuvir in rats and rabbits. However, it has not been possible to fully estimate exposure margins achieved for Sofosbuvir in the rat relative to the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether Ledipasvir or Sofosbuvir and its metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacokinetic data in animals has shown excretion of Ledipasvir and metabolites of Sofosbuvir in milk (see section 5.3).

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ СВІТОЛЕНД ГМБХ»

Fertility

No human data on the effect of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of Ledipasvir or Sofosbuvir on fertility.

If ribavirin is co-administered with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets, the contraindications regarding use of ribavirin during pregnancy and breast-feeding apply (see also the Summary of Product Characteristics for ribavirin).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets (administered alone or in combination with ribavirin) has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, patients should be advised that fatigue was more common in patients treated with Ledipasvir/Sofosbuvir compared to placebo.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety assessment of Ledipasvir/Sofosbuvir is based on pooled data from three Phase 3 clinical studies including 215, 539 and 326 patients who received Ledipasvir/Sofosbuvir for 8, 12 and 24 weeks, respectively; and 216, 328 and 328 patients who received Ledipasvir/Sofosbuvir + ribavirin combination therapy for 8, 12 and 24 weeks, respectively. These studies did not include any control group not receiving Ledipasvir/Sofosbuvir. Further data include a double-blind comparison of the safety of Ledipasvir/Sofosbuvir (12 weeks) and placebo in 155 cirrhotic patients.

The proportion of patients who permanently discontinued treatment due to adverse events was 0%, < 1% and 1% for patients receiving Ledipasvir/Sofosbuvir for 8, 12 and 24 weeks, respectively; and < 1%, 0%, and 2% for patients receiving Ledipasvir/Sofosbuvir + ribavirin combination therapy for 8, 12 and 24 weeks, respectively.

In clinical studies, fatigue and headache were more common in patients treated with Ledipasvir/ Sofosbuvir compared to placebo. When Ledipasvir/Sofosbuvir was studied with ribavirin, the most frequent adverse drug reactions to Ledipasvir/Sofosbuvir + ribavirin combination therapy were consistent with the known safety profile of ribavirin, without increasing the frequency or severity of the expected adverse drug reactions.

The following adverse drug reactions have been identified with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets (Table 4). The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) or very rare (< 1/10,000).

Table 4: Adverse drug reactions identified with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets

Frequency	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets
Nervous system disorders:	
Very common	headache
General disorders:	
Very common	fatigue

Patients with decompensated cirrhosis and/or who are awaiting liver transplant or post-liver transplant

The safety profile of ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with decompensated liver disease and/or those post-liver transplant was assessed in an open-label study (SOLAR-1). No new adverse drug reactions were detected among patients with decompensated cirrhosis and/or who were post-liver transplant and who received ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin. Although adverse events, including serious adverse events, occurred more frequently in this study compared to studies that excluded decompensated patients and/or patients who were post-liver transplantation, the adverse events observed were those expected as clinical sequelae of advanced liver disease and/or transplantation or were consistent with the known safety profile of ribavirin (see section 5.1 for details of this study).

Decreases in haemoglobin to < 10 g/dL and < 8.5 g/dL during treatment were experienced by 39% and 13% of patients treated with ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin, respectively. Ribavirin was discontinued in 19% of the patients. 10% of liver transplant recipients had a modification of their immunosuppressive agents.

Paediatric population

The safety and efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Description of selected adverse reactions

Cardiac arrhythmias

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets is used with concomitant amiodarone and/or other drugs that lower heart rate (see sections 4.4 and 4.5).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9 Overdose

The highest documented doses of Ledipasvir and Sofosbuvir were 120 mg twice daily for 10 days and a single dose of 1,200 mg, respectively. In these healthy volunteer studies, there were no untoward effects observed at these dose levels, and adverse reactions were similar in frequency and severity to those reported in the placebo groups. The effects of higher doses are not known.

No specific antidote is available for overdose with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient. Haemodialysis is unlikely to result in significant removal of Ledipasvir as Ledipasvir is highly bound to plasma protein. Haemodialysis can efficiently remove the predominant circulating metabolite of Sofosbuvir, GS-331007, with an extraction ratio of 53%.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Direct-acting antiviral; ATC code: not yet assigned

Zimbabwe Pharmacological Classification: 7.13 - Antivirals

Namibia Pharmacological Classification: 20.2.8 - Antiviral agents

Mechanism of action

Ledipasvir is a HCV inhibitor targeting the HCV NS5A protein, which is essential for both RNA replication and the assembly of HCV virions. Biochemical confirmation of NS5A inhibition by Ledipasvir is not currently possible as NS5A has no enzymatic function. *In vitro* resistance selection and cross-resistance studies indicate Ledipasvir targets NS5A as its mode of action.

Sofosbuvir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is essential for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analogue triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. GS-461203 (the active metabolite of Sofosbuvir) is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Antiviral activity

The EC_{50} values of Ledipasvir and Sofosbuvir against full-length or chimeric replicons encoding NS5A and NS5B

replicons.

Table 5: Activity of Ledipasvir and Sofosbuvir against chimeric replicons

Genotype replicons	Ledipasvir activity (EC_{50}, nM)		Sofosbuvir activity (EC_{50}, nM)	
	Stable replicons	NS5A transient replicons Median (range)[a]	Stable replicons	NS5B transient replicons Median (range)[a]
Genotype 1a	0.031	0.018 (0.009-0.085)	40	62 (29-128)
Genotype 1b	0.004	0.006 (0.004-0.007)	110	102 (45-170)
Genotype 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotype 2b	16-530[b]	-	15[b]	-
Genotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotype 4a	0.39	-	40	-
Genotype 4d	0.60	-	-	-
Genotype 5a	0.15[b]	-	15[b]	-
Genotype 6a	1.1[b]	-	14[b]	-
Genotype 6e	264[b]	-	-	-

a. Transient replicons carrying NS5A or NS5B from patient isolates.

b. The chimeric replicons carrying NS5A genes from genotype 2b, 5a, 6a and 6e were used for testing Ledipasvir while the chimeric replicons carrying NS5B genes from genotype 2b, 5a or 6a were used for testing Sofosbuvir.

Resistance

In cell culture

HCV replicons with reduced susceptibility to ledipasvir have been selected in cell culture for genotype 1a and 1b. Reduced susceptibility to ledipasvir was associated with the primary NS5A substitution Y93H in both genotype 1a and 1b. Additionally a Q30E substitution developed in genotype 1a replicons. Site-directed mutagenesis of NS5A RAVs showed that substitutions conferring a fold-change > 100 and ≤ 1,000 in ledipasvir susceptibility are Q30H/R, L31I/M/V, P32L and Y93T in genotype 1a and P58D and Y93S in genotype 1b; and substitutions conferring a fold-change > 1,000 are M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S in genotype 1a and A92K and Y93H in genotype 1b.

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of 8 genotypes conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir and reduced the viral replication capacity by 89% to 99% compared to the corresponding wild-type.

In clinical studies – Genotype 1

In a pooled analysis of patients who received ledipasvir/sofosbuvir in Phase 3 studies (ION-3, ION-1 and ION-2), 37 patients (29 with genotype 1a and 8 with genotype 1b) qualified for resistance analysis due to virologic failure or early study drug discontinuation and having HCV RNA > 1,000 IU/mL. Post-baseline NS5A and NS5B deep sequencing data (assay cut off of 1%) were available for 37/37 and 36/37 patients, respectively.

NS5A resistance-associated variants (RAVs) were observed in post-baseline isolates from 29/37 patients (22/29 genotype 1a and 7/8 genotype 1b) not achieving sustained virologic response (SVR). Of the 29 genotype 1a patients who qualified for resistance testing, 22/29 (76%) patients harboured one or more NS5A RAVs at positions K24, M28, Q30, L31, S38 and Y93 at failure, while the remaining 7/29 patients had no NS5A RAVs detected at failure. The most common variants were Q30R, Y93H and L31M. Of the 8 genotype 1b patients who qualified for resistance testing, 7/8 (88%) harboured one or more NS5A RAVs at positions L31 and Y93 at failure, while 1/8 patients had no NS5A RAVs at failure. The most common variant was Y93H. Among the 8 patients who had no NS5A RAVs at failure, 7 patients received 8 weeks of treatment (n = 3 with ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 with ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) and 1 patient received ledipasvir/sofosbuvir for 12 weeks. In phenotypic analyses, post-baseline isolates from patients who harboured NS5A RAVs at failure showed 20- to at least a 243-fold (the highest dose tested) reduced susceptibility to ledipasvir. Site-directed mutagenesis of the Y93H substitution in both genotype 1a and 1b as well as the Q30R and L31M substitution in genotype 1a conferred high levels of reduced susceptibility to ledipasvir (fold-change in EC_{50} ranging from 544-fold to 1,677-fold).

The sofosbuvir resistance-associated substitution S282T in NS5B was not detected in any virologic failure isolate from the Phase 3 studies. However, the NS5B S282T substitution in combination with NS5A substitutions L31M, Y93H and Q30L were detected in one patient at failure following 8 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir from a Phase 2 study (LONESTAR). This patient was subsequently retreated with ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin for 24 weeks and achieved SVR following retreatment.

In the SIRIUS study (see "Clinical efficacy and safety", below) 5 patients with genotype 1 infection relapsed after treatment with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. NS5A RAVs were seen at relapse in 5/5 patients (for genotype 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] and Q30R [n = 1]; for genotype 1b: Y93H [n = 3]).

In the SOLAR-1 study (see "Clinical efficacy and safety", below) 13 patients with genotype 1 infection relapsed after treatment with ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin. NS5A RAVs were seen at the time of relapse in 11/13 patients (for genotype 1a: Q30R alone [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; for genotype 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

In clinical studies – Genotype 2, 3, 4, 5 and 6

NS5A RAVs: No genotype 2 infected patients experienced relapse in the clinical study and therefore there are no data regarding NS5A RAVs at the time of failure.

In genotype 3 infected patients experiencing virologic failure, development of NS5A RAVs (including enrichment of RAVs present at baseline) was typically not detected at the time of failure (n = 17).

In genotype 4, 5 and 6 infection, only small numbers of patients have been evaluated (total of 5 patients with failure). The NS5A substitution Y93C emerged in the HCV of 1 patient (genotype 4), while NS5A RAVs present at baseline were observed at the time of failure in all patients.

NS5B RAVs: The NS5B substitution S282T emerged in the HCV of 1/17 genotype 3-failures, and in the HCV of 1/3, 1/1 and 1/1 of genotype 4-, 5- and 6-failures, respectively.

Effect of baseline HCV resistance-associated variants on treatment outcome

Genotype 1

Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A RAVs and treatment outcome. In the pooled analysis of the Phase 3 studies, 16% of patients had baseline NS5A RAVs identified by population or deep sequencing irrespective of subtype. Baseline NS5A RAVs were overrepresented in patients who experienced relapse in the Phase 3 studies (see "Clinical efficacy and safety").

Following 12 weeks of treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir (without ribavirin) in treatment experienced patients (arm 1 of ION-2 study) 4/4 patients with baseline NS5A RAVs conferring a Ledipasvir fold-change of ≤ 100 achieved SVR. For the same treatment arm, patients with baseline NS5A RAVs conferring a fold-change of > 100, relapse occurred in 4/13 (31%), as compared to 3/95 (3%) in those without any baseline RAVs or RAVs conferring a fold-change of ≤ 100.

Following 12 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin in treatment-experienced patients with

compensated cirrhosis (SIRIUS, n = 77), 8/8 patients with baseline NS5A RAVs conferring > 100-fold reduced susceptibility to ledipasvir achieved SVR12.

The group of NS5A RAVs that conferred > 100-fold shift and was observed in patients were the following substitutions in genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) or in genotype 1b (Y93H). The proportion of such baseline NS5A RAVs seen with deep sequencing varied from very low (cut off for assay = 1%) to high (main part of the plasma population).

The Sofosbuvir resistance-associated substitution S282T was not detected in the baseline NS5B sequence of any patient in Phase 3 studies by population or deep sequencing. SVR was achieved in all 24 patients (n = 20 with L159F+C316N; n = 1 with L159F; and n = 3 with N142T) who had baseline variants associated with resistance to NS5B nucleoside inhibitors.

Following treatment with ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for 12 weeks in post-liver transplant patients with compensated liver disease (SOLAR-1), none (n = 8) of the patients with baseline NS5A RAVs conferring a ledipasvir fold-change of > 100 relapsed. Following treatment with ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for 12 weeks in patients with decompensated disease (irrespective of liver transplantation status), 3/7 patients with baseline NS5A RAVs conferring > 100-fold reduced susceptibility to ledipasvir relapsed, as compared to 4/68 in those without any baseline RAVs or RAVs conferring ≤ 100-fold reduced susceptibility to ledipasvir.

Genotype 2, 3, 4, 5 and 6

Due to the limited size of studies, the impact of baseline NS5A RAVs on treatment outcome for patients with genotype 2, 3, 4, 5 or 6 CHC has not been fully evaluated. No major differences in outcomes were observed by the presence or absence of baseline NS5A RAVs.

Cross-resistance

Ledipasvir was fully active against the Sofosbuvir resistance-associated substitution S282T in NS5B while all Ledipasvir resistance-associated substitutions in NS5A were fully susceptible to Sofosbuvir. Both Sofosbuvir and Ledipasvir were fully active against substitutions associated with resistance to other classes of direct-acting antivirals with different mechanisms of actions, such as NS5B non-nucleoside inhibitors and NS3 protease inhibitors. NS5A substitutions conferring resistance to Ledipasvir may reduce the antiviral activity of other NS5A inhibitors.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets (Ledipasvir [LDV]/Sofosbuvir [SOF]) was evaluated in three open-label Phase 3 studies with data available for a total of 1,950 patients with genotype 1 CHC. The three Phase 3 studies included one study conducted in non-cirrhotic treatment-naïve patients (ION-3); one study in cirrhotic and non-cirrhotic treatment-naïve patients (ION-1); and one study in cirrhotic and non-cirrhotic patients who failed prior therapy with an interferon-based regimen, including regimens containing an HCV protease inhibitor (ION-2). Patients in these studies had compensated liver disease. All three Phase 3 studies evaluated the efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir with or without ribavirin.

Treatment duration was fixed in each study. Serum HCV RNA values were measured during the clinical studies using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU/mL. SVR was the primary endpoint to determine the HCV cure rate which was defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the cessation of treatment.

Treatment-naïve adults without cirrhosis - ION-3 (study 0108) - Genotype 1

ION-3 evaluated 8 weeks of treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without ribavirin and 12 weeks of treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir in treatment-naïve non-cirrhotic patients with genotype 1 CHC. Patients were randomised in a 1:1:1 ratio to one of the three treatment groups and stratified by HCV genotype (1a *versus* 1b).

Table 6: Demographics and baseline characteristics in study ION-3

Patient disposition	LDV/SOF 8 weeks (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 weeks (n = 216)	LDV/SOF 12 weeks (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Age (years): median (range)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Male gender	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Race: Black/ African American	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
White	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotype 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515)[a]
IL28CC genotype	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
FibroTest-Determined Metavir score[b]				
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)
Not interpretable	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. One patient in the LDV/SOF 8-week treatment arm did not have a confirmed genotype 1 subtype.

b. Non-missing FibroTest results are mapped to Metavir scores according to: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Table 7: Response rates in study ION-3

	LDV/SOF 8 weeks (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 weeks (n = 216)	LDV/SOF 12 weeks (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
Outcome for patients without SVR			
On-treatment virologic failure	0/215	0/216	0/216
Relapse[a]	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)

УКРАЇНА «МЕДА» ... Ідентифікаційний код 26600387

Genotype			
Genotype 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotype 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g. lost to follow-up).

The 8-week treatment of Ledipasvir/Sofosbuvir without ribavirin was non-inferior to the 8-week treatment of Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin (treatment difference 0.9%; 95% confidence interval: -3.9% to 5.7%) and the 12-week treatment of Ledipasvir/Sofosbuvir (treatment difference -2.3%; 97.5% confidence interval: -7.2% to 3.6%). Among patients with a baseline HCV RNA < 6 million IU/mL, the SVR was 97% (119/123) with 8-week treatment of Ledipasvir/Sofosbuvir and 96% (126/131) with 12-week treatment of Ledipasvir/Sofosbuvir.

Table 8: Relapse rates by baseline characteristics in the ION-3 study, virological failure population*

	LDV/SOF 8 weeks(n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 weeks(n = 210)	LDV/SOF 12 weeks(n = 211)
Gender			
Male	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Female	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
IL28 genotype			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Non-CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
Baseline HCV RNA[a]			
HCV RNA < 6 million IU/mL	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 million IU/mL	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Patients lost to follow-up or who withdrew consent excluded.

HCV RNA values were determined using the Roche TaqMan Assay; a patient's HCV RNA may vary from visit to visit.

Treatment-naïve adults with or without cirrhosis – ION-1 (study 0102) – Genotype 1

ION-1 was a randomised, open-label study that evaluated 12 and 24 weeks of treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without ribavirin in 865 treatment-naïve patients with genotype 1 CHC including those with cirrhosis (randomised 1:1:1:1). Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis and HCV genotype (1a *versus* 1b).

Table 9: Demographics and baseline characteristics in study ION-1

Patient disposition	LDV/SOF 12 weeks (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 weeks (n = 217)	LDV/SOF24 weeks (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 weeks (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Age (years): median (range)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Male gender	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Race: Black/ African American	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
White	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotype 1a[a]	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC genotype	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
FibroTest-Determined Metavir score[b]					
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)
Not interpretable	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Two patients in the LDV/SOF 12-week treatment arm, one patient in the LDV/SOF+RBV 12-week treatment arm, two patients in the LDV/SOF 24-week treatment arm, and two patients in the LDV/SOF+RBV 24-week treatment arm did not have a confirmed genotype 1 subtype.
b. Non-missing FibroTest results are mapped to Metavir scores according to: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Table 10: Response rates in study ION-1

	LDV/SOF 12 weeks (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 weeks (n = 217)	LDV/SOF 24 weeks (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 weeks (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
Outcome for patients without SVR				
On-treatment virologic failure	0/213[a]	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Relapse[b]	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Other[c]	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
SVR rates for selected subgroups				
Genotype				
Genotype 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotype 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
Cirrhosis[d]				
No	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)

a. One patient was excluded from the LDV/SOF 12-week treatment arm and one patient was excluded from the LDV/SOF+RBV 24-week treatment arm as both patients were infected with genotype 4 CHC.
b. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
c. Other includes patients who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g. lost to follow-up).
d. Patients with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.

Previously treated adults with or without cirrhosis – ION-2 (study 0109) – Genotype 1

ION-2 was a randomised, open-label study that evaluated 12 and 24 weeks of treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without ribavirin (randomised 1:1:1:1) in genotype 1 HCV-infected patients with or without cirrhosis who failed prior therapy with an interferon-based regimen, including regimens containing an HCV protease inhibitor. Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis, HCV genotype (1a *versus* 1b) and response to prior HCV therapy (relapse/breakthrough *versus* non-response).

Table 11: Demographics and baseline characteristics in study ION-2

Patient disposition	LDV/SOF 12 weeks (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 weeks (n = 111)	LDV/SOF 24 weeks (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 weeks (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Age (years): median (range)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Male gender	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Race: Black/ African American	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
White	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotype 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
Prior HCV therapy					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207)[a]
HCV protease inhibitor + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231)[a]
IL28CC genotype	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
FibroTest-Determined Metavir score[b]					
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)
Not interpretable	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. One patient in the LDV/SOF 24-week treatment arms and one patient in the LDV/SOF+RBV 24-week treatment arm were prior treatment failures of a non-pegylated interferon based regimen.
b. Non-missing FibroTest results are mapped to Metavir scores according to: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Table 12: Response rates in study ION-2

	LDV/SOF 12 weeks (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 weeks (n = 111)	LDV/SOF 24 weeks (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 weeks (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
Outcome for patients without SVR				
On-treatment virologic failure	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Relapse[a]	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Other[b]	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
SVR rates for selected subgroups				
Genotype				
Genotype 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotype 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
Cirrhosis				
No	95% (83/87)	100% (88/88)[c]	99% (85/86)[c]	99% (88/89)
Yes[d]	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
Prior HCV therapy				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV protease inhibitor + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g. lost to follow-up).
c. Patients with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.
d. Metavir score = 4 or Ishak score ≥ 5 by liver biopsy, or FibroTest score of > 0.75 and (APRI) of > 2

Table 13 presents relapse rates with the 12-week regimens (with or without ribavirin) for selected subgroups (see also previous section "Effect of baseline HCV resistance-associated variants on treatment outcome"). In non-cirrhotic patients relapses only occurred in the presence of baseline NS5A RAVs, and during therapy with Ledipasvir/Sofosbuvir without ribavirin. In cirrhotic patients relapses occurred with both regimens, and in the absence and presence of baseline NS5A RAVs.

Table 13: Relapse rates for selected subgroups in study ION-2

	LDV/SOF 12	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF 24	LDV/SOF+RBV

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ СВІТСЕЛЕНД ГМБХ»
КИЇВ

Number of responders at end of treatment	108	111	109	110
Cirrhosis				
No	5% (4/86)[a]	0% (0/88)[b]	0% (0/86)[b]	0% (0/88)
Yes	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
Presence of baseline NS5A resistance-associated substitutions[c]				
No	3% (3/91)[d]	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95)[f]
Yes	24% (4/17)[e]	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. These 4 non-cirrhotic relapsers all had baseline NS5A resistance-associated polymorphisms.
b. Patients with missing cirrhosis status were excluded from this subgroup analysis.
c. Analysis (by deep sequencing) included NS5A resistance-associated polymorphisms that conferred > 2.5-fold change in EC_{50} (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T, and Y93C/F/H/N/S for genotype 1a and L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, and Y93C/H/N/S for genotype 1b HCV infection).
d. 3/3 of these patients had cirrhosis.
e. 0/4 of these patients had cirrhosis.
f. One patient who achieved a viral load < LLOQ at end of treatment had missing baseline NS5A data and was excluded from the analysis.

Previously treated adults with cirrhosis – SIRIUS – Genotype 1

SIRIUS included patients with compensated cirrhosis who first failed therapy with pegylated interferon (PEG-IFN) + ribavirin, and then failed a regimen consisting of a pegylated interferon + ribavirin + an NS3/4A protease inhibitor. Cirrhosis was defined by biopsy, Fibroscan (> 12.5 kPa) or FibroTest > 0.75 and an AST:platelet ratio index (APRI) of > 2.

The study (double-blind and placebo-controlled) evaluated 24 weeks of treatment ledipasvir/sofosbuvir (with ribavirin placebo) *versus* 12 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin. Patients in the latter treatment arm received placebo (for ledipasvir/sofosbuvir and ribavirin) during the first 12 weeks, followed by active blinded therapy during the subsequent 12 weeks. Patients were stratified by HCV genotype (1a *versus* 1b) and prior treatment response (whether HCV RNA < LLOQ had been achieved).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the two treatment groups. The median age was 56 years (range: 23 to 77); 74% of patients were male; 97% were white; 63% had genotype 1a HCV infection; 94% had non-CC IL28B alleles (CT or TT).

Of the 155 patients enrolled, 1 patient discontinued treatment whilst on placebo. Of the remaining 154 patients, a total of 149 achieved SVR12 across both treatment groups; 96% (74/77) of patients in the ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin 12-week group and 97% (75/77) of patients in the ledipasvir/sofosbuvir 24-week group. All 5 patients who did not achieve SVR12 relapsed after having end-of-treatment response (see section "Resistance" – "In clinical studies" above).

Previously treated adults who have failed on sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN

The efficacy of ledipasvir/sofosbuvir in patients who had previously failed treatment with sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN is supported by two clinical studies. In study 1118, 44 patients with genotype 1 infection, including 12 cirrhotic patients, who had previously failed treatment with sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN or with sofosbuvir + ribavirin were treated with ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks; the SVR was 100% (44/44). In study ION-4, 13 HCV/HIV-1 co-infected patients with genotype 1, including 1 cirrhotic patient, who had failed a sofosbuvir + ribavirin regimen were enrolled; the SVR was 100% (13/13) after 12 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir.

HCV/HIV co-infected adults – ION-4

ION-4 was an open-label clinical study that evaluated the safety and efficacy of 12 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir without ribavirin in HCV treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 1 or 4 CHC who were co-infected with HIV-1. Treatment-experienced patients had failed prior treatment with PEG-IFN + ribavirin ± an HCV protease inhibitor or sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Patients were on a stable HIV-1 antiretroviral therapy that included emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, administered with efavirenz, rilpivirine or raltegravir.

The median age was 52 years (range: 26 to 72); 82% of the patients were male; 61% were white; 34% were black; 75% had genotype 1a HCV infection; 2% had genotype 4 infection; 76% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); and 20% had compensated cirrhosis. Fifty-five percent (55%) of the patients were treatment-experienced.

Table 14: Response rates in study ION-4

	LDV/SOF 12 weeks (n = 335)
SVR	96% (321/335)a
Outcome for patients without SVR	
On-treatment virologic failure	< 1% (2/335)
Relapse[b]	3% (10/333)
Other[c]	< 1% (2/335)
SVR rates for selected subgroups	
Patients with cirrhosis	94% (63/67)
Previously treated patients with cirrhosis	98% (46/47)

a. 8 patients with genotype 4 HCV infection were enrolled in the study with 8/8 achieving SVR12.
b. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
c. Other includes patients who did not achieve SVR and did not meet virologic failure criteria (e.g. lost to follow-up).

HCV/HIV co-infected adults – ERADICATE

ERADICATE was an open-label study to evaluate 12 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir in 50 patients with genotype 1 CHC co-infected with HIV. All patients were treatment-naïve to HCV therapy without cirrhosis, 26% (13/50) of patients were HIV antiretroviral naïve and 74% (37/50) of patients were receiving concomitant HIV antiretroviral therapy. At the time of the interim analysis 40 patients have reached 12 weeks post treatment and SVR12 was 98% (39/40).

Patients awaiting liver transplantation and post-liver transplant – SOLAR-1

SOLAR-1 is an open-label, multicentre study evaluating 12 and 24 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin in patients with genotype 1 or 4 CHC who have advanced liver disease and/or who have undergone liver transplantation. Seven patient populations are being evaluated (patients with decompensated cirrhosis [CPT B and C] pre-transplant; post-transplant, no cirrhosis; post-transplant CPT A; post-transplant CPT B; post-transplant CPT C; post-transplant fibrosing cholestatic hepatitis [FCH]). Patients with a CPT score > 12 were excluded.

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ СЬЮСЕЛЕНД ГМБХ»
26670367

Table 15: Response rates (SVR12) in study SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12 weeks (n = 168)[a]		LDV/SOF+RBV 24 weeks (n = 163)[a]	
	SVR	**Relapse**	**SVR**	**Relapse**
Pre-transplant				
CPT B	87% (26/30)	10.3% (3/29)	89% (24/27)	4.0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5.0% (1/20)	87% (20/23)	9.1% (2/22)
Post-transplant				
Metavir score F0-F3	96% (53/55)	3.6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A[b]	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B[b]	85% (22/26)	4.3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C[b]	60% (3/5)	40.0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FCH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Six patients (1 in the 12-week, 5 in the 24-week treatment group) with HCV RNA < LLOQ at last measurement prior to transplant, were transplanted prior to SVR12 and were excluded from SVR12 and relapse analyses. Only patients who demonstrated SVR12 or relapse were included in relapse analyses.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = CPT score 5-6 (compensated), CPT B = CPT score 7-9 (decompensated), CPT C = CPT score 10-12 (decompensated).

Of 169 patients with decompensated cirrhosis (pre- or post-transplant CPT B or C), those patients who achieved SVR12 and had post-treatment week 12 laboratory data available (e.g. excluding patients who died, were transplanted, or had missing data at this time-point) were assessed for changes in their MELD and CPT scores.

Change in MELD score: 53% (72/135) and 21% (28/135) had an improvement or no change of MELD score from baseline to post-treatment week 4, respectively; of the 35 patients whose MELD score was ≥ 15 at baseline, 63% (22/35) had a MELD score < 15 at post-treatment week 12. The improvement in MELD scores observed was driven largely by improvements in total bilirubin.

Change in CPT: 59% (79/133) and 34% (45/133) had an improvement or no change of CPT scores from baseline to post-treatment week 12, respectively; of the 39 patients who had CPT C cirrhosis at baseline, 56% (22/39) had CPT B cirrhosis at post-treatment week 12; of the 99 patients who had CPT B cirrhosis at baseline, 29% (27/92) had CPT A cirrhosis at post-treatment week 12. The improvement in CPT scores observed was driven largely by improvements in total bilirubin and albumin.

Clinical efficacy and safety in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 (see also section 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir has been evaluated for the treatment of non-genotype 1 infection in small Phase 2 studies, as summarised below.

The clinical studies enrolled patients with or without cirrhosis, who were treatment-naïve or with prior treatment failure after therapy with PEG-IFN + ribavirin +/- an HCV protease inhibitor.

For genotype 2, 4, 5 and 6 infection, therapy consisted of ledipasvir/sofosbuvir without ribavirin, given for 12 weeks (Table 16). For genotype 3 infection, ledipasvir/sofosbuvir was given with or without ribavirin, also for 12 weeks (Table 17).

Table 16: Response rates (SVR12) with ledipasvir/sofosbuvir for 12 weeks in patients with genotype 2, 4, 5 and 6 HCV infection

Study	GT	n	TE[a]	SVR12		Relapse[b]
				Overall	Cirrhosis	
Study 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Study 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Study 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Study 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a. TE: number of treatment-experienced patients.

b. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.

Table 17: Response rates (SVR12) in patients with genotype 3 infection (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 weeks		LDV/SOF 12 weeks	
	SVR	**Relapse[a]**	**SVR**	**Relapse[a]**
Treatment-naïve	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Patients without cirrhosis	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Patients with cirrhosis	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
Treatment-experienced	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Patients without cirrhosis	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ СВІТВЕЛЕНДТМБХ»
26600357

NS: not studied.

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Ledipasvir/Sofosbuvir in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration of ledipasvir/sofosbuvir to HCV-infected patients, ledipasvir median peak plasma concentration was observed at 4.0 hours post-dose. Sofosbuvir was absorbed quickly and the median peak plasma concentrations were observed ~ 1 hour post-dose. Median peak plasma concentration of GS-331007 was observed at 4 hours post-dose.

Based on the population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients, geometric mean steady-state AUC0-24 for ledipasvir (n = 2,113), sofosbuvir (n = 1,542), and GS-331007 (n = 2,113) were 7,290, 1,320 and 12,000 ng•h/mL, respectively. Steady-state C_{max} for ledipasvir, sofosbuvir and GS-331007 were 323, 618 and 707 ng/mL, respectively. Sofosbuvir and GS-331007 AUC_{0-24} and C_{max} were similar in healthy adult subjects and patients with HCV infection. Relative to healthy subjects (n = 191), ledipasvir AUC_{0-24} and C_{max} were 24% lower and 32% lower, respectively, in HCV-infected patients. Ledipasvir AUC is dose proportional over the dose range of 3 to 100 mg. Sofosbuvir and GS-331007 AUCs are near dose proportional over the dose range of 200 mg to 400 mg.

Effects of food

Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of ledipasvir/sofosbuvir with a moderate fat or high fat meal increased the sofosbuvir AUC_{0-inf} by approximately 2-fold, but did not significantly affect the sofosbuvir C_{max}. The exposures to GS-331007 and ledipasvir were not altered in the presence of either meal type. Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg film coated tablets can be administered without regard to food.

Distribution

Ledipasvir is > 99.8% bound to human plasma proteins. After a single 90 mg dose of [^{14}C]-ledipasvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of [^{14}C]-radioactivity ranged between 0.51 and 0.66.

Sofosbuvir is approximately 61-65% bound to human plasma proteins and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 μg/mL to 20 μg/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of [^{14}C]-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of [^{14}C]-radioactivity was approximately 0.7.

Biotransformation

In vitro, no detectable metabolism of ledipasvir was observed by human CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4. Evidence of slow oxidative metabolism via an unknown mechanism has been observed. Following a single dose of 90 mg [^{14}C]-ledipasvir, systemic exposure was almost exclusively due to the parent drug (> 98%). Unchanged ledipasvir is also the major species present in faeces.

Sofosbuvir is extensively metabolised in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analogue triphosphate GS-461203. The active metabolite is not observed. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalysed by human cathepsin A or carboxylesterase 1 and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity *in vitro*. Within ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 accounts for approximately 85% of total systemic exposure.

Elimination

Following a single 90 mg oral dose of [^{14}C]-ledipasvir, mean total recovery of the [^{14}C]-radioactivity in faeces and urine was 87%, with most of the radioactive dose recovered from faeces (86%). Unchanged ledipasvir excreted in faeces accounted for a mean of 70% of the administered dose and the oxidative metabolite M19 accounted for 2.2% of the dose. These data suggest that biliary excretion of unchanged ledipasvir is a major route of elimination with renal excretion being a minor pathway (approximately 1%). The median terminal half-life of ledipasvir in healthy volunteers following administration of ledipasvir/sofosbuvir in the fasted state was 47 hours.

Following a single 400 mg oral dose of [^{14}C]-sofosbuvir, mean total recovery of the dose was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, faeces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. This data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007 with a large part actively secreted. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 following administration of ledipasvir/sofosbuvir were 0.5 and 27 hours, respectively.

Neither ledipasvir nor sofosbuvir are substrates for hepatic uptake transporters, organic cation transporter (OCT) 1, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 or OATP1B3. GS-331007 is not a substrate for renal transporters including organic anion transporter (OAT) 1 or OAT3, or OCT2.

In vitro potential for ledipasvir/sofosbuvir to affect other medicinal products

At concentrations achieved in the clinic, ledipasvir is not an inhibitor of hepatic transporters including the OATP 1B1 or 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, multidrug and toxic compound extrusion (MATE) 1 transporter, multidrug resistance protein (MRP) 2 or MRP4. Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of drug transporters P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OCT2 and MATE1.

Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors or inducers of CYP or uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 enzymes.

Pharmacokinetics in special populations

Race and gender

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to race have been identified for ledipasvir, sofosbuvir or GS-331007. No clinically relevant pharmacokinetic differences due to gender have been identified for sofosbuvir or GS-331007. AUC and C_{max} of ledipasvir were 77% and 58% higher, respectively, in females than males; however, the relationship between gender and ledipasvir exposures was not considered clinically relevant.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients showed that within the age range (18 to 80 years) analysed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to ledipasvir, sofosbuvir or GS-331007. Clinical studies of ledipasvir/sofosbuvir included 235 patients (8.6% of total number of patients) aged 65 years and over.

Renal impairment

The pharmacokinetics of ledipasvir were studied with a single dose of 90 mg ledipasvir in HCV negative patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min by Cockcroft-Gault, median [range] CrCl 22 [17-29] mL/min). No clinically relevant differences in ledipasvir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and patients with severe renal impairment.

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied in HCV negative patients with mild (eGFR ≥ 50 and < 80 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR ≥ 30 and < 50 mL/min/1.73 m^2), severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) and patients with ESRD requiring haemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to patients with normal renal function (eGFR > 80 mL/min/1.73 m^2), the sofosbuvir AUC0-inf was 61%, 107% and 171% higher in mild, moderate and severe renal impairment, while the GS-331007 AUC_{0-inf} was 55%, 88% and 451% higher, respectively. In patients with ESRD, relative to patients with normal renal function, sofosbuvir AUC_{0-inf} was 28% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before haemodialysis compared with 60% higher when sofosbuvir was dosed 1

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ СВІТСЕЛЕНД ГМБХ»

by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 39%. Following a single 400 mg dose of sofosbuvir, a 4 hour haemodialysis removed 18% of administered sofosbuvir dose. The safety and efficacy of sofosbuvir have not been established in patients with severe renal impairment or ESRD.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of ledipasvir were studied with a single dose of 90 mg ledipasvir in HCV negative patients with severe hepatic impairment (CPT class C). Ledipasvir plasma exposure (AUC_{inf}) was similar in patients with severe hepatic impairment and control patients with normal hepatic function. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure to ledipasvir.

The pharmacokinetics of sofosbuvir were studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV-infected patients with moderate and severe hepatic impairment (CPT class B and C). Relative to patients with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC_{0-24} was 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC_{0-24} was 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis had no clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007.

Body weight

Body weight did not have a significant effect on sofosbuvir exposure according to a population pharmacokinetic analysis. Exposure to ledipasvir decreases with increasing body weight but the effect is not considered to be clinically relevant.

Paediatric population

The pharmacokinetics of ledipasvir, sofosbuvir and GS-331007 in paediatric patients have not been established (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Ledipasvir

No target organs of toxicity were identified in rat and dog studies with ledipasvir at AUC exposures approximately 7 times the human exposure at the recommended clinical dose.

Ledipasvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rat micronucleus assays.

Ledipasvir was not carcinogenic in the 6-month rasH2 transgenic mouse study at exposures up to 26-fold higher than human exposure. A carcinogenicity study in rats is ongoing.

Ledipasvir had no adverse effects on mating and fertility. In female rats, the mean number of corpora lutea and implantation sites were slightly reduced at maternal exposures 6-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose. At the no observed effect level, AUC exposure to ledipasvir was approximately 7- and 3-fold, in males and females, respectively, the human exposure at the recommended clinical dose.

No teratogenic effects were observed in rat and rabbit developmental toxicity studies with ledipasvir.

In a rat pre- and postnatal study, at a maternally toxic dose, the developing rat offspring exhibited mean decreased body weight and body weight gain when exposed *in utero* (via maternal dosing) and during lactation (via maternal milk) at a maternal exposure 4 times the exposure in humans at the recommended clinical dose. There were no effects on survival, physical and behavioural development and reproductive performance in the offspring at maternal exposures similar to the exposure in humans at the recommended clinical dose.

When administered to lactating rats, ledipasvir was detected in plasma of suckling rats likely due to excretion of ledipasvir via milk.

Sofosbuvir

In repeat dose toxicology studies in rat and dog, high doses of the 1:1 diastereomeric mixture caused adverse liver (dog) and heart (rat) effects and gastrointestinal reactions (dog). Exposure to sofosbuvir in rodent studies could not be detected likely due to high esterase activity; however, exposure to the major metabolite GS-331007 at doses which cause adverse effects was 16 times (rat) and 71 times (dog) higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir. No liver or heart findings were observed in chronic toxicity studies at exposures 5 times (rat) and 16 times (dog) higher than the clinical exposure. No liver or heart findings were observed in the 2-year carcinogenicity studies at exposures 17 times (mouse) and 9 times (rat) higher than the clinical exposure.

Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays.

Carcinogenicity studies in mice and rats do not indicate any carcinogenicity potential of sofosbuvir administered at doses up to 600 mg/kg/day in mouse and 750 mg/kg/day in rat. Exposure to GS-331007 in these studies was up to 17 times (mouse) and 9 times (rat) higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir had no effects on embryo-foetal viability or on fertility in rat and was not teratogenic in rat and rabbit development studies. No adverse effects on behaviour, reproduction or development of offspring in rat were reported. In rabbit studies exposure to sofosbuvir was 6 times the expected clinical exposure. In the rat studies, exposure to sofosbuvir could not be determined but exposure margins based on the major human metabolite was approximately 5 times higher than the clinical exposure at 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-derived material was transferred through the placenta in pregnant rats and into the milk of lactating rats.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate,
Microcrystalline cellulose PH 101,
Microcrystalline cellulose PH 102,
Croscarmellose sodium,
Colloidal silicon dioxide,
Magnesium stearate

Film-coating

Polyvinyl alcohol - Part.hydrolyzed,
Titanium dioxide,
Macrogol/PEG,
Talc,
FD&C Blue #2/Indigo carmine AL 3% - 5%,
FD&C Blue #2/Indigo carmine
Aluminium lake

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

24 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original container.

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottle of 28's

6.6 Special precautions for disposal

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ СВІТСЕЛЕКД ГМБХ»

Mylan Laboratories Limited, India.

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT

August 2016

Reference

SmPC of Harvoni mg film coated tablets [EMEA] (Gilead Sciences Ireland UC)
Ledvir is manufactured under license from Gilead Sciences Ireland UC

Zimbabwe Regn. No.:
Botswana Regn. No.:
Zambia Regn. No.:
Namibia Regn. No.:
Namibia Scheduling Status: NS2

POM | Schedule 2 | PP | List - 1

Mfd. by :
Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA

Mylan

™ Trademark owned by Mylan

5058564

Ledipasvir/Sofosbuvir Comprimés 90 mg /400 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient

Ledipasvir …..90 mg

Sofosbuvir.….400 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Un comprimé pelliculé de bleu clair, en forme de ovale biconvexe bords biseautés portant, sur une face, l'inscription «LSF» et «M» de l'autre côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés une fois par jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Tableau 1 : Durée recommandée du traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés et recommandations de co-administration avec la ribavirine dans certains sous-groupes

Population de patients*	Traitement et durée
Patients atteints d'HCC de génotype 1, 4, 5 ou de 6	
Patients ne présentant pas de cirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg pendant 12 semaines. - La prise d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg pendant 8 semaines pourrait être envisagée chez les patients infectés par le génotype 1 non préalablement traités (voir rubrique 5.1, étude ION-3). - La prise d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirine pendant 12 semaines ou d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (sans ribavirine) pendant 24 semaines devrait être envisagée chez les patients préalablement traités pour lesquels les possibilités de re-traitement ultérieur sont incertaines (voir rubrique 4.4).
Patients présentant une cirrhose compensée	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirine pendant 12 semaines ou Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (sans ribavirine) pendant 24 semaines. - La prise d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (sans ribavirine) pendant 12 semaines pourrait être envisagée chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de re-traitement ultérieur existent (voir rubrique 4.4).
Patients en situation de post-transplantation hépatique ne présentant pas de cirrhose ou présentant une cirrhose compensée	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirine pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1). - La prise d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (sans ribavirine) pendant 12 semaines (chez les patients ne présentant pas de cirrhose) ou 24 semaines (chez les patients présentant une cirrhose) pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine
Patients présentant une cirrhose décompensée, quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirine pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1). - La prise d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg (sans ribavirine) pendant 24 semaines pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
Patients atteints d'HCC de génotype 3	
Patients présentant une cirrhose compensée et/ ou en échec d'un précédent traitement	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg + ribavirine pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1).

* Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine.

Chez les patients ne présentant pas de cirrhose décompensée et nécessitant l'ajout de ribavirine dans leur traitement (voir tableau 1), la dose quotidienne de ribavirine est calculée en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥ 75 kg = 1 200 mg) et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture.

Chez les patients présentant une cirrhose décompensée, la ribavirine doit être administrée à la posologie initiale de 600 mg fractionnée sur la journée. Si la dose initiale est bien tolérée, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000-1 200 mg par jour (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg). Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

Modification de la dose de ribavirine chez les patients prenant 1 000-1 200 mg par jour

Si Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés est utilisé en association avec la ribavirine et qu'un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Le tableau 2 donne les recommandations relatives à la modification de la dose et à l'arrêt du traitement en fonction de la concentration en hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

УКРАЇНА «МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ» 26600387

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour si :	Arrêter la ribavirine si :
Taux d'hémoglobine chez les patients sans cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les patients avec des antécédents de cardiopathie stable	Diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL au cours d'une période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dL malgré la prise d'une dose réduite pendant 4 semaines

Lorsque la prise de la ribavirine a été interrompue en raison de la survenue d'une anomalie biologique ou d'une manifestation clinique, il est possible d'essayer de réinitier la ribavirine à la dose de 600 mg par jour, puis d'augmenter encore la dose jusqu'à 800 mg par jour. Cependant, il n'est pas recommandé d'augmenter la ribavirine à la dose prescrite initialement (1 000 mg à 1 200 mg par jour).

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 5 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 5 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B ou C) (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir ont été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier, avec ou sans nourriture. En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co–administration avec la rosuvastatine ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant du sofosbuvir.

Activité en fonction du génotype

Concernant les traitements recommandés pour les différents génotypes du VHC, voir la rubrique 4.2. Concernant l'activité virologique et clinique en fonction du génotype, voir la rubrique 5.1.

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 sont limitées (voir rubrique 5.1). L'efficacité relative d'un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine par rapport à un traitement de 24 semaines par sofosbuvir + ribavirine, n'a pas été étudiée. Un traitement conservateur de 24 semaines est conseillé chez tous les patients de génotype 3 préalablement traités et chez les patients naïfs de tout traitement présentant une cirrhose (voir rubrique 4.2).

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 et 6 sont limitées (voir rubrique 5.1).

Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés lors de la co-administration avec l'amiodarone avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD). Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés.

Tous les patients traités par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

Traitement des patients préalablement traités par des antiviraux à action directe contre le VHC

Chez les patients en échec de traitement par lédipasvir/sofosbuvir, une sélection de mutations de résistance dans la NS5A réduisant considérablement la sensibilité au lédipasvir est observée dans la majorité des cas (voir rubrique 5.1). Des données limitées indiquent que ce type de mutations dans la NS5A n'est pas réversible lors du suivi à long terme. Chez les patients en échec d'un traitement antérieur par lédipasvir/sofosbuvir, il n'existe actuellement aucune donnée soutenant l'efficacité du retraitement par un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A. De même, chez les patients en échec d'un traitement antérieur par un inhibiteur de protéase NS3/4A, il n'existe actuellement aucune donnée soutenant l'efficacité des inhibiteurs de protéase NS3/4A. Chez ces patients, le traitement de l'infection par le VHC pourrait donc dépendre de l'utilisation d'autres classes de médicaments. Par conséquent, il conviendra d'envisager un traitement plus long chez les patients pour lesquels les possibilités de re-traitement ultérieur sont incertaines.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés n'est nécessaire chez

УКРАЇНА «МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ» Ідентифікаційний код 26600387

hémodialyse. En cas d'utilisation d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique

L'efficacité du lédipasvir/sofosbuvir chez les patients infectés par un VHC de génotype 5 ou de génotype 6 présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique n'a pas été étudiée. La décision de traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.

Utilisation avec des inducteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp)

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Ce type de médicaments ne doit donc pas être utilisé avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec certains antirétroviraux contre le VIH

Il a été montré qu'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en même temps qu'un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisés en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de façon concomitante Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Voir le Résumé des caractéristiques du produit du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour connaître les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.

Utilisation avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

La co-administration d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) peut augmenter significativement la concentration de la statine, ce qui augmente le risque de myopathie et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).

Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

Il n'existe pas de données sur l'emploi d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB.

Population pédiatrique

L'utilisation d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

Excipients

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés contient également du lactose. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés contenant du lédipasvir et du sofosbuvir, toutes les interactions qui ont été observées avec ces principes actifs utilisés individuellement peuvent se produire avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés.

Effet potentiel d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés sur d'autres médicaments

Le lédipasvir est un inhibiteur *in vitro* du transporteur de médicaments P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein *(Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) et peut augmenter l'absorption intestinale des substrats de ces transporteurs, en cas de co-administration. Les données *in vitro* indiquent que le lédipasvir pourrait être un faible inducteur des enzymes du métabolisme telles que le CYP3A4, le CYP2C et l'UGT1A1. Les concentrations plasmatiques des composés qui sont des substrats de ces enzymes pourraient être réduites en cas de co-administration avec l'association lédipasvir/sofosbuvir. *In vitro*, le lédipasvir inhibe le CYP3A4 et l'UGT1A1 intestinaux. Les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite et qui sont métabolisés par ces iso-enzymes doivent être utilisés avec précaution et sous étroite surveillance.

Effet potentiel d'autres médicaments sur Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés

Le lédipasvir et le sofosbuvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP, alors que le GS-331007 ne l'est pas. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine ou la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de l'association lédipasvir/sofosbuvir et ne doivent pas être administrés avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés (voir rubriques 4.3 et 4.4). La co-administration de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir sans augmenter celle du GS-331007 ; Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés peut être co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Aucun effet cliniquement significatif sur l'association lédipasvir/sofosbuvir n'est attendu via les enzymes CYP450 ou UGT1A1.

Interactions entre Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés et d'autres médicaments

Le tableau 3 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'équivalence prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites soit avec l'association lédipasvir/sofosbuvir, soit avec le lédipasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association lédipasvir/sofosbuvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 3 : Interactions entre Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max} et la $C_{mina, b}$	Recommandation concernant la co-administration avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ		
Antiacides		La solubilité du lédipasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du lédipasvir.
p. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ
26600387
ОЗТИНЯНЗ

Antagonistes des récepteurs H2		comprimés pelliculés.
Famotidine (40 mg dose unique)/ lédipasvir (90 mg dose unique)[c]/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[c, d] Famotidine administrée en même temps qu'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés[d] Cimétidine[e] Nizatidine[e] Ranitidine[e]	Lédipasvir ↓ C_{max} 0,80 (0,69-0,93) ↔ ASC 0,89 (0,76-1,06) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,15 (0,88-1,50) ↔ ASC 1,11 (1,00-1,24) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97-1,14) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,11) (Augmentation du pH gastrique)	Les antagonistes des récepteurs H_2 peuvent être administrés en même temps que ou à distance d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Famotidine (40 mg dose unique)/ lédipasvir (90 mg dose unique)[c]/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[c, d] Famotidine administrée 12 heures avant Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés[d]	Lédipasvir ↓ C_{max} 0,83 (0,69-1,00) ↔ ASC 0,98 (0,80-1,20) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,00 (0,76-1,32) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07-1,20) ↔ ASC 1,06 (1,01-1,12) (Augmentation du pH gastrique)	
Inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg dose unique)[c]/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[c] Oméprazole administré en même temps qu'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés Lansoprazole[e] Rabéprazole[e] Pantoprazole[e] Ésoméprazole[e]	Lédipasvir ↓ C_{max} 0,89 (0,61-1,30) ↓ ASC 0,96 (0,66-1,39) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,12 (0,88-1,42) ↔ ASC 1,00 (0,80-1,25) GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01-1,29) ↔ ASC 1,03 (0,96-1,12) (Augmentation du pH gastrique)	Il est possible d'administrer les inhibiteurs de la pompe à protons à des doses comparables à 20 mg d'oméprazole en même temps qu'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Les inhibiteurs de la pompe à protons ne doivent pas être pris avant Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés.
ANTIARHYTHMIQUES		
Amiodarone	Interaction non étudiée.	N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament et d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Digoxine	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Digoxine ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition de la P-gp)	La co-administration d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec la digoxine peut augmenter la concentration de digoxine. La prudence s'impose et il est conseillé de surveiller la concentration thérapeutique de la digoxine en cas de co-administration avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étéxilate	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Dabigatran ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition de la P-gp)	Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étéxilate est co-administré avec Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine.

УКРАЇНА ПРИСТАНИЩЕ МЕДА ФАРМАЦЕВТИКАЛЗ 26600387

Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg dose unique)[d]	Interaction non étudiée. *Prévisible :* Rifampicine ↔ C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} *Observé :* Lédipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56-0,76) ↓ ASC 0,41 (0,36-0,48) (Induction de la P-gp)	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé avec la rifampicine qui est un puissant inducteur de la P-gp (voir rubrique 4.4). La co-administration d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec la rifabutine ou la rifapentine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Une telle co-administration est déconseillée.
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[d]	Interaction non étudiée. *Prévisible :* Rifampicine ↔ C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} *Observé :* Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24-0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88-1,03) (Induction de la P-gp)	
Rifabutine Rifapentine	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	
AGENTS ANTI-VHC		
Siméprévir (150 mg une fois par jour)/ lédipasvir (30 mg une fois par jour)	Siméprévir ↑ C_{max} 2,61 (2,39-2,86) ↑ ASC 2,69 (2,44-2,96) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ ASC 1,92 (1,77-2,07)	Les concentrations du lédipasvir, du sofosbuvir et du siméprévir augmentent lorsque le siméprévir est co-administré avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Cette co-administration est déconseillée.
Siméprévir[h]	Siméprévir ↔ C_{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ ASC 0,94 (0,67-1,33) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ ASC 3,16 (2,25-4,44) GS-331007 ↓ C_{max} 0,69 (0,52-0,93) ↔ ASC 1,09 (0,87-1,37)	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Éfavirenz/emtricitabin/fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)[c]/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[c, d]	Éfavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,84-0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83-0,99) Emtricitabine ↔ C_{max} 1,08 (0,97-1,21) ↔ ASC 1,05 (0,98-1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98-1,11) Ténofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56-2,04) ↑ ASC 1,98 (1,77-2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32-2,97) Lédipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59-0,75) ↓ ASC 0,66 (0,59-0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57-0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,94 (0,81-1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76-0,96) ↔ ASC 0,90 (0,83-0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02-1,13)	Aucune adaptation posologique d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ni de l'éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
Emtricitabine/rilpivirin/fumarate	Emtricitabine	Aucune adaptation posologique d'Ledipasvir/

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ СВІТСЕЛЕНД ГМБХ»

par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)[c]/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[c, d]	↔ C_{min} 1,06 (0,97-1,15) Rilpivirine ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ ASC 1,02 (0,94-1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03-1,21) Ténofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25-1,39) ↑ ASC 1,40 (1,31-1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74-2,10) Lédipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95-1,07) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08-1,25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93-1,20) ↔ ASC 1,10 (1,01-1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01-1,11) ↔ ASC 1,15 (1,11-1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13-1,24)	fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)[c]/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[c, d]	Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,85-0,94) Lamivudine ↔ C_{max} 0,93 (0,87-1,00) ↔ ASC 0,94 (0,90-0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05-1,20) Lédipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01-1,19) ↔ ASC 1,18 (1,10-1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17-1,36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85-1,35) ↔ ASC 1,21 (1,09-1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94-1,07) ↔ ASC 1,05 (1,01-1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01-1,14)	Aucune adaptation posologique d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ni de l'abacavir/ lamivudine n'est nécessaire.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH		
Atazanavir boosté par le ritonavir (300 mg/ 100 mg une fois par jour)/lédipasvir (90 mg une fois par jour)[c]/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[c, d]	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00-1,15) ↔ ASC 1,33 (1,25-1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58-1,93) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78-2,20) ↑ ASC 2,13 (1,89-2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08-2,67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88-1,05) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08-1,19) ↔ ASC 1,23 (1,18-1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21-1,36)	Aucune adaptation posologique d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ni de l'atazanavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire. Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, voir ci-dessous.
Atazanavir boosté par le ritonavir (300 mg/ 100 mg une fois par jour) + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)[c]/sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[c, d] Administration simultanée[l]	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,27 (1,18-1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45-1,84) Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79-0,93) ↔ ASC 0,97 (0,89-1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27-1,64) Emtricitabine ↔ C_{max} 0,98 (0,94-1,02) ↔ ASC 1,00 (0,97-1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96-1,12)	Lorsqu'il a été administré avec le fumarate de ténofovir disoproxil utilisé en association avec l'atazanavir/ritonavir, Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés a augmenté la concentration du ténofovir. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec

	↑ C_{max} 1,47 (1,37-1,58) ↔ ASC 1,35 (1,29-1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38-1,57) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54-1,84) ↑ ASC 1,96 (1,74-2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91-2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88-1,15) ↔ ASC 1,11 (1,02-1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12-1,23) ↔ ASC 1,31 (1,25-1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34-1,49)	aucune autre alternative (voir rubrique 4.4). Les concentrations de l'atazanavir sont également augmentées, avec un risque d'augmentation des taux de bilirubine/ d'ictère. Ce risque est encore plus important si le traitement contre le VHC contient de la ribavirine.
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)[d]	Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88-1,19) ↔ ASC 0,96 (0,84-1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86-1,10) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34-1,56) ↑ ASC 1,39 (1,28-1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29-1,51)	Aucune adaptation posologique d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ni du darunavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire. Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, voir ci-dessous.
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)	Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94-1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78-0,96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30)	
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour) + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)[c]/sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[c, d] Administration simultanée[f]	Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96-1,06) ↔ ASC 1,04 (0,99-1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98-1,20) Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01-1,35) ↔ ASC 1,25 (1,15-1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34-1,63) Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,96-1,08) ↔ ASC 1,04 (1,00-1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97-1,10) Ténofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54-1,74) ↑ ASC 1,50 (1,42-1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49-1,70) Lédipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99-1,24) ↔ ASC 1,12 (1,00-1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04-1,31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,65-0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04-1,16) ↔ ASC 1,20 (1,16-1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20-1,32)	Lorsqu'il a été administré avec le darunavir/ ritonavir utilisé en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil, Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés a augmenté la concentration du ténofovir. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (voir rubrique 4.4).
Lopinavir boosté par le ritonavir + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir ↑ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir	Lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ ritonavir utilisé en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil, Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés devrait augmenter la concentration du ténofovir. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg

УКРАЇНА «МЕДА ФАРМАЦЕВТИКАЛЗ Центр забезпечення стабільності» 26600387

		ou sobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (voir rubrique 4.4).
Tipranavir boosté par le ritonavir	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés et de tipranavir (boosté par le ritonavir) devrait diminuer la concentration du lédipasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Cette co-administration est déconseillée.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)[d]	Raltégravir ↓ C_{max} 0,82 (0,66-1,02) ↔ ASC 0,85 (0,70-1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90-1,46) Lédipasvir ↔ C_{max} 0,92 (0,85-1,00) ↔ ASC 0,91 (0,84-1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81-0,98)	Aucune adaptation posologique d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ni du raltégravir n'est nécessaire.
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[d]	Raltégravir ↓ C_{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81-1,12) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09) GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99-1,19) ↔ ASC 1,02 (0,97-1,08)	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg une fois par jour)/ lédipasvir (90 mg une fois par jour)[c]/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[c]	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir *Observé :* Elvitégravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82-0,95) ↔ ASC 1,02 (0,95-1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23-1,49) Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18-1,32) ↑ ASC 1,59 (1,49-1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47-5.22) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51-1,75) ↑ ASC 1,78 (1,64-1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76-2,08) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14-1,56) ↑ ASC 1,36 (1,21-1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22-1,44) ↑ ASC 1,44 (1,41-1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47-1,59)	Lorsqu'il est administré avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil, Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés devrait augmenter la concentration du ténofovir. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (voir rubrique 4.4).
Dolutégravir	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Dolutégravir ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co–administration d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec le millepertuis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ГмбХ»
Ідентифікаційний код 26600387

INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE		
Rosuvastatine[g]	↑ Rosuvastatine (Inhibition des transporteurs de médicaments OATP et BCRP)	La co-administration d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec la rosuvastatine peut augmenter significativement la concentration de la rosuvastatine (ASC plusieurs fois augmentée), ce qui est associé à un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. La co–administration d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec la rosuvastatine est contreindiquée (voir rubrique 4.3).
Pravastatine[g]	↑ Pravastatine	La co-administration d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés avec la pravastatine peut augmenter significativement la concentration de la pravastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie. Un contrôle clinique et biochimique est recommandé chez ces patients et une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).
Autres statines	*Prévisible :* ↑ Statines	Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG–CoA réductase. En cas de co–administration avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés, une réduction de la dose des statines doit être envisagée et les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Lédipasvir	Aucune adaptation posologique d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ni de la méthadone n'est nécessaire.
Méthadone (traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/jour])/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[d]	R-méthadone ↔ C_{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77-1,14) S-méthadone ↔ C_{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74-1,22) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,95 (0,68-1,33) ↑ ASC 1,30 (1,00-1,69) GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65-0,83) ↔ ASC 1,04 (0,89-1,22)	
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine[g]	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Lédipasvir ↔ Ciclosporine	
Ciclosporine (600 mg dose unique)/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[h]	Ciclosporine ↔ C_{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85-1,14) Sofosbuvir ↑ C_{max} 2,54 (1,87-3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26-6,30) GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90-1,20)	
Tacrolimus	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Lédipasvir	Aucune adaptation posologique d'Ledipasvir/ Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ni du tacrolimus n'est nécessaire.
Tacrolimus (5 mg dose unique)/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[h]	Tacrolimus ↓ C_{max} 0,73 (0,59-0,90) ↑ ASC 1,09 (0,84-1,40) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,97 (0,65-1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81-1,57) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83-1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87-1,13)	
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate/ éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinylestradiol 0,025 mg)/ lédipasvir (90 mg	Norelgestromine ↔ C_{max} 1,02 (0,89-1,16) ↔ ASC 1,03 (0,90-1,18)	Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

УКРАЇНА
ЛІКІВ
ПЕРЕКЛАДЕНО
«МЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СВІДОЦТВО МЕХ» 26600387

	Norgestrel ↔ C_{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,99 (0,82-1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81-1,23) Éthinylestradiol ↑ C_{max} 1,40 (1,18-1,66) ↔ ASC 1,20 (1,04-1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79-1,22)	
Norgestimate/ éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[d]	Norelgestromine ↔ C_{max} 1,07 (0,94-1,22) ↔ ASC 1,06 (0,92-1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89-1,28) Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99-1,41) ↑ ASC 1,19 (0,98-1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00-1,51) Éthinylestradiol ↔ C_{max} 1,15 (0,97-1,36) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80-1,23)	

a. Rapport moyen (IC 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.
b. Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.
c. Administré sous la forme d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés.
d. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.
e. Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.
f. L'administration à distance (à 12 heures d'intervalle) de l'atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou du darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés a donné des résultats similaires.
g. Cette étude a été conduite en présence de deux autres agents antiviraux à action directe.
h. Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

Lorsque Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés est utilisé en association avec la ribavirine, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients. Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps après la fin du traitement, tel que recommandé dans le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour plus d'informations.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de lédipasvir, de sofosbuvir ou d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la reproduction. Aucun effet significatif sur le développement fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin avec le lédipasvir ou le sofosbuvir. Cependant, il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme, à la dose clinique recommandée (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le lédipasvir ou le sofosbuvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de lédipasvir et de métabolites du sofosbuvir dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du lédipasvir ou du sofosbuvir sur la fertilité.

Si la ribavirine est co-administrée avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés, les contre-indications concernant l'utilisation de la ribavirine pendant la grossesse et l'allaitement s'appliquent (voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés (administré seul ou en association avec la ribavirine) n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que la fatigue a été plus fréquente chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation de la sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir est basée sur l'ensemble des données issues de trois études cliniques de phase 3 qui ont inclus 215, 539 et 326 patients ayant reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement et 216, 328 et 328 patients ayant reçu le traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement. Ces études ne comportaient aucun groupe témoin ne recevant pas de lédipasvir/sofosbuvir. Des données complémentaires incluent une comparaison en double aveugle de la sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir (pendant 12 semaines) et d'un placebo chez 155 patients cirrhotiques.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'événements indésirables était de 0 %, < 1 % et 1 % pour les patients ayant reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement, et de < 1 %, 0 % et 2 % pour les patients ayant reçu le traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement.

Dans les études cliniques, la fatigue et les maux de tête ont été plus fréquents chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo. Lorsque le traitement par lédipasvir/sofosbuvir a été étudié en

augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés (tableau 4). Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. On distingue les effets indésirables très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100), rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ou très rares (< 1/10 000).

103

Tableau 4 : Effets indésirables observés sous traitement par Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés

Fréquence	Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés
Affections du système nerveux :	
Très fréquent	maux de tête
Troubles généraux :	
Très fréquent	fatigue

Patients présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique

Le profil de sécurité d'emploi du lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine pendant 12 ou 24 semaines a été évalué dans une étude en ouvert (SOLAR-1) chez des patients présentant une maladie hépatique décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique. Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les patients présentant une cirrhose décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique et ayant reçu le lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine. Même si des événements indésirables, y compris des événements indésirables graves, se sont produits plus fréquemment dans cette étude que dans les études ayant exclu les patients présentant une maladie décompensée et/ou les patients en situation de post-transplantation hépatique, les événements indésirables observés correspondaient à ceux attendus tels que des séquelles cliniques d'une atteinte hépatique avancée et/ou d'une transplantation, ou correspondaient au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine (voir rubrique 5.1 pour des informations détaillées sur cette étude).

Des diminutions du taux d'hémoglobine jusqu'à des valeurs < 10 g/dL et < 8,5 g/dL durant le traitement se sont produites respectivement chez 39 % et 13 % des patients traités par le lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine. La ribavirine a été arrêtée chez 19 % des patients.

Les agents immunosuppresseurs ont été modifiés chez 10 % des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés lors de la co-administration avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Les plus fortes doses documentées de lédipasvir et de sofosbuvir étaient respectivement des doses de 120 mg administrées deux fois par jour pendant 10 jours et une dose unique de 1 200 mg. Dans ces études chez des volontaires sains, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses et les effets indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo. Les effets de doses supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés pelliculés consiste en mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer de manière significative le lédipasvir étant donné que ce dernier est fortement lié aux protéines plasmatiques. L'hémodialyse peut éliminer efficacement le principal métabolite circulant du sofosbuvir (c'est-à-dire le GS-331007), avec un ratio d'extraction de 53 %.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, Code ATC : non encore attribué

Zimbabwe Classification pharmacologique : 7.13 - Antiviraux

Namibia Classification pharmacologique : 20.2.8 - Les agents Antiviraux

Mécanisme d'action

Le lédipasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. La confirmation biochimique de l'inhibition de NS5A par le lédipasvir n'est pas possible pour l'instant, car la protéine NS5A n'a pas de fonction enzymatique. Les études *in vitro* de sélection de résistances et de résistance croisée indiquent que le mode d'action du lédipasvir consiste à cibler la NS5A.

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GT-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est ni un inhibiteur des ADN- et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Activité antivirale

Les valeurs de Concentration Efficace CE_{50} du lédipasvir et du sofosbuvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5A et de NS5B provenant d'isolats cliniques sont présentées en détail dans le tableau 5. La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 12 l'activité anti-VHC du lédipasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

Tableau 5 : Activité du lédipasvir et du sofosbuvir contre les réplicons chimériques

Génotype des réplicons	Activité du lédipasvir (CE_{50}, nM)		Activité du sofosbuvir (CE_{50}, nM)	
	Réplicons stables	Réplicons transitoires codant pour la NS5A Médiane (limites)[a]	Réplicons stables	Réplicons transitoires codant pour la NS5B Médiane (limites)[a]
Génotype 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Génotype 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Génotype 2a	21-249	-	50	29 (14-81)

Génotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Génotype 4a	0,39	-	40	-
Génotype 4d	0,60	-	-	-
Génotype 5a	0,15[b]	-	15[b]	-
Génotype 6a	1,1[b]	-	14[b]	-
Génotype 6e	264[b]	-	-	-

a. Réplicons transitoires porteurs de la NS5A ou de la NS5B provenant d'isolats de patients.
b. Les réplicons chimériques porteurs des gènes de la NS5A de génotypes 2b, 5a, 6a et 6e ont été utilisés pour tester le lédipasvir tandis que les réplicons chimériques porteurs des gènes de la NS5B de génotypes 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour tester le sofosbuvir.

Résistance

Dans les cultures cellulaires

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au lédipasvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour les génotypes 1a et 1b. Dans les deux génotypes, la diminution de la sensibilité au lédipasvir était associée à la substitution primaire Y93H dans la NS5A. De plus, une substitution Q30E est apparue dans les réplicons de génotype 1a. Une mutagenèse dirigée de VAR de la NS5A a montré que les substitutions conférant une réduction de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur > 100 et ≤ 1 000 sont Q30H/R, L31I/M/V, P32L et Y93T pour le génotype 1a et P58D et Y93S pour le génotype 1b ; et les substitutions conférant une réduction d'un facteur > 1 000 sont M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S pour le génotype 1a et A92K et Y93H pour le génotype 1b.

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant.

Dans les études cliniques - Génotype 1

Dans une analyse cumulée des patients qui avaient reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir dans les études de phase 3 (ION-3, ION-1 et ION-2), 37 patients (29 porteurs du génotype 1a et 8 du génotype 1b) ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'un échec virologique ou d'un arrêt prématuré du traitement à l'étude et parce qu'ils avaient un taux d'ARN viral > 1 000 UI/mL. Des données de séquençage de la NS5A et de la NS5B par méthode sensible (deep-sequencing, seuil du test : 1 %) postérieures à l'inclusion étaient disponibles pour 37/37 et 36/37 des patients, respectivement.

Des variants de la NS5A associés à une résistance (VAR) ont été observés dans les isolats postérieurs à l'inclusion de 29/37 patients (22/29 porteurs du génotype 1a et 7/8 porteurs du génotype 1b) n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue (RVS). Sur les 29 patients porteurs du génotype 1a qui ont fait l'objet d'une analyse de la résistance, 22 (76 %) étaient porteurs d'au moins un VAR de la NS5A aux positions K24, M28, Q30, L31, S38 et Y93 au moment de l'échec virologique, tandis que les 7 patients restants (sur 29) ne présentaient pas de VAR de la NS5A à l'échec. Les variants les plus fréquents étaient Q30R, Y93H et L31M. Parmi les 8 patients à génotype 1b qui ont fait l'objet d'une analyse de la résistance, 7 patients (88 %) portaient au moins un VAR de la NS5A en positions L31 et Y93 au moment de l'échec virologique, tandis que le 8ème n'avait pas de VAR de la NS5A à l'échec. Le variant le plus fréquent était Y93H. Parmi les 8 patients qui n'avaient pas de VAR de la NS5A à l'échec, 7 patients avaient reçu 8 semaines de traitement (n = 3 par lédipasvir/sofosbuvir ; n = 4 par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine) et 1 patient avait reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. Dans les analyses phénotypiques, les isolats postérieurs à l'inclusion des patients porteurs de VAR de la NS5A à l'échec ont montré une sensibilité au lédipasvir réduite de 20 à au moins 243 fois (dose maximale testée). Une mutagenèse dirigée de la substitution Y93H dans les génotypes 1a et 1b, ainsi que des substitutions Q30R et L31M dans le génotype 1a a conféré très fréquemment une sensibilité plus faible au lédipasvir (variation de la CE50 d'un facteur allant de 544 à 1 677).

Dans les études de phase 3, la substitution de résistance au sofosbuvir S282T dans la NS5B n'a été détectée dans aucun isolat d'échec virologique. Cependant, une combinaison de la substitution S282T dans la NS5B et des substitutions L31M, Y93H et Q30L dans la NS5A a été détectée chez un patient en échec virologique après 8 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir dans une étude de phase 2 (LONESTAR). Ce patient a ensuite été traité à nouveau par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines et a obtenu une RVS après ce nouveau traitement.

Dans l'étude SIRIUS (voir « Efficacité et sécurité clinique » ci-dessous), 5 patients infectés par le génotype 1 ont rechuté après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine. Des VAR de la NS5A ont été détectés lors de la rechute chez 5/5 patients (pour le génotype 1a : Q30R/H + L31M/V [n = 1] et Q30R [n = 1] ; pour le génotype 1b : Y93H [n = 3]).

Dans l'étude SOLAR-1 (voir « Efficacité et sécurité clinique » ci-dessous), 13 patients infectés par le génotype 1 ont rechuté après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine. Des VAR de la NS5A ont été détectés au moment de la rechute chez 11/13 patients (pour le génotype 1a : Q30R seul [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2)], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1] ; pour le génotype 1b : Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

Dans les études cliniques - Génotypes 2, 3, 4, 5 et 6

VAR de la NS5A : aucun patient infecté par le génotype 2 n'a présenté de rechute au cours de l'étude clinique. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible concernant les VAR de la NS5A au moment de l'échec.

Chez les patients infectés par le génotype 3 en échec virologique, le développement de VAR de la NS5A (y compris l'apparition de VAR additionnels par rapport à l'inclusion) n'a généralement pas été détecté au moment de l'échec (n = 17).

Dans les cas d'infection par les génotypes 4, 5 et 6, seuls de petits nombres de patients ont été évalués (5 patients en situation d'échec au total). La substitution Y93C dans la NS5A est apparue chez un patient (génotype 4), tandis que les VAR de la NS5A présents à l'inclusion ont été observés au moment de l'échec chez tous les patients.

VAR de la NS5B : la substitution S282T dans la NS5B est apparue chez 1/17 patients en situation d'échec infectés par le génotype 3 et chez 1/3, 1/1 et 1/1 patients en situation d'échec infectés respectivement par les génotypes 4, 5 et 6.

Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à une résistance sur la réponse au traitement

Génotype 1

Des analyses ont été menées afin d'examiner l'association entre des VAR de la NS5A présents à l'inclusion et la réponse au traitement. Dans l'analyse cumulée des études de phase 3, 16 % des patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion, identifiés par séquençage de population ou séquençage par méthode sensible (deep-sequencing), quel que soit le sous-type. Les VAR de la NS5A à l'inclusion étaient surreprésentés chez les patients ayant connu une rechute au cours des études de phase 3 (voir « Efficacité et sécurité clinique »).

Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir (sans ribavirine) chez les patients préalablement traités (groupe 1 de l'étude ION-2), 4/4 patients porteurs de VAR de la NS5A présents à l'inclusion conférant une variation de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur ≤ 100 ont obtenu une RVS. Dans le même groupe de traitement, chez les patients porteurs de VAR de la NS5A présents à l'inclusion conférant une variation d'un facteur > 100, une rechute s'est produite chez 4/13 (31 %) patients, contre 3/95 (3 %) patients ne présentant aucun VAR à l'inclusion ou présentant des VAR conférant une variation d'un facteur ≤ 100.

Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine chez des patients préalablement traités présentant une cirrhose compensée (SIRIUS, n = 77), 8/8 patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur > 100 ont obtenu une RVS12.

Le groupe de VAR de NS5A conférant une résistance > 100 fois et observés chez les patients étaient des substitutions

ідентифікаційний код 26600387

ces VAR de la NS5A à l'inclusion observée avec le séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) variait d'un niveau très faible (seuil du test = 1 %) à un niveau élevé (majeure partie de la population d'évaluation plasmatique).

La substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir n'a été détectée dans la séquence de la NS5B à l'inclusion, d'aucun des patients des études de phase 3 par séquençage de population ou séquençage par méthode sensible (deep-sequencing). Une RVS a été obtenue chez la totalité des 24 patients (n = 20 avec L159F + C316N ; n = 1 avec L159F ; n = 3 avec N142T) porteurs à l'inclusion de variants associés à une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B.

Après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 semaines chez des patients en situation de post-transplantation hépatique présentant une maladie hépatique compensée (SOLAR-1), aucun des patients (n = 8) porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une variation de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur > 100 n'a rechuté. Après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 semaines chez les patients présentant une maladie décompensée (quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation), 3/7 patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur > 100 ont rechuté, contre 4/68 patients ne présentant aucun VAR à l'inclusion ou présentant des VAR conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur ≤ 100.

Génotypes 2, 3, 4, 5 et 6

En raison de la taille limitée des études, l'impact des VAR de la NS5A présents à l'inclusion sur la réponse au traitement n'a pas été pleinement évalué chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, 3, 4, 5 ou 6. Aucune différence majeure n'a été observée au niveau de la réponse au traitement selon la présence ou l'absence de VAR de la NS5A à l'inclusion.

Résistance croisée

Le lédipasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au lédipasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le lédipasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. Les substitutions de la NS5A conférant une résistance au lédipasvir peuvent réduire l'activité antivirale des autres inhibiteurs de la NS5A.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité d'Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés (lédipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) a été évaluée dans trois études en ouvert de phase 3, avec des données disponibles pour un total de 1 950 patients atteints d'HCC de génotype 1. Les trois études de phase 3 comprenaient une étude menée chez des patients naïfs de tout traitement non cirrhotiques (ION-3), une étude menée chez des patients naïfs de tout traitement cirrhotiques et non cirrhotiques (ION-1) et une étude menée chez des patients cirrhotiques et non cirrhotiques dont le traitement précédent à base d'interféron, y compris un traitement contenant un inhibiteur de protéase du VHC, avait échoué (ION-2). Dans ces études, les patients avaient une maladie hépatique compensée. Ces trois études de phase 3 ont toutes évalué l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine.

La durée du traitement était fixée dans chaque étude. Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), associé au système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL. La RVS était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC, définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Adultes naïfs de tout traitement sans cirrhose - ION-3 (étude 0108) - Génotype 1

ION-3 a évalué un traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine et un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir chez des patients atteints d'HCC de génotype 1 naïfs de tout traitement et non cirrhotiques. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1/1/1 en trois groupes de traitement, stratifiés par génotype du VHC (1a *versus* 1b).

Tableau 6 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-3

Répartition des patients	LDV/SOF 8 semaines (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 216)	LDV/SOF 12 semaines (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Âge (années) : médiane (limites)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexe masculin	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Origine ethnique : Noirs/ Afro-américains	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Blancs	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Génotype 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515)[a]
Génotype IL28CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
Score Métavir déterminé par FibroTest[b]				
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)
Non interprétable	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Chez un patient du groupe de traitement de 8 semaines par LDV/SOF, le sous-type de génotype 1 n'a pas été confirmé.

b. Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tableau 7 : Taux de réponse dans l'étude ION-3

	LDV/SOF 8 semaines (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 216)	LDV/SOF 12 semaines (n = 216)
RVS	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
Réponse pour les patients sans RVS			
Échec virologique sous traitement	0/215	0/216	0/216
Rechute[a]	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Autres[b]	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
Génotype			
Génotype 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Génотype 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

УКРАЇНА МЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ 26800367

b. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine était non-inférieur au traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine (différence entre les traitements : 0,9 % ; intervalle de confiance à 95 % : -3,9 % à 5,7 %) et au traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir (différence entre les traitements : -2,3 % ; intervalle de confiance à 97,5 % : -7,2 % à 3,6 %). Parmi les patients dont le taux d'ARN du VHC à l'inclusion était < 6 millions UI/mL, le taux de RVS a été de 97 % (119/123) avec le traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir et de 96 % (126/131) avec le traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir.

Tableau 8 : Taux de rechute en fonction des caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-3, population en situation d'échec virologique*

	LDV/SOF 8 semaines (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 semaines (n = 210)	LDV/SOF 12 semaines (n = 211)
Sexe			
Masculin	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Féminin	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
Génotype IL28			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
non-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
Taux d'ARN du VHC à l'inclusion[a]			
ARN du VHC < 6 millions UI/mL	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
ARN du VHC ≥ 6 millions UI/mL	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Les patients perdus de vue ou ayant retiré leur consentement ont été exclus.

a. Les taux d'ARN du VHC ont été déterminés à l'aide du test TaqMan de Roche ; le taux d'ARN du VHC d'un patient peut fluctuer d'une visite à l'autre.

Adultes naïfs de tout traitement avec ou sans cirrhose - ION-1 (étude 0102) - Génotype 1

ION-1 était une étude randomisée, en ouvert, qui a évalué un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez 865 patients atteints d'HCC de génotype 1 naïfs de tout traitement, y compris ceux présentant une cirrhose (randomisés selon un rapport de 1/1/1/1). La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et le génotype du VHC (1a *versus* 1b).

Tableau 9 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-1

Répartition des patients	LDV/SOF 12 semaines (n = 214)	LDV/SOF + RBV 12 semaines (n = 217)	LDV/SOF 24 semaines (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 semaines (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Âge (années) : médiane (limites)	52 (18–75)	52 (18–78)	53 (22–80)	53 (24–77)	52 (18–80)
Sexe masculin	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Origine ethnique : Noirs/ Afro-américains	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Blancs	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Génotype 1a[a]	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
Génotype IL28CC	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
Score Métavir déterminé par FibroTest[b]					
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)
Non interprétable	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Chez deux patients du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF, un patient du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF + RBV, deux patients du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF et deux patients du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV, le sous-type de génotype 1 n'a pas été confirmé.

b. Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tableau 10 : Taux de réponse dans l'étude ION-1

	LDV/SOF 12 semaines (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 217)	LDV/SOF 24 semaines (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 217)
RVS	*99 % (210/213)*	*97 % (211/217)*	*98 % (213/217)*	*99 % (215/217)*
Réponse pour les patients sans RVS				
Échec virologique sous traitement	*0/213*[a]	*0/217*	*< 1 % (1/217)*	*0/216*
Rechute[b]	*< 1 % (1/212)*	*0/217*	*< 1 % (1/215)*	*0/216*
Autres[c]	*< 1 % (2/213)*	*3 % (6/217)*	*< 1 % (2/217)*	*< 1 % (2/217)*
Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes				
Génotype				
Génotype 1a	*98 % (142/145)*	*97 % (143/148)*	*99 % (144/146)*	*99 % (141/143)*
Génotype 1b	*100 % (67/67)*	*99 % (67/68)*	*97 % (67/69)*	*100 % (72/72)*
Cirrhose[d]				
N	*99 % (170/177)*	*97 % (177/183)*	*99 % (181/184)*	*99 % (179/182)*

УКРАЇНА «МЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СВІТОЛЕКФАРМ» Ідентифікаційний код 26600387 ОРИГІНАЛ

a Un patient a été exclu du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF et un patient a été exclu du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV car ces deux patients étaient infectés par une HCC de génotype 4.

b. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

d. Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

Adultes préalablement traités avec ou sans cirrhose - ION-2 (étude 0109) - Génotype 1

ION-2 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine (randomisés selon un rapport de 1/1/1/1) chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, avec ou sans cirrhose, dont le traitement précédent à base d'interféron, y compris un traitement contenant un inhibiteur de protéase du VHC, avait échoué. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose, le génotype du VHC (1a *versus* 1b) et la réponse au traitement anti-VHC précédent (rechute/échappement virologique *versus* non-réponse).

Tableau 11 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-2

Répartition des patients	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 semaines (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Âge (années) : médiane (limites)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sexe masculin	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Origine ethnique : Noirs/ Afro-américains	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Blancs	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Génotype 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
Traitement anti-VHC précédent					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207)[a]
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231)[a]
Génotype IL28CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
Score Métavir déterminé par FibroTest[b]					
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)
Non interprétable	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. Un patient du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF et un patient du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV avaient connu l'échec de traitements antérieurs à base d'interféron non pégylé.

b. Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tableau 12 : Taux de réponse dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 semaines (n = 111)
RVS	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
Réponse pour les patients sans RVS				
Échec virologique sous traitement	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Rechute[a]	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Autres[b]	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes				
Génotype				
Génotype 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Génotype 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
Cirrhose				
Non	95 % (83/87)	100 % (88/88)[c]	99 % (85/86)[c]	99 % (88/89)
Oui[d]	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
Traitement anti-VHC précédent				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

c. Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

d. Score Métavir = 4 ou score d'Ishak ≥ 5 sur biopsie hépatique, ou score FibroTest > 0,75 et APRI > 2

УКРАЇНА
«МЕДА ФАРМАЦЕВТИКАЛЗ»
СВІТСЕЛЕНА ГМБХ
Ліцензіат зав
26600387

associés à une résistance sur la réponse au traitement »). Chez les patients non cirrhotiques, les rechutes se sont produites uniquement en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion et au cours du traitement par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine. Chez les patients cirrhotiques, des rechutes se sont produites avec les deux traitements, en l'absence comme en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion.

Tableau 13 : Taux de rechute pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 111)
Nombre de patients présentant une réponse à la fin du traitement	108	111	109	110
Cirrhose				
Non	5 % (4/86)[a]	0 % (0/88)[b]	0 % (0/86)[b]	0 % (0/88)
Oui	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
Présence à l'inclusion de substitutions associées à une résistance dans la NS5A[c]				
Non	3 % (3/91)[d]	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95)[f]
Oui	24 % (4/17)[e]	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Ces 4 patients non cirrhotiques ayant connu une rechute présentaient tous à l'inclusion des polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A.

b. Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

c. L'analyse (par méthode sensible deep-sequencing) incluait les polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A qui conféraient une altération de la CE_{50} d'un facteur > 2,5 (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T et Y93C/F/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1a et L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K et Y93C/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1b). d. Tous ces patients (3/3) avaient une cirrhose.

d. Aucun de ces patients (0/4) n'avait de cirrhose.

e. Chez un patient ayant atteint une charge virale < LIQ à la fin du traitement, les données sur la NS5A à l'inclusion étaient manquantes et le patient a été exclu de l'analyse.

Adultes préalablement traités présentant une cirrhose - SIRIUS - Génotype 1

SIRIUS a inclus des patients présentant une cirrhose compensée dont le premier traitement par interféron pégylé (PEG-IFN) + ribavirine, puis un autre traitement par un interféron pégylé + ribavirine + un inhibiteur de protéase NS3/4A avaient échoué. La cirrhose avait été établie par biopsie, Fibroscan (> 12,5 kPa) ou FibroTest > 0,75 et un rapport ASAT/plaquettes (APRI) > 2.

L'étude (en double aveugle et contrôlée contre placebo) a évalué un traitement de 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir (avec un placebo correspondant à la ribavirine) par rapport à un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine. Dans ce dernier groupe de traitement, les patients ont reçu un placebo (pour l'association lédipasvir/sofosbuvir et la ribavirine) durant les 12 premières semaines, puis le traitement actif en aveugle pendant les 12 semaines suivantes. Les patients ont été stratifiés selon le génotype du VHC (1a *versus* 1b) et la réponse au traitement précédent (selon qu'ils avaient obtenu ou non un taux d'ARN du VHC < LIQ).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 56 ans (limites : 23 à 77) ; 74 % des patients étaient de sexe masculin ; 97 % étaient caucasiens ; 63 % étaient infectés par un VHC de génotype 1a ; 94 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (CT ou TT).

Sur les 155 patients recrutés, 1 patient a arrêté le traitement alors qu'il était sous placebo. Parmi les 154 patients restants, un total de 149 ont obtenu une RVS12 sur les deux groupes de traitement ; 96 % (74/77) des patients dans le groupe de traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine et 97 % (75/77) des patients dans le groupe de traitement de 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir. Les 5 patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 ont tous rechuté après avoir présenté une réponse à la fin du traitement (voir rubrique « Résistance » - « Dans les études cliniques » ci-dessus).

Adultes préalablement traités en échec d'un traitement par sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les patients dont le traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN a échoué est étayée par deux études cliniques. Dans l'étude 1118, 44 patients infectés par le génotype 1, parmi lesquels 12 patients cirrhotiques, dont le traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine + PEG-IFN ou par sofosbuvir + ribavirine avait échoué ont été traités par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ; le taux de RVS a été de 100 % (44/44). Dans l'étude ION-4, 13 patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1, parmi lesquels 1 patient cirrhotique, chez lesquels un traitement par sofosbuvir + ribavirine avait échoué ont été recrutés ; le taux de RVS a été de 100 % (13/13) après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir.

Adultes co-infectés par le VHC et le VIH - ION-4

L'étude ION-4 était une étude clinique en ouvert qui a évalué la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine chez des patients naïfs de tout traitement anti-VHC et des patients préalablement traités présentant une HCC de génotype 1 ou 4 et co-infectés par le VIH-1. Chez les patients préalablement traités, un traitement précédent par PEG-IFN + ribavirine ± un inhibiteur de protéase du VHC ou par sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN avait échoué. Les patients étaient sous traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comprenant l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, administrée avec l'éfavirenz, la rilpivirine ou le raltégravir.

L'âge médian était de 52 ans (limites : 26 à 72) ; 82 % des patients étaient de sexe masculin ; 61 % étaient caucasiens ; 34 % étaient noirs ; 75 % étaient infectés par un VHC de génotype 1a ; 2 % étaient infectés par le génotype 4 ; 76 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (CT ou TT) et 20 % présentaient une cirrhose compensée. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients avaient été préalablement traités.

Tableau 14 : Taux de réponse dans l'étude ION-4.

	LDV/SOF 12 semaines (n = 335)
RVS	96 % (321/335)[a]
Réponse pour les patients sans RVS	
Échec virologique sous traitement	< 1 % (2/335)
Rechute[b]	3 % (10/333)
Autres[c]	< 1 % (2/335)
Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes	
Patients présentant une cirrhose	94 % (63/67)
Patients préalablement traités présentant une cirrhose	98 % (46/47)

a. 8 patients infectés par un VHC de génotype 4 ont été recrutés dans l'étude et tous (8/8) ont obtenu une RVS12.

УКРАЇНА МЕДА ... Ідентифікаційний код 26600387

c. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue)

Adultes co-infectés par le VHC et le VIH - ERADICATE

ERADICATE était une étude en ouvert destinée à évaluer un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir chez 50 patients présentant une HCC de génotype 1 et co-infectés par le VIH. Tous les patients étaient naïfs de tout traitement anti-VHC, exempts de cirrhose, 26 % (13/50) des patients étaient naïfs de tout traitement antirétroviral contre le VIH et 74 % (37/50) des patients recevaient un traitement antirétroviral concomitant contre le VIH. Au moment de l'analyse intermédiaire, 40 patients étaient déjà parvenus au terme des 12 semaines de traitement et le taux de RVS12 était de 98 % (39/40).

Patients en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique - SOLAR-1

SOLAR-1 est une étude multicentrique, en ouvert, évaluant un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine chez des patients présentant une HCC de génotype 1 ou 4 et une atteinte hépatique avancée et/ou ayant reçu une transplantation hépatique. Sept populations de patients sont évaluées (patients ayant une cirrhose décompensée [CPT B et C] en situation de pré-transplantation ; patients en situation de post-transplantation, sans cirrhose ; patients en situation de post-transplantation, avec score de CPT A ; patients en situation de post-transplantation avec score de CPT B ; patients en situation de post-transplantation avec score de CPT C ; patients en situation de post-transplantation avec hépatite cholestatique fibrosante [HCF]). Les patients avec un score de CPT > 12 ont été exclus.

Tableau 15 : Taux de réponse (RVS12) dans l'étude SOLAR-1

	LDV/SOF + RBV 12 semaines (n = 168)[a]		LDV/SOF + RBV 24 semaines (n = 163)[a]	
	RVS	Rechute	RVS	Rechute
Pré-transplantation				
CPT B	87 % (26/30)	10,3 % (3/29)	89 % (24/27)	4,0 % (1/25)
CPT C	86 % (19/22)	5,0 % (1/20)	87 % (20/23)	9,1 % (2/22)
Post-transplantation				
Score Métavir F0-F3	96 % (53/55)	3,6 % (2/55)	98 % (55/56)	0 % (0/55)
CPT A[b]	96 % (25/26)	0 % (0/25)	96 % (24/25)	0 % (0/24)
CPT B[b]	85 % (22/26)	4,3 % (1/23)	88 % (23/26)	0 % (0/23)
CPT C[b]	60 % (3/5)	40,0 % (2/5)	75 % (3/4)	25 % (1/4)
HCF	100 % (4/4)	0 % (0/4)	100 % (2/2)	0 % (0/2)

a. Six patients (1 dans le groupe de traitement de 12 semaines, 5 dans le groupe de traitement de 24 semaines) avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à la dernière mesure avant la transplantation ont été transplantés avant la RVS12 et ont été exclus des analyses relatives à la RVS12 et à la rechute. Seuls les patients ayant obtenu une RVS12 ou ayant fait une rechute ont été inclus dans les analyses relatives à la rechute.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = score de CPT de 5 - 6 (compensé), CPT B = score de CPT de 7 - 9 (décompensé), CPT C = score de CPT de 10 - 12 (décompensé).

Parmi les 169 patients présentant une cirrhose décompensée (CPT B ou C en situation de pré- ou post-transplantation), les variations des scores de MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) et de CPT ont été évaluées chez les patients ayant obtenu une RVS12 et pour lesquels des données biologiques à la 12e semaine post-traitement étaient disponibles (excluant par exemple les patients décédés, transplantés ou pour lesquels il manquait des données à ce moment-là).

Variation du score de MELD : 53 % (72/135) et 21 % (28/135) des patients ont présenté respectivement une amélioration du score de MELD ou une absence de variation entre l'inclusion et la 4e semaine post-traitement ; parmi les 35 patients dont le score de MELD était ≥ 15 à l'inclusion, 63 % (22/35) avaient un score de MELD < 15 à la 12e semaine post-traitement. L'amélioration des scores de MELD observée était due en grande partie à une amélioration des taux de bilirubine totale.

Variation du score de CPT : 59 % (79/133) et 34 % (45/133) des patients ont présenté respectivement une amélioration des scores de CPT ou une absence de variation entre l'inclusion et la 12e semaine post-traitement ; parmi les 39 patients présentant une cirrhose avec score de CPT C à l'inclusion, 56 % (22/39) ont présenté une cirrhose avec score de CPT B à la 12e semaine post-traitement ; parmi les 99 patients présentant une cirrhose avec score de CPT B à l'inclusion, 29 % (27/92) ont présenté une cirrhose avec score de CPT A à la 12e semaine post-traitement. L'amélioration des scores de CPT observée était due en grande partie à une amélioration des taux de bilirubine totale et d'albumine.

Efficacité et sécurité clinique chez les génotypes 2, 3, 4, 5 ou 6 (voir également rubrique 4.4)

Le lédipasvir/sofosbuvir a été évalué dans le traitement de l'infection virale C des autres génotypes que le génotype 1 dans le cadre de petites études de phase 2, résumées ci-dessous.

Des patients avec ou sans cirrhose, naïfs de tout traitement ou en échec d'un précédent traitement par PEG-IFN + ribavirine +/- un inhibiteur de protéase du VHC ont été recrutés dans les études cliniques.

Dans les cas d'infection virale C par les génotypes 2, 4, 5 et 6, le traitement comprenait le lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine, administré pendant 12 semaines (Tableau 16). Dans les cas d'infection virale C par le génotype 3, le lédipasvir/sofosbuvir était administré avec ou sans ribavirine, également pendant 12 semaines (Tableau 17).

Tableau 16 : Taux de réponse (RVS12) avec le lédipasvir/sofosbuvir administré pendant 12 semaines chez les patients infectés par un VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6

Étude	GT	n	PT[a]	RVS12		Rechute[b]
				Global	Cirrhose	
Étude 1468 (LEPTON)	2	26	19 % (5/26)	96 % (25/26)	100 % (2/2)	0 % (0/25)
Étude 1119	4	44	50 % (22/44)	93 % (41/44)	100 % (10/10)	7 % (3/44)
Étude 1119	5	41	49 % (20/41)	93 % (38/41)	89 % (8/9)	5 % (2/40)
Étude 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0 % (0/25)	96 % (24/25)	100 % (2/2)	4 % (1/25)

a. PT : nombre de patients préalablement traités.

b. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

Tableau 17 : Taux de réponse (RVS12) chez les patients infectés par le génotype 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF + RBV 12 semaines		LDV/SOF 12 semaines	
	RVS	Rechute[a]	RVS	Rechute[a]
Naïfs de tout traitement	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)

УКРАЇНА «МЕДА» ФАРМАЦЕВТИЧНА ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ Ідентифікаційний код 26600337

Patients avec cirrhose	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
Préalablement traités	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NE	NE
Patients sans cirrhose	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NE	NE
Patients avec cirrhose	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NE	NE

NE : non étudiée.

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'association lédipasvir/sofosbuvir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de lédipasvir/sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC, le pic plasmatique médian du lédipasvir a été atteint 4,0 heures après l'administration de la dose. Le sofosbuvir a été rapidement absorbé et les pics plasmatiques médians ont été atteints ~1 heure après l'administration de la dose. Le pic plasmatique médian de GS-331007 a été atteint 4 heures après l'administration.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes géométriques de l'ASC0-24 à l'équilibre pour le lédipasvir (n = 2 113), le sofosbuvir (n = 1 542) et le GS-331007 (n = 2 113) étaient respectivement de 7 290, 1 320 et 12 000 ng•h/mL. La C_{max} à l'équilibre pour le lédipasvir, le sofosbuvir et le GS-331007 était respectivement de 323, 618 et 707 ng/mL. L'ASC0-24 et la Cmax du sofosbuvir et du GS-331007 étaient similaires chez les volontaires sains adultes et les patients infectés par le VHC. Par rapport aux sujets sains (n = 191), l'ASC0-24 et la Cmax du lédipasvir étaient inférieures de 24 % et 32 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC. L'ASC du lédipasvir est proportionnelle à la dose dans une plage de doses allant de 3 à 100 mg. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont quasi-proportionnelles à la dose dans une plage de doses de 200 mg à 400 mg.

Effets de la prise de nourriture

Par rapport à une prise à jeun, l'administration d'une dose unique de lédipasvir/sofosbuvir avec un repas à teneur modérée ou à teneur élevée en matières grasses a augmenté l'ASC0-inf du sofosbuvir d'un facteur 2 environ, mais n'a pas modifié significativement la Cmax du sofosbuvir. Les expositions au GS-331007 et au lédipasvir n'ont pas été modifiées par ces deux types de repas. Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg comprimés peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

Distribution

La liaison du lédipasvir aux protéines plasmatiques humaines est > 99,8 %. Après l'administration d'une dose unique de 90 mg de [14C]-lédipasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [14C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,51 et 0,66.

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 61 à 65 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [14C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [14C] sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

Biotransformation

In vitro, aucun métabolisme détectable du lédipasvir par les CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 humains n'a été observé. Des éléments indiquant un métabolisme oxydatif lent dont le mécanisme n'est pas connu ont été observés. Après l'administration d'une dose unique de 90 mg de [14C]-lédipasvir, l'exposition systémique était presque exclusivement due à la molécule mère (> 98 %). Le lédipasvir inchangé est également la principale forme retrouvée dans les fèces.

Le sofosbuvir est très largement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. Le métabolite actif n'est pas détecté. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A humaine ou la carboxyl estérase 1, et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein*) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Dans le cas de l'association lédipasvir/sofosbuvir, le GS-331007 représente approximativement 85 % de l'exposition systémique totale.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 90 mg de [14C]-lédipasvir, la récupération totale moyenne de la radioactivité [14C] dans les fèces et les urines était de 87 %, la majeure partie de la radioactivité ayant été récupérée dans les fèces (86 %). Le lédipasvir sous forme inchangée excrété dans les fèces représentait en moyenne 70 % de la dose administrée et le métabolite oxydatif M19 représentait 2,2 % de la dose. Ces données semblent indiquer que la voie d'élimination principale du lédipasvir sous forme inchangée est l'excrétion biliaire, l'excrétion rénale étant une voie mineure (approximativement 1 %). La demi-vie terminale médiane du lédipasvir chez les volontaires sains après administration de lédipasvir/sofosbuvir à jeun était de 47 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [14C]-sofosbuvir la récupération totale moyenne de la dose était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans les urines, les fèces et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces données montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007 avec une grande proportion excrétée de manière active. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après administration de lédipasvir/sofosbuvir étaient de 0,5 et 27 heures, respectivement.

Ni le lédipasvir, ni le sofosbuvir ne sont des substrats des transporteurs hépatiques actifs, du transporteur de cations organiques (OCT) 1, du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 ou OATP1B3. Le GS-331007 n'est pas un substrat des transporteurs rénaux, dont le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ou l'OAT3, ou l'OCT2.

Effet potentiel in vitro de l'association lédipasvir/sofosbuvir sur d'autres médicaments

Aux concentrations atteintes dans la pratique clinique, le lédipasvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs hépatiques, dont l'OATP 1B1 ou 1B3, la BSEP, l'OCT1, l'OCT2, l'OAT1, l'OAT3, le transporteur MATE (*mutidrug and toxic compound extrusion*) 1, la protéine de multirésistance aux médicaments (*multidrug resistance protein,* MRP) 2 ou la MRP4. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1, et le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, de l'OCT2 et de MATE1.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs ni des inducteurs des enzymes CYP ou uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Origine ethnique et sexe

Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due à l'origine ethnique pour le lédipasvir, le sofosbuvir ou le GS-331007. Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe pour le sofosbuvir ou le GS-331007. L'ASC et la Cmax du lédipasvir ont été supérieures de 77 % et 58 %, respectivement, chez les femmes par rapport aux hommes. Cependant, la relation entre sexe et expositions au lédipasvir n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente.

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la fourchette d'âge

de patients) âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du lédipasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédipasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault, ClCr médiane [limites] de 22 [17-29] mL/min). La pharmacocinétique du lédipasvir ne présentait aucune différence cliniquement significative entre les sujets sains et les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73m2), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m2), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m2) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m2), l'ASC0-inf du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'ASC0-inf du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, comparativement aux patients à fonction rénale normale, l'ASC0-inf du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, *vs* supérieure de 60 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure après l'hémodialyse. L'ASC0-inf du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose de sofosbuvir administrée. La sécurité d'emploi et l'efficacité du sofosbuvir n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou IRT.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du lédipasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédipasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT C). L'exposition plasmatique au lédipasvir (ASCinf) était similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et chez les patients témoins à fonction hépatique normale. L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au lédipasvir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (scores de CPT B et C). Par rapport aux patients à fonction hépatique normale, l'ASC0-24 du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC0-24 du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

Poids corporel

Le poids corporel n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au sofosbuvir d'après une analyse pharmacocinétique des populations. L'exposition au lédipasvir diminue lorsque le poids corporel est plus élevé, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez l'enfant (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Lédipasvir

Aucun organe cible de toxicité n'a été identifié dans les études menées chez le rat et le chien avec le lédipasvir à des expositions (ASC) approximativement 7 fois supérieures à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Le lédipasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang humain et test *in vivo* du micro-noyau de rat).

Le lédipasvir ne s'est pas révélé cancérogène lors de l'étude menée sur 6 mois chez la souris transgénique rasH2 à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 26 fois l'exposition observée chez l'être humain. Une étude de cancérogenèse chez le rat est en cours.

Le lédipasvir n'a eu pas d'effet indésirable sur l'accouplement et la fertilité. Chez les rates, le nombre moyen de corps jaunes et de sites de nidation était légèrement réduit lors d'expositions maternelles 6 fois supérieures à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée. À la dose sans effet observable, l'exposition (ASC) au lédipasvir était près de 7 et 3 fois supérieure chez le mâle et la femelle, respectivement, à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité sur le développement menées chez le rat et le lapin avec le lédipasvir.

Dans une étude prénatale et post-natale chez le rat à une dose toxique pour la mère, la progéniture en développement a présenté une diminution moyenne de la masse corporelle et de la prise de poids à la suite d'une exposition *in utero* (par administration à la mère) et durant l'allaitement (via le lait maternel), avec un niveau d'exposition maternelle 4 fois supérieur à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Il n'y a eu aucun effet sur la survie, le développement physique et comportemental et les performances de reproduction de la progéniture à des expositions maternelles similaires à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Après administration à des rates allaitantes, le lédipasvir a été détecté dans le plasma des rats allaités, probablement en raison de l'excrétion du lédipasvir dans le lait.

Sofosbuvir

Dans les études de toxicologie en administration répétée menées chez le rat et le chien, des doses élevées du mélange diastéréo-isomérique 1:1 ont eu des effets hépatiques (chien), cardiaques (rats), et gastro-intestinaux (chien). L'exposition au sofosbuvir dans les études menées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase. Cependant, l'exposition au métabolite principal, le GS-331007, à des doses provoquant des effets indésirables était 16 fois (rat) et 71 fois (chien) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir. Aucune anomalie hépatique ou cardiaque n'a été observée dans les études de toxicité chronique à des expositions 5 fois (rat) et 16 fois (chien) supérieures à l'exposition clinique. Aucune anomalie hépatique ou cardiaque n'a été observée dans les études de cancérogenèse de 2 ans à des expositions 17 fois (souris) et 9 fois (rat) supérieures à l'exposition clinique.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang humain et test *in vivo* du micro-noyau de souris).

Les études de cancérogenèse menées chez la souris et le rat n'ont pas révélé de potentiel cancérogène du sofosbuvir lorsqu'il était administré à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez la souris et 750 mg/kg/jour chez le rat. Dans ces études, l'exposition au GS-331007 était jusqu'à 17 fois (souris) et 9 fois (rat) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.

Le sofosbuvir ne s'est pas montré tératogène chez le rat et le lapin, et n'a pas eu d'effet sur la viabilité embryofoetale, ni sur la fertilité chez le rat. Aucun effet sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture n'a été rapporté chez le rat. Dans les études menées chez le lapin, l'exposition au sofosbuvir était 6 fois supérieure à l'exposition clinique attendue. Dans les études menées chez le rat, les expositions au principal métabolite humain étaient approximativement 5 fois supérieures à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.

Les produits dérivés du sofosbuvir traversent le placenta des rates gestantes et passent dans le lait des rates allaitantes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Enrobage
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane
Macrogol/PEG
Talc
FD&C Blue #2/Indigo carmine AL 3% - 5%,
FD&C Blue #2/Indigo carmine
Laque aluminique

6.2 Incompatibilités
Sans objet.

6.3 Durée de conservation
24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation
À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 28 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Laboratories Limited, India.

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE
Août 2016

Ref: SmPC of Harvoni [EMEA] (Gilead Sciences Ireland UC)
Ledvir is manufactured under license from Gilead Sciences Ireland UC

Zimbabwe Regn. No.:
Botswana Regn. No.:
Zambia Regn. No.:
Namibia Regn. No.:
Namibia Scheduling Status: NS2

POM | Schedule 2 | **PP** | **Liste - 1**

Mylan

Fab. par:
Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDE

™ Trademark owned by Mylan

75058564

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Магура О.І.), інструкції про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення № UA/17221/01/01 від 19.02.19 р.

ЛЕДВИР™
Ледіпасвір/Софосбувір, таблетки
90 мг/400 мг

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить:
Ледіпасвіру.....90 мг
Софосбувіру.....400 мг
Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Світло-блакитні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, двоопуклі зі скошеними краями, з відбитком «LSF» на одному боці таблетки і «M» – на іншому боці.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Препарат Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих пацієнтів (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.1).
Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи 4.4 та 5.1.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Лікування препаратом Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, повинен призначати та контролювати лікар, який має досвід лікування пацієнтів з ХГС.

Дозування

Рекомендована доза препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, становить одну таблетку 1 раз на добу під час їди або незалежно від прийому їжі (див. розділ 5.2).

Таблиця 1. Рекомендована тривалість лікування препаратом Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та рекомендовані методи застосування супутньо призначеного рибавірину для певних підгруп пацієнтів

Популяція пацієнтів*	**Лікування та тривалість**
Пацієнти з ХГС генотипу 1, 4, 5 або 6	
Пацієнти без цирозу	Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг протягом 12 тижнів. - Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг протягом 8 тижнів можна

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника
Дата 11.01.19 Магура О.І.

	рекомендувати для популяції пацієнтів, інфікованих збудником з генотипом 1, які не отримували лікування (див. розділ 5.1, дослідження ION-3). - Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг + рибавірин протягом 12 тижнів або Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг (без рибавірину) протягом 24 тижнів можна рекомендувати для популяції пацієнтів, які отримували лікування та в яких не визначено варіанти подальшої терапії (див. розділ 4.4).
Пацієнти з компенсованим цирозом	Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг + рибавірин протягом 12 тижнів або Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг (без рибавірину) протягом 24 тижнів. - Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг (без рибавірину) протягом 12 тижнів можна рекомендувати пацієнтам, які входять до групи низького ризику клінічного прогресування захворювання та в яких визначено варіанти подальшої терапії (див. розділ 4.4).
Пацієнти після трансплантації печінки без цирозу або з компенсованим цирозом	Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг + рибавірин протягом 12 тижнів (див. розділ 5.1). - Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг (без рибавірину) протягом 12 тижнів (пацієнтам без цирозу) або 24 тижнів (пацієнтам з цирозом) можна рекомендувати пацієнтам, яким протипоказаний рибавірин або в яких непереносимість рибавірину.
Пацієнти з декомпенсованим цирозом, незалежно від наявності чи відсутності трансплантації	Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг + рибавірин протягом 12 тижнів (див. розділ 5.1). - Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг (без рибавірину) протягом 24 тижнів можна рекомендувати пацієнтам, яким протипоказаний рибавірин або в яких непереносимість рибавірину.
Пацієнти з генотипом 3 ХГС	
Пацієнти з компенсованим цирозом та/або неефективністю попереднього лікування	Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг + рибавірин протягом 24 тижнів (див. розділи 4.4 та 5.1).

* Включаючи пацієнтів з коінфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

У разі застосування у комбінації з рибавірином дивіться також Коротку характеристику лікарського засобу рибавірин.

У пацієнтів без декомпенсованого цирозу, які потребують додавання рибавірину до схеми лікування (див. таблицю 1), добова доза рибавірину залежить від маси тіла (< 75 кг = 1000 мг та ≥ 75 кг = 1200 мг) і застосовується перорально в два прийоми під час вживання їжі.

Пацієнтам з декомпенсованим цирозом рибавірин слід застосовувати у початковій дозі 600 мг (добова доза, що розподіляється на декілька прийомів). Якщо початкова доза добре переноситься, вона може бути поступово підвищена до максимуму 1000-1200 мг на добу (1000 мг пацієнтам з масою тіла < 75 кг та 1200 мг пацієнтам з масою тіла ≥ 75 кг). У разі недостатньо доброї переносимості початкової дози, її слід знизити за клінічними показами, виходячи з рівня гемоглобіну.

Корекція дози рибавірину пацієнтам, які приймають 1000-1200 мг на добу

У разі застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у комбінації з рибавірином та за наявності в пацієнта серйозної небажаної реакції, потенційно пов'язаної з рибавірином, необхідно провести корекцію дози рибавірину або відмінити

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

його у разі необхідності, доки небажану реакцію не буде усунено, або доки не зменшиться її ступінь тяжкості. У таблиці 2 наведено рекомендації щодо корекції дози та відміни лікування залежно від рівня гемоглобіну та кардіологічного статусу пацієнта.

Таблиця 2. Рекомендації щодо корекції дози рибавірину за одночасного застосування з препаратом Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Лабораторні показники	**Знизити дозу рибавірину до 600 мг/добу, якщо:**	**Припинити лікування рибавірином, якщо:**
Гемоглобін у пацієнтів за відсутності кардіологічної патології	< 10 г/дл	< 8,5 г/дл
Гемоглобін у 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. Однак не рекомендується підвищення дози рибавірину до початково призначеної (від 1000 мг до 1200 мг на добу).
Пацієнтам слід повідомити, що у разі блювання протягом 5 годин з моменту прийому дози слід прийняти наступну таблетку. Якщо блювання виникло через більше ніж 5 годин після прийому препарату, додатковий прийом дози не потрібний (див. розділ 5.1).
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 і більше, пацієнтові необхідно дочекатися часу наступного планового прийому дози. Пацієнтам заборонено приймати препарат у подвійній дозі.

Пацієнти літнього віку
Корекція дози для пацієнтів літнього віку не проводиться (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок
Корекція дози препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок не потрібна. Безпека леді пасвіру/софосбувіру для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] < 30 мл/хв/1,73 м^2) або термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) з необхідністю проведення гемодіалізу не вивчена (див. розділ 5.2).

Порушення функції печінки
Корекція дози препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для пацієнтів з легким, помірним або тяжким порушенням функції печінки (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркотта [СРТ]) не потрібна (див. розділ 5.2). Безпека та ефективність застосування леді пасвіру/софосбувіру пацієнтам з декомпенсованим цирозом встановлені (див. розділ 5.1).

Діти
Безпека та ефективність препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

Спосіб застосування
Для перорального прийому.
Пацієнтам необхідно ковтати таблетку цілою. Таблетку приймають під час їди або незалежно від прийому їжі. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають гіркий смак, тому не рекомендується їх розжовувати або роздавлювати (див. розділ 5.2).

4.3 Протипоказання
Гіперчутливість до активних компонентів або до будь-якої допоміжної речовини, зазначених у розділі 6.1.
Одночасне застосування з розувастатином або препаратами звіробою (*Hypericum perforatum*) (див. розділ 4.5).

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні
Препарат Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід застосовувати разом з іншими препаратами, що містять софосбувір.

Генотип-специфічна активність
Рекомендовані для різних генотипів ВГС схеми лікування наведені у розділі 4.2. Інформація з генотип-специфічної вірусологічної та клінічної активності наведена у розділі 5.1.
Клінічні дані на підтримку застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, обмежені (див. розділ 5.1). Відносна ефективність 12-тижневого курсу лікування, представленого леді пасвіром/софосбувіром + рибавірином, порівняно з 24-тижневим курсом лікування софосбувіром + рибавірином не досліджена. Для всіх пацієнтів з генотипом 3, які 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 4.2).
Клінічні дані на підтримку застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2 та 6, обмежені (див. розділ 5.1).

Тяжка брадикардія та блокада серцевої провідності
У разі супутнього застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та аміодарону разом з іншими препаратами, які сповільнюють серцевий ритм, або без таких препаратів, зареєстровані випадки тяжкої брадикардії та блокади серцевої провідності. Механізм цього явища не з'ясований.
Одночасне застосування з аміодароном протягом періоду клінічної розробки софосбувіру з противірусними препаратами прямої дії (ППДП) було обмеженим. Такі випадки потенційно несуть загрозу для життя, тому аміодарон слід призначати пацієнтам, які проходять курс лікування препаратом Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, лише за умови, що інші альтернативні протиаритмічні засоби лікування погано переносяться або протипоказані.
Якщо супутнє застосування аміодарону буде визнано необхідним, після призначення препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рекомендовано проводити постійний моніторинг стану пацієнта. Якщо буде встановлено, що пацієнт входить до групи високого ризику розвитку брадикардії, 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 Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

Усі пацієнти, які приймають препарат Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у комбінації з аміодароном або з іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, або без таких, повинні знати симптоми брадикардії та блокади серцевої провідності та звертатися за медичною допомогою відразу після виникнення таких симптомів.

Застосування пацієнтам, які раніше приймали противірусні препарати прямої дії для лікування ВГС-інфекції

У пацієнтів, в яких лікування леділасвіром/софосбувіром не дало ефекту, в більшості випадків спостерігається наявність мутацій резистентності NS5A, які знижують чутливість до леділасвіру (див. розділ 5.1). Деякі дані вказують, що такі мутації NS5A не проявляють себе повторно протягом тривалого подальшого спостереження. На сьогодні немає даних, які б підтвердили ефективність повторного лікування з використанням інгібітора NS5A пацієнтів, в яких ефективність леділасвіру/софосбувіру була відсутня. Аналогічно, на сьогодні відсутні дані, які б підтвердили ефективність застосування інгібіторів протеази NS3/4A пацієнтам, у яких попередній курс терапії із застосуванням інгібіторів протеази NS3/4A виявився неефективним. Відповідно, такі пацієнти можуть бути залежними від інших класів препаратів для усунення ВГС інфекції. Отже, слід розглянути можливість подовження періоду лікування пацієнтів з невизначеними варіантами подальшої терапії.

Порушення функції нирок

Корекція дози препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок не потрібна. Безпека застосування препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) або ТСНН з необхідністю проведення гемодіалізу не вивчена. У разі застосування препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рибавірином пацієнтам, у яких кліренс креатиніну < 50 мл/хв, слід також керуватися інформацією, наведеною в Короткій характеристиці лікарського засобу рибавірин (див. розділ 5.2).

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

Ефективність застосування леділасвіру/софосбувіру пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 5 та генотипу 6, з декомпенсованим цирозом печінки та/або тим, хто очікує на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки, не вивчалася. Лікування препаратом Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, потрібно проводити з урахуванням співвідношення потенційної користі та ризиків для кожного окремого пацієнта.

Застосування з потужними індукторами P-gp

Препарати, які є потужними індукторами Р-глікопротеїну (P-gp) (наприклад, рифампіцин, карбамазепін і фенітоїн), можуть значно знижувати концентрацію леділасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Застосування таких препаратів не рекомендоване разом із препаратом Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, (див. розділ 4.5).

Застосування з деякими режимами антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ

Встановлено, що препарат Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, призводить до підвищення експозиції тенофовіру, особливо у разі одночасного застосування з режимом терапії ВІЛ, до складу якого входить тенофовіру дизопроксил фумарат та фармакокінетичний підсилювач (ритонавір або кобіцистат). Безпека тенофовіру дизопроксилу

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

фумарату на фоні застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та фармакокінетичного підсилювача не вивчена. Слід враховувати потенційні ризики та користь, пов'язані з супутнім застосуванням препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та фіксованої комбінації в таблетованій формі елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або тенофовіру дизопроксилу фумарату разом з підсиленим інгібітором протеази ВІЛ (наприклад, атазанавіром або дарунавіром), особливо при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком ниркової дисфункції. Пацієнтів, які отримують препарат Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, одночасно з елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилом фумаратом або з тенофовіру дизопроксилом фумаратом і підсиленим інгібітором протеази ВІЛ, слід спостерігати щодо виникнення небажаних реакцій, пов'язаних з дією тенофовіру. Рекомендації з моніторингу функцій нирок викладені в Коротких характеристиках лікарських засобів для тенофовіру дизопроксилу фумарату, емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Застосування з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази
Супутнє застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) може спричинити суттєве підвищення концентрації статинів, що призведе до підвищеної вірогідності розвитку міопатії та рабдоміолізу (див. розділ 4.5).

Коінфекція ВГС/ВГВ (вірус гепатиту В)
Дані щодо застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пацієнтам, коінфікованим ВГС/ВГВ, відсутні.

Діти
Препарат Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не рекомендовано застосовувати дітям та підліткам віком до 18 років, оскільки безпека та ефективність для цієї популяції пацієнтів не встановлені.

Допоміжні речовини
Препарат Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містить лактозу. Отже, цей препарат не слід призначати пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або синдром глюкозно-галактозної мальабсорбції.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії
Оскільки до складу препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, входить леді пасвір та софосбувір, будь-які види взаємодії, встановлені для цих компонентів, можуть виникати у разі лікування препаратом Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Здатність препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, впливати на дію інших лікарських засобів
Леді пасвір *in vitro* є інгібітором транспортера лікарських засобів P-gp та білка резистентності раку молочної залози (BCRP), і може посилювати поглинання у кишечнику одночасно застосовуваних субстратів цих транспортерів. Дані *in vitro* свідчать, що леді пасвір може виступати як слабкий індуктор метаболізуючих ферментів, наприклад CYP3A4, CYP2C та UGT1A1. При одночасному застосуванні з леді пасвіром/софосбувіром можуть знижуватися плазмові концентрації сполук, які є субстратами цих ферментів. В умовах *in vitro* леді пасвір інгібує CYP3A4 та UGT1A1 кишечнику.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

Тому слід з обережністю застосовувати лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном, які метаболізуються цими ізоферментами, та проводити ретельний моніторинг.

Здатність інших лікарських засобів впливати на дію препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Ледіпасвір та софосбувір є субстратами транспортера лікарських засобів P-gp та BCRP на відміну від GS-331007. Препарати, які є потужними індукторами P-gp (наприклад, рифампіцин, препарати звіробою, карбамазепін і фенітоїн), можуть знижувати концентрації ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, з відповідним зниженням терапевтичної ефективності ледіпасвіру/софосбувіру, тому їх не слід застосовувати з препаратом Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, (див. розділи 4.3 та 4.4). Супутнє застосування з лікарськими засобами, що інгібують P-gp та/або BCRP, може призвести до підвищення концентрацій ледіпасвіру та софосбувіру без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі крові; супутнє застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з інгібіторами P-gp та/або BCRP не виключене. Клінічно значущі види медикаментозної взаємодії з ледіпасвіром/софосбувіром, опосередковані ферментами CYP450 або UGT1A1, малоймовірні.

Взаємодія між препаратом Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та іншими лікарськими засобами

У таблиці 3 наведений перелік встановлених або можливих клінічно значущих взаємодій між препаратами (де 90 % довірчий інтервал [ДІ] співвідношення геометричних середніх за методом найменших квадратів не виходив за «↔», перевищував «↑» або був нижче «↓» попередньо встановлених меж еквівалентності). Описані види медикаментозної взаємодії базуються на дослідженнях, проведених із застосуванням або ледіпасвіру/софосбувіру, або ледіпасвіру та софосбувіру як окремих лікарських засобів, або являють собою ймовірні види медикаментозної взаємодії, можливі у разі застосування ледіпасвіру/софосбувіру. Дані у таблиці не є вичерпними.

Таблиця 2. Взаємодія між препаратом Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та іншими лікарськими засобами

Лікарські засоби за терапевтичною дією	**Вплив на рівні препарату. Співвідношення середніх величин (90 % ДІ) для AUC, C_{max}, C_{min} [a, b]**	**Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою**
ЗАСОБИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КИСЛОТНОСТІ		
Антациди		Розчинність ледіпасвіру знижується з підвищенням pH. Передбачається, що лікарські засоби, що підвищують pH шлункового соку, призводять до зниження концентрації ледіпасвіру. Рекомендується приймати антациди та препарат Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, окремо, інтервал між прийомами повинен становити 4 години.
Наприклад, алюмінію або магнію гідроксид; карбонат кальцію	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↓ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (підвищення pH шлункового соку)	
Антагоністи H_2-рецепторів		
Фамотидин	Ледіпасвір	Антагоністи H_2-рецепторів можна

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

(одноразова доза 40 мг)/ леділасвір (одноразова доза 90 мг)[c]/ софосбувір (одноразова доза 400 мг)[c, d] Одночасний прийом фамотидину та препарату Леділасвір/ Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Циметидин[e] Нізатидин[e] Ранітидин[e]	↓ 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) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97, 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,11) (підвищення pH шлункового соку)	застосовувати одночасно або незалежно від препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у дозах, які не перевищують порівняні з 40 мг фамотидину при прийомі двічі на добу.
Фамотидин (одноразова доза 40 мг)/ леділасвір (одноразова доза 90 мг)[c]/ софосбувір (одноразова доза 400 мг)[c, d] Прийом фамотидину за 12 годин до прийому препарату Леділасвір/ Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою[d]	Леділасвір ↓ 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 pH шлункового соку)	
Інгібітори протонної помпи		
Омепразол (20 мг один раз на добу)/ леділасвір (90 мг одноразова доза)[c]/ софосбувір (400 мг одноразова доза)[c] Одночасний прийом омепразолу з препаратом Леділасвір/ Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Лансопразол[e] Рабепразол[e] Пантопразол[e] Езомепразол[e]	Леділасвір ↓ 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 pH шлункового соку)	Інгібітори протонної помпи у дозах, порівняних з 20 мг омепразолу, можна приймати разом з препаратом Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інгібітори протонної помпи не слід приймати до прийому препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон	Взаємодія не вивчена.	Призначати лише за відсутності альтернативи. У разі застосування цього лікарського засобу

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

		разом з препаратом Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рекомендований безперервний моніторинг (див. 4.4 та 4.8).
Дигоксин	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↑ дигоксин ↔ леділасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (інгібування P-gp)	Одночасне застосування препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з дигоксином може призвести до підвищення концентрації дигоксину. У разі одночасного застосування з препаратом Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід бути обережними та вести моніторинг терапевтичних концентрацій дигоксину.
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Дабігатрану етексилат	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↑ дабігатран ↔ леділасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (інгібування P-gp)	У разі одночасного застосування дабігатрану етексилату з препаратом Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рекомендований клінічний моніторинг, контроль ознак кровотечі та анемії. Коагулограма дає змогу виявити пацієнтів групи підвищеного ризику кровотечі через підвищення експозиції дабігатрану.
ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ		
Карбамазепін Фенітоїн Фенобарбітал Окскарбазепін	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↓ леділасвір ↓ софосбувір ↓ GS-331007 (індукція P-gp)	У разі одночасного застосування препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом або окскарбазепіном передбачається зниження концентрацій леділасвіру та софосбувіру, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Препарат Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід застосовувати з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом або окскарбазепіном.
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин (600 мг один раз на добу)/ леділасвір (90 мг одноразова доза)[d]	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* Рифампіцин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Фактично:* Леділасвір ↓ C_{max} 0,65 (0,56, 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48)	Препарат Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід застосовувати з рифампіцином, потужним індуктором P-gp (див. розділ 4.4).

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

	(індукція P-gp)	
Рифампіцин (600 мг один раз на добу)/ софосбувір (400 мг одноразова доза)[d]	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* Рифампіцин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Фактично:* Софосбувір ↓ C_{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) (індукція P-gp)	
Рифабутин Рифапентин	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-gp)	У разі одночасного застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рифабутином або рифапентином передбачається зниження концентрацій ледіпасвіру та софосбувіру, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таке одночасне застосування не рекомендується.
ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВГС		
Симепревір (150 мг один раз на добу)/ ледіпасвір (30 мг один раз на добу)	Симепревір ↑ C_{max} 2,61 (2,39, 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44, 2,96) Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,81 (1,69, 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77, 2,07)	Концентрації ледіпасвіру, софосбувіру та симепревіру підвищуються при одночасному застосуванні симепревіру та препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Одночасне застосування не рекомендується.
Симепревір[h]	Симепревір ↔ C_{max} 0,96 (0,71, 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67, 1,33) Софосбувір ↑ C_{max} 1,91 (1,26, 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25, 4,44) GS-331007 ↓ C_{max} 0,69 (0,52, 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87, 1,37)	
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ		

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

Ефавіренз/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксил фумарат (600 мг/ 200 мг/ 300 мг/ один раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг один раз на добу)[c]/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[c, d]	Ефавіренз ↔ C_{max} 0,87 (0,79, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84, 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83, 0,99) Емтрицитабін ↔ C_{max} 1,08 (0,97, 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98, 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98, 1,11) Тенофовір ↑ C_{max} 1,79 (1,56, 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77, 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32, 2,97) Ледіпасвір ↓ C_{max} 0,66 (0,59, 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59, 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57, 0,76) Софосбувір ↔ C_{max} 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81, 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76, 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83, 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02, 1,13)	Корекція дози препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або ефавірензу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібна.
Емтрицитабін/ рилпівірин/ тенофовіру дизопроксил фумарат (200 мг/ 25 мг/ 300 мг один раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг один раз на добу)[c]/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[c, d]	Емтрицитабін ↔ C_{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02, 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97, 1,15) Рилпівірин ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94, 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03, 1,21) Тенофовір ↔ C_{max} 1,32 (1,25, 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31, 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74, 2,10) Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,01 (0,95, 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08, 1,25) Софосбувір ↔ C_{max} 1,05 (0,93, 1,20)	Корекція дози препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або емтрицитабіну/рилпівірину/тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібна.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

	↔ AUC 1,10 (1,01, 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01, 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11, 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13, 1,24)	
Абакавір/ламівудин (600 мг/ 300 мг один раз на добу)/ леділасвір (90 мг один раз на добу)[c]/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[c, d]	Абакавір ↔ C_{max} 0,92 (0,87, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85, 0,94) Ламівудин ↔ C_{max} 0,93 (0,87, 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90, 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05, 1,20) Леділасвір ↔ C_{max} 1,10 (1,01, 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10, 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17, 1,36) Софосбувір ↔ C_{max} 1,08 (0,85, 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09, 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94, 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01, 1,14)	Корекція дози препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або абакавіру/ламівудину не потрібна.
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ ВІЛ		
Атазанавір, підсилений ритонавіром (300 мг/ 100 мг один раз на добу)/ леділасвір (90 мг один раз на добу)[c]/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[c, d]	Атазанавір ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25, 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58, 1,93) Леділасвір ↑ C_{max} 1,98 (1,78, 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89, 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08, 2,67) Софосбувір ↔ C_{max} 0,96 (0,88, 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08, 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18, 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21, 1,36)	Корекція дози препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або атазанавіру (підсиленого ритонавіром) не потрібна. Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + атазанавір/ритонавір наведені нижче.
Атазанавір, підсилений ритонавіром (300 мг/	Атазанавір ↔ C_{max} 1,07 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18, 1,37)	У разі призначення з тенофовіру дизопроксилом фумаратом разом з атазанавіром/ритонавіром препарат

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

100 мг один раз на добу) + емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксил фумарат (200 мг/ 300 мг один раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг один раз на добу)[c]/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[c, d] Одночасний прийом[f]	↑ 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)	Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, підвищує концентрацію тенофовіру. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на фоні застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та фармакокінетичного підсилювача (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо альтернатива відсутня (див. розділ 4.4). Концентрації атазанавіру також зростають, з ризиком зростання рівнів білірубіну/виникнення жовтяниці. Цей ризик ще вищий, якщо рибавірин застосовують як частину лікування ВГС.
Дарунавір, підсилений ритонавіром (800 мг/ 100 мг один раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг один раз на добу)[d]	Дарунавір ↔ C_{max} 1,02 (0,88, 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84, 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86, 1,10) Ледіпасвір ↑ C_{max} 1,45 (1,34, 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28, 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29, 1,51)	Корекція дози препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або дарунавіру (підсиленого ритонавіром) не потрібна. Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + дарунавір/ритонавір наведені нижче.
Дарунавір, підсилений ритонавіром (800 мг/ 100 мг один раз на добу)/ софосбувір (400 мг один раз на добу)	Дарунавір ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78, 0,96) Софосбувір ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05)	

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

	↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30)	
Дарунавір, підсилений ритонавіром (800 мг/ 100 мг один раз на добу) + емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксил фумарат (200 мг/ 300 мг один раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг один раз на добу)[c]/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[c, d] Одночасний прийом[f]	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)	При застосуванні з дарунавіром/ритонавіром разом з тенофовіру дизопроксилом фумаратом препарат Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, призводив до підвищення концентрації тенофовіру. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на фоні застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та фармакокінетичного підсилювача (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо альтернативи відсутні (див. розділ 4.4).
Лопінавір, підсилений ритонавіром, + емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксил фумарат	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↑ лопінавір ↑ ритонавір ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір ↑ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007	При застосуванні з лопінавіром/ритонавіром разом з тенофовіру дизопроксилом фумаратом препарат Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, може призвести до підвищення концентрації тенофовіру. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на фоні застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та фармакокінетичного підсилювача (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ 4.4).
Типранавір,	Взаємодія не вивчена.	Одночасне застосування препарату

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

підсилений ритонавіром	*Прогнозується:* ↓ леді пасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-gp)	Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та типранавіру (підсиленого ритонавіром) може призвести до зниження концентрації леді пасвіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Одночасне застосування не рекомендується.
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ИНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір (400 мг двічі на добу)/ леді пасвір (90 мг один 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) Леді пасвір ↔ 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 Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або ралтегравіру не потрібна.
Ралтегравір (400 мг двічі на добу)/ софосбувір (400 мг один 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/ тенофовіру дизопроксил фумарат (150 мг/ 150 мг/ 200 мг/ 300 мг один раз на добу)/ леді пасвір (90 мг один раз на добу)[c]/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[c]	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір *Фактично:* 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) Леді пасвір ↑ C_{max} 1,63 (1,51, 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64, 1,94)	Одночасне застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/ тенофовіру дизопроксилом фумаратом може призвести до підвищення концентрації тенофовіру. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на фоні застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та фармакокінетичного підсилювача (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ 4.4).

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

	↑ 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) ↑ AUC 1,44 (1,41, 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47, 1,59)	
Долутегравір	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↔ долутегравір ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007	Корекція дози не потрібна.
РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔GS-331007 (індукція P-gp)	Застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з препаратами звіробою протипоказане (див. розділ 4.3).
ІНГІБІТОРИ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗИ		
Розувастатин[g]	↑ розувастатин (інгібування транспортерів лікарських засобів OATP та BCRP)	Одночасне застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та розувастатину може спричинити суттєве підвищення концентрації розувастатину (збільшення AUC у декілька разів), що призведе до підвищення ризику міопатії, включаючи рабдоміолізу. Одночасне застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розувастатином протипоказане (див. розділ 4.3).
Правастатин[g]	↑ правастатин	Одночасне застосування препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з правастатином може спричинити суттєве підвищення концентрації правастатину, що призведе до підвищення ризику міопатії. Таким пацієнтам рекомендований клінічний та біохімічний контроль, і може виникнути необхідність у корекції дози (див. розділ 4.4).
Інші статини	*Прогнозується:* ↑ статини	Не можна виключити взаємодію з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. При одночасному застосуванні з препаратом

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

		Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рекомендоване зниження дози статинів та ретельний моніторинг щодо небажаних реакцій на статини (див. розділ 4.4).
НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↔ леділасвір	Корекція дози препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або метадону не потрібна.
Метадон (підтримуюча терапія метадоном [30-130 мг/добу])/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[d]	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) 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) Софосбувір ↓ C_{max} 0,95 (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69) GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)	
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин[g]	Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↑ леділасвір ↔ циклоспорин	Корекція дози препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або циклоспорину не потрібна.
Циклоспорин (600 мг одноразова доза)/ софосбувір (400 мг одноразова доза)[h]	Циклоспорин ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) Софосбувір ↑ C_{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20)	
Такролімус	Такролімус Взаємодія не вивчена. *Прогнозується:* ↔ леділасвір	Корекція дози препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або такролімусу не потрібна.
Такролімус (5 мг одноразова доза)/ софосбувір (400 мг одноразова	Такролімус ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84, 1,40)	

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

доза)[h]	Софосбувір ↓ C_{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13)	
ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/ етинілестрадіол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/ 0,25 мг/ етинілестрадіол 0,025 мг)/ ледіпасвір (90 мг один раз на добу)[d]	Норелгестромін ↔ C_{max} 1,02 (0,89, 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90, 1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91, 1,31) Норгестрел ↔ C_{max} 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82, 1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81, 1,23) Етинілестрадіол ↑ C_{max} 1,40 (1,18, 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04, 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79, 1,22)	Корекція дози оральних контрацептивів не потрібна.
Норгестимат/ етинілестрадіол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/ 0,25 мг/ етинілестрадіол 0,025 мг)/ софосбувір (400 мг один раз на добу)[d]	Норелгестромін ↔ C_{max} 1,07 (0,94, 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92, 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89, 1,28) Норгестрел ↔ C_{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98, 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00, 1,51) Етинілестрадіол ↔ C_{max} 1,15 (0,97, 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80, 1,23)	

a. Співвідношення середніх величин (90% ДІ) показників фармакокінетики одночасно застосовуваних досліджуваних лікарських засобів при застосуванні окремо або у комбінації. Відсутність ефекту = 1,00.
b. Усі дослідження взаємодії проводилися за участю здорових добровольців.
c. Застосовувався як препарат Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
d. Межі відсутності фармакокінетичної взаємодії 70-143%.
e. Ці препарати належать до одного класу, тому можливе прогнозування подібних форм взаємодії.
f. Поетапний прийом (з інтервалом 12 годин) атазанавіру/ритонавіру + емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або дарунавіру/ритонавіру + емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату та препарату Ледіпасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, дав подібні результати.
g. Це дослідження проводилося із застосуванням двох інших противірусних препаратів прямої дії.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

h. Межі біоеквівалентності/еквівалентності 80-125%.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у чоловіків та жінок

У разі застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рибавірином необхідно докладати максимальних зусиль для попередження вагітності пацієнток та партнерок чоловіків-пацієнтів. У всіх видів тварин, яким вводили рибавірин, зареєстровані суттєві тератогенні та/або ембріоцидні ефекти. Жінки репродуктивного віку або їх партнери повинні використовувати ефективні методи контрацепції в період лікування та після завершення лікування, згідно з рекомендаціями, наведеними в Короткій характеристиці лікарського засобу для рибавірину. Для отримання додаткової інформації дивіться Коротку характеристику лікарського засобу для рибавірину.

Вагітність

Дані стосовно застосування леді пасвіру, софосбувіру або препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, вагітними жінками відсутні або обмежені (менше 300 наслідків вагітності).

Результати досліджень на тваринах не вказують на прямий шкідливий вплив щодо репродуктивної токсичності. У щурів та кролів не спостерігалося значного впливу леді пасвіру або софосбувіру на розвиток плода. Однак не було можливості повністю встановити межі експозиції софосбувіру, що досягалися у щурів, відносно експозиції у людей за рекомендованої клінічної дози (див. розділ 5.3).

Як профілактичний захід рекомендовано уникати застосування препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретуються леді пасвір або софосбувір та його метаболіти у грудне молоко людини.

Наявні дані фармакокінетики у тварин продемонстрували, що леді пасвір та метаболіти софосбувіру екскретуються у грудне молоко (див. розділ 5.3).

Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений. Тому препарат Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність

Дані щодо впливу препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, на фертильність людини відсутні. Результати досліджень на тваринах не вказують на наявність шкідливого впливу леді пасвіру або софосбувіру на фертильність.

У разі одночасного застосування рибавірину та препарату Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, накладаються протипоказання стосовно призначення рибавірину під час вагітності та годування груддю (див. також Коротку характеристику лікарського засобу для рибавірину).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Препарат Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, (якщо застосовується окремо або у комбінації з рибавірином) не впливає або чинить незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Однак слід інформувати пацієнтів, що порівняно із застосуванням плацебо, у пацієнтів, які отримували лікування леді пасвіром/софосбувіром, втомлюваність спостерігалася частіше.

4.8 Небажані ефекти

Загальна інформація щодо профілю безпеки

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

Аналіз безпеки леділасвіру/софосбувіру базується на сукупних даних трьох клінічних досліджень 3 фази за участю 215, 539 та 326 пацієнтів, які приймали леділасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно, та 216, 328 і 328 пацієнтів, які приймали леділасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно. У цих дослідженнях не було контрольної групи без прийому леділасвіру/софосбувіру. Додаткові дані включають подвійне сліпе порівняння безпеки леділасвіру/софосбувіру (12 тижнів) та плацебо у 155 пацієнтів з цирозом.
Частка пацієнтів, які достроково припинили лікування через небажані явища, становила 0 %, < 1 % та 1 % серед пацієнтів, які приймали леділасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно; і < 1 %, 0 % та 2 % серед пацієнтів, які приймали леділасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно.
У клінічних дослідженнях втомлюваність та головний біль частіше спостерігалися у пацієнтів, які приймали леділасвір/софосбувір, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо. Коли проводили вивчення дії леділасвіру/софосбувіру з рибавірином, найчастіші побічні медикаментозні реакції на леділасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії відповідали встановленому профілю безпеки рибавірину без зростання частоти або ступеня тяжкості передбачуваних побічних медикаментозних реакцій.
Наступні побічні медикаментозні реакції спостерігалися при застосуванні препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, (таблиця 4). Побічні реакції наведені за класом систем органів та частотою. Частота визначається таким чином: дуже часті (≥ 1/10), часті (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідкі (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000) або дуже рідкі (< 1/10 000).

Таблиця 7. Побічні медикаментозні реакції, виявлені при застосуванні препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Частота	**Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою**
Порушення з боку нервової системи:	
Дуже часті	головний біль
Загальні порушення:	
Дуже часті	втомлюваність

Пацієнти з декомпенсованим цирозом та/або пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки
Профіль безпеки леділасвіру/софосбувіру з рибавірином у разі прийому протягом 12 або 24 тижнів дорослими пацієнтами з декомпенсованим захворюванням печінки та/або пацієнтами після трансплантації печінки вивчали у відкритому дослідженні (SOLAR-1). У пацієнтів з декомпенсованим цирозом та/або пацієнтів після трансплантації печінки, які приймали леділасвір/софосбувір з рибавірином, не виявлено нових побічних медикаментозних реакцій. Хоча небажані явища, у тому числі серйозні небажані явища, у цих дослідженнях виявлялися частіше, ніж у дослідженнях, в яких не брали участі пацієнти з декомпенсацією та/або пацієнти в період після трансплантації печінки, небажані явища, що спостерігалися, були передбачувані як клінічні наслідки прогресуючого захворювання печінки та/або трансплантації або відповідали встановленому профілю безпеки рибавірину (додаткову інформацію щодо цього дослідження див. у розділі 5.1).
Зниження рівня гемоглобіну до < 10 г/дл та < 8,5 г/дл протягом лікування спостерігалося в 39 % та 13 % пацієнтів, які приймали леділасвір/софосбувір з рибавірином відповідно. Рибавірин було відмінено 19 % пацієнтів. 10 % пацієнтів після трансплантації печінки виконували корекцію імунодепресивної терапії.

Діти

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

Безпека та ефективність застосування препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Опис окремих побічних реакцій
Серцева аритмія
Випадки тяжкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у разі застосування препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи 4.4 та 4.5).

Повідомлення про підозрювані небажані реакції
Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції за допомогою національної системи повідомлень.

4.9 Передозування

Найвищі задокументовані дози леділасвіру та софосбувіру становили 120 мг двічі на добу протягом 10 днів та одноразова доза 1200 мг відповідно. У дослідженнях, проведених за участю здорових добровольців, при вищезазначених рівнях доз непередбачені ефекти не спостерігалися, а частота та тяжкість небажаних явищ були близькими до таких у групі плацебо. Вплив препарату у більш високих дозах невідомий.
Специфічного антидоту на випадок передозування препаратом Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не існує. У разі передозування необхідно проводити моніторинг стану пацієнта щодо ознак токсичності. Лікування передозування препаратом Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, включає загальні підтримуючі заходи, включаючи моніторинг основних функцій життєдіяльності, а також спостереження за клінічним станом пацієнта. Ефективне видалення леділасвіру за допомогою гемодіалізу малоймовірне, оскільки леділасвір значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Гемодіаліз дає змогу ефективно видаляти основний метаболіт софосбувіру у крові, GS-331007, з коефіцієнтом видалення 53 %.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: противірусні засоби прямої дії, код АТХ: ще не призначений
Фармакологічна класифікація Зімбабве: 7.13 – Противірусні препарати
Фармакологічна класифікація Намібії: 20.2.8 – Противірусні засоби

Механізм дії
Леділасвір є інгібітором ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріонів ВГС. Оскільки NS5A не має ферментативної активності, біохімічне підтвердження інгібування NS5A під дією леділасвіру на даний час неможливе. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що леділасвір діє на NS5A, як на об'єкт свого впливу.
Софосбувір є пангенотипним інгібітором РНК-залежної РНК-полімерази NS5A ВГС, необхідної для реплікації вірусу. Софосбувір відноситься до нуклеотидних проліків, що внаслідок внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний аналог уридину у

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

формі трифосфату (GS-461203), що може вбудовуватися в РНК ВГС за допомогою полімерази NS5B та діяти як термінатор ланцюга. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором ДНК- та РНК-полімераз людини та не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази.

Противірусна активність

Значення EC_{50} ледіпасвіру та софосбувіру стосовно повноланцюгових або химерних репліконів, що кодують послідовності NS5A та NS5B у клінічних культурах, наведені у таблиці 5. Додавання сироватки крові людини у концентрації 40 % не впливало на противірусну активність софосбувіру, однак в 12 разів знижувало противірусну активність ледіпасвіру проти репліконів ВГС генотипу 1a.

Таблиця 5. 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, використовувалися при вивченні софосбувіру.

Резистентність

В культурах клітин

Реплікони ВГС зі зниженою чутливістю до ледіпасвіру були відібрані в культурах клітин для генотипів 1a та 1b. Знижена чутливість до ледіпасвіру була пов'язана з первинною NS5A заміною Y93H в генотипах 1a та 1b. Крім того, в репліконах у складі генотипу 1a виникало заміщення Q30E. Сайт-специфічний мутагенез варіантів NS5A, асоційованих з резистентністю, 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, включаючи 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a та 6a. Знижена чутливість до софосбувіру була пов'язана з первинною NS5B заміною S282T у репліконах усіх вивчених генотипів. Сайт-специфічний мутагенез заміщення S282T у репліконах 8 генотипів призводив до зниження чутливості до софосбувіру у 2–18 разів та зниження здатності до вірусної реплікації на 89–99% порівняно з відповідним диким типом.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

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) підходили для аналізу резистентності через вірусологічну невдачу або передчасне завершення прийому досліджуваного препарату та мали вміст 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 (RAV), 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, у 22 з 29 (76 %) пацієнтів був наявний один або більше RAV NS5A в положеннях K24, M28, Q30, L31, S38 та Y93 на момент невдачі, причому в решти 7/29 пацієнтів на момент невдачі не виявлено жодного RAV 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 RAV NS5A в положеннях L31 та Y93 на момент невдачі, тоді як у 1/8 пацієнтів на момент невдачі не виявлено RAV NS5A. Найбільш розповсюдженим варіантом був Y93H. З 8 пацієнтів, у яких на момент невдачі були відсутні RAV NS5A, 7 пацієнтів пройшли 8-тижневий курс лікування (n=3 ледіпасвіром/софосбувіром; n=4 ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином) і 1 пацієнт пройшов курс лікування ледіпасвіром/софосбувіром тривалістю 12 тижнів. При аналізі фенотипів встановлено, що ізоляти пацієнтів, у яких виявлено RAV NS5A на момент невдачі, після вихідного рівня характеризуються зниженою чутливістю до ледіпасвіру від 20- до щонайменше 243 разів (найвища вивчена доза). Сайт-специфічний мутагенез заміщення Y93H в обох генотипах, 1a та 1b, а також заміщення Q30R та L31M в генотипі 1a призводив до зниженої чутливості до ледіпасвіру (кратність змін EC_{50} від 544 до 1677 разів).

Заміщення S282T у NS5B, що визначає резистентність до софосбувіру, не було зареєстроване у жодному ізоляті при вірусологічній невдачі у дослідженнях 3 фази. Однак заміщення NS5B S282T у сукупності з заміщеннями NS5A L31M, Y93H та Q30L встановлено 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 + рибавірином протягом 24 тижнів та досяг СВВ після завершення лікування.

У дослідженні SIRIUS (див. нижче «Клінічні ефективність та безпека») у 5 пацієнтів з вірусом генотипу 1 відзначений рецидив інфекційного захворювання після проведення лікування ледіпасвіром/софосбувіром за одночасного застосування рибавірину або без нього. Під час рецидиву RAV NS5A 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 (див. нижче «Клінічні ефективність та безпека») у 13 пацієнтів з вірусом генотипу 1 відзначений рецидив інфекційного захворювання після проведення лікування ледіпасвіром/софосбувіром за одночасного застосування рибавірину. Під час рецидиву RAV NS5A 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, генотипи 2, 3, 4, 5 та 6

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

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

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

При інфікуванні генотипом 4, 5 та 6 тільки мала кількість пацієнтів пройшла оцінювання (всього 5 пацієнтів з невдачею). Заміна NS5A Y93C виникла у ВГС у 1 пацієнта (генотип 4), тоді як RAV NS5A, присутні на вихідному рівні, спостерігалися на момент невдачі у всіх пацієнтів.
RAV NS5B: заміщення NS5B S282T виникало у ВГС генотипу 3 у 1/17 випадків невдачі, а також у ВГС у 1/3, 1/1 та 1/1 випадків невдачі при генотипах 4, 5 та 6 відповідно.

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

Генотип 1

Проведено аналіз для вивчення зв'язку між наявними на вихідному рівні RAV NS5A та наслідками лікування. Результати сукупного аналізу досліджень 3 фази показали, що в 16 % пацієнтів на вихідному рівні встановлена наявність RAV NS5A за популяцією або глибоким секвенуванням незалежно від підтипу. RAV NS5A на вихідному рівні були більш вираженими в пацієнтів, в яких зареєстровано рецидив у дослідженнях 3 фази (див. «Клінічні ефективність та безпека»).
Після 12-тижневого лікування леді пасвіром/софосбувіром без рибавірину пацієнтів, які проходили терапію (група 1 дослідження ION-2), в 4/4 пацієнтів з RAV NS5A на вихідному рівні, в яких кратність змін при застосуванні леді пасвіру становила ≤ 100, досягли СВВ. У тій самій групі лікування усі пацієнти з RAV NS5A, в яких кратність змін становила > 100, рецидив був у 4/13 (31 %) порівняно з 3/95 (3 %) в пацієнтів без RAV на вихідному рівні або з RAV, що спричиняли ≤ 100-кратну зміну.
Після 12-тижневого курсу лікування леді пасвіром/софосбувіром з рибавірином пацієнтів з компенсованим цирозом (SIRIUS, n=77), які раніше вже проходили терапію, 8/8 пацієнтів з RAV NS5A на вихідному рівні, що спричиняли > 100-кратне зниження чутливості до леді пасвіру, досягли СВВ12.
Група RAV NS5A, що спричиняли > 100-кратну зміну 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 RAV NS5A на вихідному рівні, встановлених шляхом поглибленого секвенування, коливалася від дуже низької (граничне значення для аналізу дорівнює 1 %) до високої (основна частина популяції з відібраними зразками плазми).
Заміщення S282T, асоційоване з резистентністю до софосбувіру, не було знайдено у послідовності NS5B на вихідному рівні у жодного пацієнта у дослідженнях 3 фази за популяцією або глибоким секвенуванням. СВВ досягнуто в 24 пацієнтів (n=20 із заміщеннями L159F+C316N; n=1 з L159F та n=3 з N142T), в яких на вихідному рівні були наявні варіанти, асоційовані з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів NS5B.
Після 12-тижневого лікування леді пасвіром/софосбувіром з рибавірином пацієнтів після трансплантації печінки з компенсованим захворюванням печінки (SOLAR-1) у жодного (n = 8) з пацієнтів з наявними на вихідному рівні RAV NS5A, що призводили до > 100 кратної зміни при застосуванні леді пасвіру, не було рецидивів. Після проведеного лікування леді пасвіром/софосбувіром з рибавірином протягом 12 тижнів пацієнтів з декомпенсованим захворюванням (незалежно від того, чи було проведено трансплантацію печінки) в 3/7 пацієнтів з RAV NS5A на вихідному рівні, що призводили до > 100 кратного зниження чутливості до леді пасвіру, відзначено рецидив порівняно з 4/68 пацієнтів без RAV на вихідному рівні або з RAV, що призводили до ≤ 100 кратного зниження чутливості до леді пасвіру.

Генотипи 2, 3, 4, 5 та 6

З огляду на обмеженість дослідження, вплив наявних на вихідному рівні RAV NS5A на результат лікування пацієнтів з ХГС генотипів 2, 3, 4, 5 або 6 не був оцінений у повній мірі. Жодних значних відмінностей між результатами лікування у разі присутності або відсутності RAV NS5A на вихідному рівні не спостерігалося.

Перехресна резистентність

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

Леділасвір був у повній мірі активним стосовно асоційованого з резистентністю до софосбувіру заміщення S282T у NS5B, тоді як усі асоційовані з резистентністю до леділасвіру заміщення у NS5A у повній мірі чутливими до софосбувіру. Як софосбувір, так і леділасвір були повною мірою активними стосовно заміщень, асоційованих з резистентністю до інших класів противірусних препаратів прямої дії з відмінними механізмами дії, наприклад, ненуклеозидних інгібіторів NS5B та інгібіторів протеази NS3. Заміщення NS5A, що визначали резистентність до леділасвіру, можуть пригнічувати противірусну активність інших інгібіторів NS5A.

Клінічні ефективність та безпека

Ефективність препарату Леділасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, (леділасвір [LDV]/софосбувір [SOF]) оцінювалася у трьох відкритих дослідженнях 3 фази з наявними даними для загалом 1950 пацієнтів з ХГС з генотипом 1. Ці три дослідження 3 фази включали одне дослідження, що проводилося за участю пацієнтів без цирозу, які раніше не отримували лікування, (дослідження ION-3); одне дослідження – за участю пацієнтів з цирозом та без цирозу, які раніше не отримували лікування, (дослідження ION-1); та одне дослідження – за участю пацієнтів з цирозом та без цирозу з неефективною попередньою терапією схемою лікування на основі інтерферону, включаючи схеми лікування, до складу яких входить інгібітор протеази ВГС (дослідження ION-2). У цих дослідженнях у пацієнтів була компенсована форма захворювання печінки. У всіх трьох дослідженнях 3 фази оцінювалася ефективність застосування леділасвіру/софосбувіру з або без рибавірину.

У кожному дослідженні тривалість лікування була фіксована. Під час клінічних досліджень визначалися значення сироваткової РНК ВГС з використанням аналізатора «COBAS TaqMan HCV test» (версія 2.0) із застосуванням реактивів «High Pure System». Нижня межа кількісного визначення (НМКВ) цього тесту становила 25 МО/мл. СВВ була первинною кінцевою точкою для визначення показника ефективності лікування ВГС, яка визначалася як рівень РНК ВГС нижче НМКВ на 12 тижні після припинення лікування.

Дорослі пацієнти без цирозу, які раніше не отримували лікування, - ION 3 (дослідження 0108) – генотип 1

У дослідженні ION-3 оцінювалося 8-тижневе лікування леділасвіром/софосбувіром з або без рибавірину та 12-тижневе лікування леділасвіром/софосбувіром пацієнтів з ХГС з генотипом 1 без цирозу, які раніше не отримували лікування. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 до однієї з трьох груп лікування та стратифіковані за генотипом ВГС (1a або 1b).

Таблиця 6: Демографічні та вихідні характеристики у дослідженні ION-3

Розподіл пацієнтів	LDV/SOF 8 тижнів (n = 215)	LDV/SOF+RBV* 8 тижнів (n = 216)	LDV/SOF 12 тижнів (n = 216)	ЗАГАЛОМ (n = 647)
Вік (років): медіана (діапазон)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Стать: чоловіки	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Раса: негроїдна/ афроамериканці	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Європеоїдна	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Генотип 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515)[a]
Генотип IL28 CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
Оцінка за шкалою Metavir, визначена за результатами FibroTest[b]				
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)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

Неможливо інтерпретувати	<1% (1)	1% (3)	0% (0)	<1% (4)

* RBV – рибавірин

a. У групі лікування LDV/SOF протягом 8 тижнів був один пацієнт з непідтвердженим підтипом генотипу 1.

b. Непропущені результати FibroTest співвідносилися зі шкалою Metavir наступним чином: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблиця 7: Частота відповіді у дослідженні ION-3

	LDV/SOF 8 тижнів (n = 215)	**LDV/SOF+RBV 8 тижнів (n = 216)**	**LDV/SOF 12 тижнів (n = 216)**
СВВ	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
Наслідок лікування у пацієнтів без СВВ			
Вірусологічна невдача під час лікування	0/215	0/216	0/216
Рецидив[a]	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Інший[b]	<1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
Генотип			
Генотип 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Генотип 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. Знаменником для показника «рецидив» є кількість пацієнтів з рівнем РНК ВГС < НМКВ за останньою оцінкою під час лікування.

b. «Інший» включає пацієнтів, які не досягли СВВ і не відповідають критеріям вірусологічної невдачі (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

Лікування леділасвіром/софосбувіром без рибавірину протягом 8 тижнів було не менш ефективним, ніж лікування леділасвіром/софосбувіром з рибавірином протягом 8 тижнів (відмінність між схемами лікування 0,9%; 95% довірчий інтервал: -3,9%, 5,7%) та леділасвіром/софосбувіром без рибавірину протягом 12 тижнів (відмінність між схемами лікування -2,3%; 97,5% довірчий інтервал: -7,2%, 3,6%). Серед пацієнтів з вихідним рівнем РНК ВГС < $6*10^6$ МО/мл, СВВ було досягнуто у 97% (119/123) при 8-тижневому лікуванні леділасвіром/софосбувіром та у 96% (126/131) при 12-тижневому лікуванні леділасвіром/ софосбувіром.

Таблиця 8: Частота відповіді залежно від вихідних характеристик у дослідженні ION 3, популяція вірусологічної невдачі*

	LDV/SOF 8 тижнів (n = 213)	**LDV/SOF+RBV 8 тижнів (n = 210)**	**LDV/SOF 12 тижнів (n = 211)**
Стать			
Чоловіки	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Жінки	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
Генотип IL28			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Не CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
Вихідний рівень РНК ВГС[a]			
РНК ВГС < $6*10^6$ МО/мл	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

РНК ВГС ≥ 6*10^6 МО/мл	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Виключені пацієнти, які були втрачені для подальшого спостереження або відкликали згоду.

a. Показники РНК ВГС визначалися за допомогою тесту TaqMan компанії Roche; на різних візитах у пацієнта можуть відрізнятися показники РНК ВГС.

Дорослі пацієнти, які раніше не отримували лікування, з або без цирозу – ION-1 (дослідження 0102) – генотип 1

ION-1 було рандомізованим, відкритим дослідженням, в якому оцінювалося лікування комбінацією леді пасвір/софосбувір з або без рибавірину протягом 12 та 24 тижнів у 865 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з ХГС з генотипом 1, включаючи пацієнтів з цирозом (рандомізовані у співвідношенні 1:1:1:1). Рандомізація була стратифікована за наявністю або відсутністю цирозу та за генотипом ВГС (1a або 1b).

Таблиця 9: Демографічні та вихідні характеристики у дослідженні ION-1

Розподіл пацієнтів	**LDV/SOF 12 тижнів (n = 214)**	**LDV/SOF+ RBV 12 тижнів (n = 217)**	**LDV/SOF 24 тижні (n = 217)**	**LDV/SOF+ RBV 24 тижні (n = 217)**	**ЗАГАЛОМ (n = 865)**
Вік (років): медіана (діапазон)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Стать: чоловіки	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Раса: негроїдна/ афроамериканці	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Європеоїдна	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Генотип 1a[a]	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Генотип IL28 CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
Оцінка за шкалою Metavir, визначена за результатами FibroTest[b]					
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)
Неможливо інтерпретувати	<1% (1)	1% (2)	<1% (1)	0% (0)	<1% (4)

a. У двох пацієнтів з групи лікування LDV/SOF 12 тижнів, одного пацієнта з групи лікування LDV/SOF+RBV 12-тижнів, двох пацієнтів з групи лікування LDV/SOF 24 тижні та у двох пацієнтів з групи лікування LDV/SOF+RBV 24 тижні підтип генотипу 1 не був підтверджений.

b. Непропущені результати FibroTest співвідносилися зі шкалою Metavir наступним чином: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблиця 10: Частота відповіді у дослідженні ION-1

	LDV/SOF 12 тижнів (n = 214)	**LDV/SOF+RBV 12 тижнів (n = 217)**	**LDV/SOF 24 тижні (n = 217)**	**LDV/SOF+RBV 24 тижні (n = 217)**
СВВ	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
Наслідок лікування у пацієнтів без СВВ				
Вірусологічна невдача під час лікування	0/213[a]	0/217	<1% (1/217)	0/216

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 11.01.19 Магура О.І.

Рецидив[b]	<1% (1/212)	0/217	<1% (1/215)	0/216
Інший[c]	<1% (2/213)	3% (6/217)	<1% (2/217)	<1% (2/217)
Частота СВВ в окремих підгрупах				
Генотип				
Генотип 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Генотип 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
Цироз[d]				
Ні	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Так	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. Один пацієнт з групи лікування LDV/SOF 12-тижнів та один пацієнт з групи лікування LDV/SOF+RBV 24-тижні були виключені оскільки обидва пацієнти були інфіковані ВГС генотипу 4.
b. Знаменником для показника «рецидив» є кількість пацієнтів з рівнем РНК ВГС < НМКВ за останньою оцінкою під час лікування.
c. «Інший» включає пацієнтів, які не досягли СВВ і не відповідають критеріям вірусологічної невдачі (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).
d. Пацієнти з невизначеним статусом щодо цирозу були виключені з цього аналізу по підгрупам.

Дорослі пацієнти, які раніше отримували лікування, з або без цирозу – ION-2 (дослідження 0109) – генотип 1

ION-2 було рандомізованих, відкритим дослідженням, в якому оцінювалося 12- та 24-тижневе лікування леді пасвіром/софосбувіром з або без рибавірину (рандомізація у співвідношенні 1:1:1:1) пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, з або без цирозу з неефективною попередньою терапією схемою лікування на основі інтерферону, включаючи схеми лікування, до складу яких входив інгібітор протеази ВГС. Рандомізація була стратифікована за наявністю або відсутністю цирозу, генотипом ВГС (1a або 1b) та за відповіддю на попередню терапію ВГС (рецидив/прорив або відсутність відповіді).

Таблиця 11: Демографічні та вихідні характеристики у дослідженні ION-2

Розподіл пацієнтів	LDV/SOF 12 тижнів (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 тижнів (n = 111)	LDV/SOF 24 тижні (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 тижні (n = 111)	ЗАГАЛОМ (n = 440)
Вік (років): медіана (діапазон)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Стать: чоловіки	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Раса: негроїдна/ афроамериканці	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Європеоїдна	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Генотип 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
Попередня терапія ВГС					
PEG-IFN* + RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207)[a]
Інгібітор протеази ВГС + PEG-IFN + RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231)[a]
Генотип IL28 CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
Оцінка за шкалою Metavir, визначена за результатами FibroTest[b]					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Неможливо інтерпретувати	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	<1% (2)

* PEG-IFN – пегільований інтерферон

a. У одного пацієнта з групи лікування LDV/SOF 24 тижні та одного пацієнта з групи лікування LDV/SOF+RBV 24 тижні було неефективним попереднє лікування схемою на основі непегільованого інтерферону.

b. Непропущені результати FibroTest співвідносилися зі шкалою Metavir наступним чином: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблиця 12: Частота відповіді у дослідженні ION-2

	LDV/SOF 12 тижнів (n = 109)	**LDV/SOF+RBV 12 тижнів (n = 111)**	**LDV/SOF 24 тижні (n = 109)**	**LDV/SOF+RBV 24 тижні (n = 111)**
СВВ	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
Наслідок лікування у пацієнтів без СВВ				
Вірусологічна невдача під час лікування	0/109	0/111	0/109	<1% (1/111)
Рецидив[a]	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Інший[b]	0/109	0/111	<1% (1/109)	0/111
Частота СВВ у вибраних підгрупах				
Генотип				
Генотип 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Генотип 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
Цироз				
Ні	95% (83/87)	100% (88/88)[c]	99% (85/86)[c]	99% (88/89)
Так[d]	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
Попередня терапія ВГС				
PEG-IFN + RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Інгібітор протеази ВГС + PEG-IFN + RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. Знаменником для показника «рецидив» є кількість пацієнтів з рівнем РНК ВГС < НМКВ за останньою оцінкою під час лікування.

b. «Інший» включає пацієнтів, які не досягли СВВ і не відповідають критеріям вірусологічної невдачі (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

c. Пацієнти з невизначеним статусом щодо цирозу були виключені з цього аналізу по підгрупам.

d. Оцінка за шкалою Metavir = 4 або оцінка результатів біопсії печінки за шкалою Ishak ≥ 5, або оцінка за FibroTest > 0,75 та індексом APRI (індекс співвідношення АСТ з кількістю тромбоцитів) > 2.

У таблиці 13 наведені показники частоти рецидиву при застосуванні 12-тижневих схем лікування (з або без рибавірину) у вибраних підгрупах пацієнтів (також див. попередній розділ «Вплив наявних на вихідному рівні варіантів, асоційованих з резистентністю ВГС, на наслідки лікування»). У пацієнтів без цирозу рецидиви спостерігалися тільки за наявності на вихідному рівні VAR NS5A та при терапії леді пасвіром/софосбувіром без рибавірину. У пацієнтів з цирозом рецидиви спостерігалися при обох схемах лікування, та за відсутності або наявності на вихідному рівні VAR NS5A.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

Таблиця 13: Частота рецидиву у вибраних підгрупах у дослідженні ION-2

	LDV/SOF 12 тижнів (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 тижнів (n = 111)	LDV/SOF 24 тижні (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 тижні (n = 111)
Кількість пацієнтів з відповіддю на момент завершення лікування	108	111	109	110
Цироз				
Ні	5% (4/86)[a]	0% (0/88)[b]	0% (0/86)[b]	0% (0/88)
Так	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
Наявність на вихідному рівні асоційованих з резистентністю заміщень NS5A[c]				
Ні	3% (3/91)[d]	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95)[f]
Так	24% (4/17)[e]	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. У всіх цих 4 пацієнтів з рецидивами та без цирозу були на вихідному рівні поліморфізми NS5A, асоційовані з резистентністю.
b. Пацієнти з невизначеним статусом щодо цирозу були виключені з цього аналізу по підгрупам.
c. Аналіз (шляхом глибокого секвенування) включав асоційовані з резистентністю поліморфізми NS5A, що зумовлювали >2,5-кратну зміну EC_{50} (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T і Y93C/F/H/N/S для генотипу 1a та L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K і Y93C/H/N/S для генотипу 1b інфекції ВГС).
d. У 3/3 з цих пацієнтів був цироз.
e. У 0/4 з цих пацієнтів був цироз.
f. У одного пацієнта, який на момент завершення лікування досяг вірусного навантаження < НМКВ, не було вихідних даних щодо NS5A, тому його було виключено з аналізу.

Дорослі пацієнти з цирозом, які раніше отримували лікування, – дослідження SIRIUS – генотип 1

Дослідження SIRIUS проводилося за участю пацієнтів з компенсованим цирозом, у яких спочатку була неефективною терапія пегільованим інтерфероном (PEG-IFN) + рибавірином, а потім була неефективною схема лікування, що включала пегільований інтерферон + рибавірин + інгібітор протеази NS3/4A. Цироз визначався за результатами біопсії, аналізів Fibroscan (> 12,5 кПа) або FibroTest > 0,75 та за індексом APRI > 2.

У цьому дослідженні (подвійне-сліпе та плацебоконтрольоване) оцінювалося 24 тижневе лікування ледіпасвіром/софосбувіром (з рибавірином, плацебо) порівняно з 12 тижневим лікуванням ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином. Пацієнти з останньої групи лікування отримували плацебо (замість ледіпасвіру/софосбувіру та рибавірину) протягом перших 12 тижнів та активну засліплену терапію протягом наступних 12 тижнів. Пацієнти були стратифіковані за генотипом ВГС (1a або 1b) та відповіддю на попереднє лікування (чи був досягнутий рівень РНК ВГС < НМКВ).

Дві групи лікування були збалансованими за демографічними та вихідними характеристиками. Медіана віку становила 56 років (діапазон: від 23 до 77); 74% пацієнтів були чоловічої статі; 97% були європеоїдної раси; 63% були інфіковані ВГС генотипу 1a; у 94% були не CC алелі IL28B (CT або TT).

Із 155 пацієнтів, включених у дослідження, 1 припинив лікування тоді, коли отримував плацебо. З решти 154 пацієнтів загалом 149 досягли СВВ12 в обох групах лікування; 96% (74/77) пацієнтів у групі лікування ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином протягом 12 тижнів та 97% (75/77) пацієнтів у групі лікування ледіпасвіром/софосбувіром протягом 24 тижнів. У всіх 5 пацієнтів, які не досягли СВВ12, розвинувся рецидив після того як у них була відповідь на момент завершення лікування (див. вище розділ «Резистентність» – «У клінічних дослідженнях»).

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

Дорослі пацієнти, які раніше вже отримували лікування та в них було неефективним застосування софосбувіру + рибавірину ± PEG-IFN

Ефективність ледіпасвіру/софосбувіру у пацієнтів, у яких раніше було неефективним лікування софосбувіром + рибавірином ± PEG-IFN, підтверджується результатами двох клінічних досліджень. У дослідженні 1118, 44 пацієнти з ВГС генотипу 1, включаючи 12 пацієнтів з цирозом, у яких було неефективним попереднє лікування софосбувіром + рибавірином + PEG-IFN або софосбувіром + рибавірином, отримували лікування ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином протягом 12 тижнів; СВВ була досягнута у 100% (44/44) пацієнтів. У дослідження ION-4 було включено 13 пацієнтів з генотипом 1, коінфікованих ВГС/ВІЛ-1, включаючи 1 пацієнта з цирозом, у яких було неефективним лікування схемою софосбувір + рибавірин; після 12 тижнів лікування ледіпасвіром/софосбувіром СВВ була досягнута у 100% (13/13) пацієнтів.

Коінфіковані ВГС/ВІЛ дорослі пацієнти – дослідження ION-4

ION-4 було відкритим клінічним дослідженням, в якому оцінювалися безпека та ефективність 12-тижневого лікування ледіпасвіром/софосбувіром без рибавірину пацієнтів з ВГС генотипу 1 або 4, коінфікованих ВІЛ-1, які раніше не отримували або вже отримували лікування. У пацієнтів, які раніше вже отримували лікування, попереднє лікування PEG-IFN + рибавірином ± інгібітором протеази ВГС або софосбувіром + рибавірином ± PEG-IFN було неефективним. Пацієнти отримували антиретровірусну терапію ВІЛ-1 зі стабільним ефектом, що включала емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксил фумарат з ефавірензом, рилпівірином або ралтегравіром.

Медіана віку становила 52 роки (діапазон: від 26 до 72); 82% пацієнтів були чоловічої статі; 61% були європеоїдної раси; 34% - негроїдної раси; 75% були інфіковані ВГС генотипу 1a; 2% - ВГС генотипу 4; у 76% були не CC алелі IL28B (CT або TT); та у 20% був компенсований цироз. П'ятдесят п'ять відсотків (55%) пацієнтів раніше вже отримували лікування.

Таблиця 14: Частота відповіді у дослідженні ION-4

	LDV/SOF 12 тижнів (n = 335)
СВВ	96% (321/335)[a]
Наслідок лікування у пацієнтів без СВВ	
Вірусологічна невдача під час лікування	<1% (2/335)
Рецидив[b]	3% (10/333)
Інший[c]	<1% (2/335)
Частота СВВ у вибраних підгрупах	
Пацієнти з цирозом	94% (63/67)
Пацієнти з цирозом, які раніше вже отримували лікування	98% (46/47)

a. У дослідження були включені 8 пацієнтів з ВГС генотипу 4, у 8/8 була досягнута СВВ12.
b. Знаменником для показника «рецидив» є кількість пацієнтів з рівнем РНК ВГС <НМКВ за останньою оцінкою під час лікування.
c. «Інший» включає пацієнтів, які не досягли СВВ і не відповідають критеріям вірусологічної невдачі (наприклад, втрачені для подальшого спостереження).

Дорослі пацієнти, коінфіковані ВГС/ВІЛ, – дослідження ERADICATE

ERADICATE було відкритим дослідженням, в якому оцінювалося 12 тижневе лікування ледіпасвіром/софосбувіром 50 пацієнтів з ХГС генотипу 1, коінфікованих ВІЛ. Всі пацієнти були без цирозу та раніше не отримували терапію ВГС, 26% (13/50) пацієнтів раніше не отримували антиретровірусну терапію ВІЛ та 74% (37/50) пацієнтів отримували супутню антиретровірусну

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

терапію ВІЛ. На момент проміжного аналізу 40 пацієнтів досягли часового проміжку 12 тижнів після завершення лікування, СВВ12 була у 98% (39/40).

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки, та пацієнти, які перенесли трансплантацію печінки, – дослідження SOLAR-1

SOLAR-1 було відкритим, багатоцентровим дослідженням, в якому оцінювалося 12- та 24-тижневе лікування ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином пацієнтів з ХГС генотипу 1 або 4 та з прогресуючим захворюванням печінки та/або з перенесеною трансплантацією печінки. Вивчалися сім популяцій пацієнтів (пацієнти з декомпенсованим цирозом [клас В та С за CPT] до трансплантації; після трансплантації без цирозу; після трансплантації, клас А за CPT; після трансплантації, клас В за CPT; після трансплантації, клас С за CPT; після трансплантації з фіброзуючим холестатичним гепатитом [ФХГ]). Пацієнти з оцінкою за CPT >12 були виключені.

Таблиця 15: Частота відповіді (СВВ12) у дослідженні SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12 тижнів (n = 168)[a]		**LDV/SOF+RBV 24 тижні (n = 163)[a]**	
	СВВ	**Рецидив**	**СВВ**	**Рецидив**
До трансплантації				
Клас В за CPT	87% (26/30)	10,3% (3/29)	89% (24/27)	4,0% (1/25)
Клас С за CPT	86% (19/22)	5,0% (1/20)	87% (20/23)	9,1% (2/22)
Після трансплантації				
Оцінка за шкалою Metavir F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
Клас А за CPT[b]	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
Клас В за CPT[b]	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
Клас С за CPT[b]	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
ФХГ	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Шести пацієнтам (1 з групи 12-тижневого лікування, 5 з групи 24-тижневого лікування) з рівнем РНК ВГС <НМКВ при останньому визначенні перед трансплантацією була виконана трансплантація до СВВ12, і ці пацієнти були виключені з аналізів СВВ12 та рецидиву. В аналізи рецидиву були включені тільки ті пацієнти, у яких було досягнуто СВВ12 або розвивався рецидив.
b. CPT = шкала Чайлда-П`ю-Туркотта. Клас А за CPT = оцінка 5-6 балів за CPT (компенсований), клас В за CPT = оцінка 7-9 балів за CPT (декомпенсований), клас С за CPT = оцінка 10-12 балів за CPT (декомпенсований).

Із 169 пацієнтів з декомпенсованим цирозом (клас В або С за CPT, до або після трансплантації) у тих, хто досяг СВВ12 та були наявні результати лабораторного обстеження на тижні 12 після лікування (наприклад, за виключенням пацієнтів, які померли, яким було виконано трансплантацію, або з відсутніми даними на цей момент часу), виконувалася оцінка зміни статусу за шкалою MELD (шкала моделі термінальної стадії захворювання печінки) або CPT.

Зміна в оцінці за шкалою MELD: порівняно з вихідним рівнем у 53% (72/135) та 21% (28/135) пацієнтів станом на 4-му тижні після лікування було покращення або не змінювалася оцінка за шкалою MELD відповідно; із 35 пацієнтів з оцінкою за шкалою MELD на вихідному рівні ≥15, у 63% (22/35) на 12-му тижні після лікування оцінка за шкалою MELD становила <15. Покращення оцінок за шкалою MELD, що спостерігалося, головним чином було зумовлене покращенням показника загального білірубіну.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

Зміна в оцінці за шкалою CPT: порівняно з вихідним рівнем у 59% (79/133) та 34% (45/133) пацієнтів станом на 12-му тижні після лікування було покращення або не змінювалася оцінка за шкалою CPT відповідно; із 39 пацієнтів з оцінкою цирозу клас С за CPT на вихідному рівні, у 56% (22/39) станом на 12-му тижні після лікування оцінка цирозу була клас В за CPT; з 99 пацієнтів з оцінкою цирозу клас В за CPT на вихідному рівні, у 29% (27/92) станом на 12-му тижні після лікування оцінка цирозу була клас А за CPT. Покращення оцінок за шкалою CPT, що спостерігалося, головним чином було зумовлене покращенням показників загального білірубіну та альбуміну.

Клінічні ефективність та безпека при генотипах 2, 3, 4, 5 та 6 (також див. розділ 4.4)
Лікування леді пасвіром/софосбувіром пацієнтів, інфікованих ВГС не генотипу 1, оцінювалося в невеликих дослідженнях 2 фази, результати резюмовані нижче.
У клінічні дослідження включалися пацієнти з або без цирозу, які раніше не отримували лікування або з неефективним попереднім лікуванням PEG-IFN + рибавірином +/- інгібітором протеази ВГС.
У разі інфекції ВГС генотипу 2, 4, 5 та 6 для терапії застосовувалися леді пасвір/софосбувір без рибавірину протягом 12 тижнів (таблиця 16). У разі інфекції ВГС генотипу 3 леді пасвір/софосбувір застосовувалися з або без рибавірину також протягом 12 тижнів (таблиця 17).

Таблиця 16: Частота відповіді (СВВ12) при застосуванні леді пасвіру/софосбувіру протягом 12 тижнів пацієнтам з інфекцією ВГС генотипу 2, 4, 5 та 6

Дослідження	Генотип	n	ТЕ[a]	СВВ12		Рецидив[b]
				Загалом	Цироз	
Дослідження 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Дослідження 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Дослідження 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Дослідження 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a. ТЕ: кількість пацієнтів, які раніше отримували лікування.
b. Знаменником для показника «рецидив» є кількість пацієнтів з рівнем РНК ВГС <НМКВ за останньою оцінкою під час лікування.

Таблиця 17: Частота відповіді (СВВ12) у пацієнтів з інфекцією ВГС генотипу 3 (дослідження ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 тижнів		LDV/SOF 12 тижнів	
	СВВ	Рецидив[a]	СВВ	Рецидив[a]
Пацієнти, які раніше не отримували лікування	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Пацієнти без цирозу	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Пацієнти з цирозом	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
Пацієнти, які раніше отримували лікування	82% (41/50)	16% (8/49)	НД	НД
Пацієнти без цирозу	89% (25/28)	7% (2/27)	НД	НД
Пацієнти з цирозом	73% (16/22)	27% (6/22)	НД	НД

НД: не досліджувалися.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

a. Знаменником для показника «рецидив» є кількість пацієнтів з рівнем РНК ВГС <НМКВ за останньою оцінкою під час лікування.

Діти

Європейське агентство лікарських засобів зняло зобов'язання щодо надання результатів досліджень леді пасвіру/софосбувіру в одній чи декількох підгрупах дітей для лікування хронічного гепатиту С (див. розділ 4.2 щодо інформації про застосування дітям).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Після перорального прийому леді пасвіру/софосбувіру ВГС-інфікованими пацієнтами медіана максимальної концентрації леді пасвіру в плазмі крові спостерігалася через 4,0 години після прийому дози. 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 популяційного аналізу фармакокінетики у ВГС-інфікованих пацієнтів, встановлено, що у стаціонарному стані середні геометричні AUC_{0-24} леді пасвіру (n=2113), софосбувіру (n=1542) та GS-331007 (n=2113) становили 7290, 1320 та 12 000 нг•год/мл відповідно. C_{max} леді пасвіру, софосбувіру та GS-331007 у стаціонарному стані становили 323, 618 та 707 нг/мл відповідно. AUC_{0-24} та C_{max} GS 331007 були подібними у здорових дорослих добровольців та ВГС-інфікованих пацієнтів. Порівняно зі здоровими добровольцями (n=191), у ВГС-інфікованих пацієнтів AUC_{0-24} та C_{max} леді пасвіру були на 24 % та 32 % нижчими відповідно. В діапазоні доз від 3 до 100 мг AUC леді пасвіру зберігала пропорційність дозі. В діапазоні доз від 200 до 400 мг AUC софосбувіру та GS-331007 були майже пропорційні дозі.

Вплив прийому їжі

Порівняно зі станом натще прийом одноразової дози леді пасвіру/софосбувіру разом з їжею з помірним або високим вмістом жирів призводив до підвищення AUC_{0-inf} софосбувіру приблизно у 2 рази, однак незначно впливав на C_{max} софосбувіру. Показники експозиції GS-331007 та леді пасвіру не змінювалися у присутності їжі будь-якого типу. Препарат Леді пасвір/Софосбувір 90 мг/400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Леді пасвір зв'язується білками плазми крові людини на > 99,8 %. Після прийому здоровими добровольцями одноразової дози 90 мг [^{14}C]-леді пасвіру співвідношення концентрації [^{14}C]-леді пасвіру 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 до 20 мкг/мл. Зв'язування GS-331007 з білками у плазмі крові людини було мінімальним. Після прийому здоровими добровольцями одноразової дози 400 мг [^{14}C]-софосбувіру співвідношення концентрації [^{14}C]-софосбувіру у крові та плазмі становило приблизно 0,7.

Біотрансформація

В умовах *in vitro* не спостерігалося очевидного метаболізму леді пасвіру ферментами CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4 людини. Був наявний повільний оксидативний метаболізм, механізм якого не з'ясований. Після прийому одноразової дози 90 мг [^{14}C]-леді пасвіру системна експозиція визначалася практично повністю вихідним препаратом (> 98 %). Незмінений леді пасвір також є основною сполукою, що виділяється з калом.

Софосбувір підлягає інтенсивному метаболізму у печінці з утворенням фармакологічно активного нуклеозидного аналогу трифосфату GS-461203. Активного метаболіту не виявлено. Шлях метаболічної активації включає послідовний гідроліз карбоксильно-ефірного компонента, що каталізується катепсином А або карбоксилестеразою 1 людини, та фосфорамідатне розщеплення нуклеотидзв'язуючим білком 1 з гістидиновими тріадами з подальшим фосфорилюванням шляхом біосинтезу піримідинових нуклеотидів. Результатом дефосфорилювання є утворення

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

нуклеозидного метаболіту GS-331007, який неможливо ефективно рефосфорилювати, зі зниженою активністю до ВГС *in vitro*. У складі ледіпасвіру/софосбувіру GS-331007 визначає приблизно 85 % загальної системної експозиції.

Виведення

Після перорального прийому одноразової дози 90 мг [^{14}C]-ледіпасвіру середнє загальне виведення [14C]-радіоактивних сполук з калом та сечею становило 87 %, причому основна частина радіоактивних речовин виводилася з калом (86 %). Незмінений ледіпасвір у складі калу становив в середньому 70 % введеної дози, окиснений метаболіт М19 становив 2,2 % дози. На підставі цих даних можна стверджувати, що виділення незміненого ледіпасвіру з жовчю є основним шляхом виведення, а виділення нирками – другорядним шляхом (приблизно 1 %). Медіана термінального періоду напіввиведення ледіпасвіру у здорових добровольців після прийому ледіпасвіру/софосбувіру натще становила 47 годин.

Після перорального прийому одноразової дози 400 мг [^{14}C]-софосбувіру середнє загальне виведення дози перевищувало 92 %: приблизно 80 %, 14 % та 2,5 % виведення з сечею, калом та видихуваним повітрям відповідно. Основна частина дози софосбувіру, що виводилася з сечею, була у формі GS-331007 (78 %), тоді як 3,5 % виводилося у вигляді софосбувіру. Ці дані вказують на те, що нирковий кліренс є основним шляхом виведення GS-331007, причому більша частина виводилася шляхом активної секреції. Медіана термінального періоду напіввиведення софосбувіру та GS 331007 після прийому ледіпасвіру/софосбувіру становила 0,5 та 27 годин відповідно.

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

Потенціал ледіпасвіру/софосбувіру щодо впливу на інші лікарські засоби in vitro

При концентраціях, які досягалися в умовах клініки, ледіпасвір не виступав інгібітором транспортів печінки, у тому числі OATP 1B1 або 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, транспортера-екструзора лікарських засобів та токсинів (MATE) 1, білка множинної медикаментозної резистентності (MRP) 2 або MRP4. Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами транспортерів лікарських засобів P-gp, 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 окремих групах пацієнтів

Расова належність та стать

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007 на підставі расової приналежності не спостерігалося. Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці софосбувіру або GS-331007 на підставі статі не спостерігалося. AUC і C_{max} ледіпасвіру були вищими на 77% та 58%, відповідно, у жінок, ніж у чоловіків, однак зв'язок між статтю та експозицією ледіпасвіру не був визнаний клінічно значущим.

Пацієнти літнього віку

Популяційний аналіз фармакокінетики у ВГС-інфікованих пацієнтів продемонстрував, що в межах проаналізованого вікового діапазону (18-80 років) вік не мав клінічно значущого впливу на експозицію ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007. У клінічних дослідженнях ледіпасвіру/софосбувіру брали участь 235 пацієнтів (8,6% від загальної кількості пацієнтів) віком від 65 років.

Порушення функції нирок

Фармакокінетика ледіпасвіру вивчалася із застосуванням одноразової дози ледіпасвіру 90 мг ВГС-негативним пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (рШКФ <30 мл/хв за формулою Кокрофта-Голта, медіана [діапазон] кліренсу креатиніну 22 [17-29] мл/хв). Не спостерігалося

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці леді пасвіру між здоровими добровольцями та пацієнтами з тяжким порушенням функції нирок.

Фармакокінетику софосбувіру вивчали у ВГС-негативних пацієнтів з легким (рШКФ ≥50 та <80 мл/хв/1,73 м^2), помірним (рШКФ ≥30 та <50 мл/хв/1,73 м^2), тяжким порушенням функції нирок (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м2) та пацієнтів з ТСНН з необхідністю проведення гемодіалізу, після одноразової дози софосбувіру 400 мг. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (рШКФ > 80 мл/хв/1,73 м^2), у пацієнтів з легким, помірним та тяжким порушенням функції нирок $AUC_{0\text{-}inf}$ софосбувіру була вищою на 61%, 107% та 171%, тоді як $AUC_{0\text{-}inf}$ GS-331007 була вищою на 55%, 88% та 451% відповідно. У пацієнтів з ТСНН порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок $AUC_{0\text{-}inf}$ софосбувіру була вищою на 28% у разі дозування софосбувіру за 1 годину до гемодіалізу, порівняно зі зростанням на 60% у разі дозування софосбувіру через 1 годину після гемодіалізу. $AUC_{0\text{-}inf}$ GS-331007 у пацієнтів з ТСНН, які приймали софосбувір за 1 годину до гемодіалізу та через 1 годину після нього, була щонайменше у 10 разів та у 20 разів вищою відповідно. GS-331007 ефективно виводиться під час гемодіалізу, коефіцієнт виведення становить приблизно 53%. Після одноразової дози софосбувіру 400 мг, впродовж 4-годинного гемодіалізу було виведено 18% застосованої дози софосбувіру. Безпека та ефективність застосування софосбувіру пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок або ТСНН не встановлені.

Порушення функції печінки

Фармакокінетику леді пасвіру вивчали із застосуванням одноразової дози леді пасвіру 90 мг ВГС-негативним пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (клас С за CPT). Експозиція леді пасвіру у плазмі крові (AUC_{inf}) була подібною у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки та у пацієнтів контрольної групи з нормальною функцією печінки. Результати популяційного аналізу фармакокінетики у пацієнтів, інфікованих ВГС, вказують на те, що цироз не чинить клінічно значущого впливу на експозицію леді пасвіру.

Фармакокінетику софосбувіру вивчали після застосування софосбувіру у дозі 400 мг протягом 7 днів ВГС-інфікованим пацієнтам з помірним та тяжким порушенням функції печінки (клас В та С за CPT). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, $AUC_{0\text{-}24}$ софосбувіру була вищою на 126% та 143% у пацієнтів з помірним та тяжким порушенням функції печінки, тоді як $AUC_{0\text{-}24}$ GS-331007 була вищою на 18% та 9% відповідно. Результати популяційного аналізу фармакокінетики у пацієнтів, інфікованих ВГС, вказують на те, що цироз не чинить клінічно значущого впливу на експозицію софосбувіру та GS-331007.

Маса тіла

За результатами популяційного аналізу фармакокінетики маса тіла не чинить значущого впливу на експозицію софосбувіру. Експозиція леді пасвіру знижується з підвищенням маси тіла, але така залежність не визнана клінічно значущою.

Діти

Фармакокінетика леді пасвіру, софосбувіру та GS-331007 у дітей не встановлена (див. розділ 4.2).

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Леді пасвір

У дослідженнях на щурах та собаках при експозиціях леді пасвіру, що приблизно у 7 разів перевищували експозицію у людини при рекомендованій клінічній дозі, органи-мішені токсичного впливу не виявлені.

Леді пасвір не був генотоксичним за результатами серії досліджень *in vitro* або *in vivo*, включаючи мутагенну активність щодо бактерій, визначення здатності викликати хромосомні аберації в лімфоцитах периферичної крові людини та *in vivo* мікроядерні тести у щурів.

Леді пасвір не виявив канцерогенних властивостей у 6-місячному дослідженні на трансгенних мишах rasH2 при експозиціях, що досягали 26-кратного перевищення експозиції людини. Дослідження канцерогенності на щурах триває.

Леді пасвір не чинив небажаного впливу на спаровування та фертильність. При рівнях експозиції, що у 6 разів перевищують експозицію у людини при рекомендованій клінічній дозі, у самок щурів

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 11.01.19 Магура О.І.

були дещо зниженими середня кількість жовтих тіл та місць імплантації. Рівень експозиції AUC леділасвіру, при якому не спостерігалося побічних ефектів, у самців та самок у 7 та у 3 рази відповідно перевищував експозицію у людини при рекомендованій клінічній дозі.
Не виявлено жодного тератогенного ефекту леділасвіру у щурів та кролів у дослідженнях токсичного впливу програми розробки.
У дослідженнях пре- та постнатального впливу на щурах при дозі, токсичній для материнського організму, у потомства щурів під час внутрішньоутробного розвитку спостерігалося помірне зниження маси тіла та прибавки маси тіла при експозиції *in utero* (дозування вагітній самці) та під час лактації (через материнське молоко) при материнській експозиції, що у 4 рази перевищувала експозицію у людини при рекомендованій клінічній дозі. При материнській експозиції, подібній експозиції у людини при рекомендованій клінічній дозі, не спостерігалося впливу на виживаність, фізичний розвиток, поведінку та репродуктивний потенціал потомства.
При введенні лактуючим щурам леділасвір визначався у плазмі потомства через екскрецію леділасвіру в молоко.

Софосбувір

У дослідженнях токсичності повторних доз на щурах та собаках високі дози суміші двох діастереоізомерів у співвідношенні 1:1 спричиняли побічні ефекти з боку печінки (у собак) та серця (у щурів), а також реакції з боку шлунково-кишкового тракту (у собак). Експозицію софосбувіру у дослідженнях на гризунах неможливо було визначити ймовірно через високу активність естерази; однак експозиція основного метаболіту GS-331007 при дозах, що спричиняли побічні ефекти, була в 16 разів (у щурів) та в 71 раз (у собак) вищою за клінічну експозицію при дозі софосбувіру 400 мг. У дослідженнях хронічної токсичності при експозиціях, що перевищували клінічну в 5 разів (у щурів) та 16 разів (у собак), порушення з боку печінки або серця не спостерігалися. Не було виявлено порушень з боку печінки або серця у 2-річних дослідженнях канцерогенності при рівнях експозиції, що у 17 разів (у мишей) та 9 разів (у щурів) були вищими за клінічну експозицію.
Софосбувір не був генотоксичним за результатами серії досліджень *in vitro* або *in vivo*, включаючи мутагенну активність щодо бактерій, визначення здатності викликати хромосомні аберації в лімфоцитах периферичної крові людини та *in vivo* мікроядерні тести у мишей.
За результатами досліджень канцерогенності на мишах та щурах не виявлено канцерогенного потенціалу софосбувіру при застосуванні у дозах до 600 мг/кг/добу мишам та 750 мг/кг/добу щурам. У цих дослідженнях рівень експозиції GS-331007 був до 17 разів (у мишей) та 9 разів (у щурів) вищим за клінічну експозицію при дозі софосбувіру 400 мг.
Софосбувір не впливав на життєздатність ембріона-плода чи фертильність у щурів та не був тератогенним у щурів та кролів у дослідженнях програми розробки. Но повідомляли про жодний вплив на поведінку, репродуктивну функцію та розвиток потомства у щурів. У дослідженнях на кролях експозиція софосбувіру у 6 разів перевищувала розраховану клінічну експозицію. У дослідженнях на щурах експозицію софосбувіру неможливо було визначити, однак максимальна експозиція, визначена за показниками основного метаболіту, була приблизно у 5 разів вищою за клінічну експозицію при дозі софосбувіру 400 мг.
Похідні сполуки софосбувіру проникали через плаценту у вагітних щурів та в молоко щурів під час лактації.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки

Лактози моногідрат,
Целюлоза мікрокристалічна PH 101,
Целюлоза мікрокристалічна PH 102,
Патрію кроскармелоза,
Кремнію діоксид колоїдний безводний,

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 11.01.19 Магура О.І.

Магнію стеарат
Плівкове покриття
Спирт полівініловий частково гідролізований,
Титану діоксид,
Макрогол/ПЕГ,
Тальк,
FD&C синій №2/індигокармін Al 3 % - 5 %,
FD&C синій №2/індигокармін
Алюмінієвий лак

6.2 Несумісність
Не застосовно.

6.3 Термін придатності
24 місяці.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні
Зберігати при температурі не вище 30°С. Зберігати в оригінальній упаковці.

6.5 Тип та вміст упаковки
28 таблеток у флаконі з поліетилену високої щільності.

6.6 Особливі запобіжні заходи при утилізації
Будь-який невикористаний лікарський засіб або його відходи слід утилізувати відповідно до місцевих нормативних вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія.
(Mylan Laboratories Limited, India).

8. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ
Серпень 2016 року.

Посилання
Коротка характеристика лікарського засобу для препарату Харвоні мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, [EMEA] (Гілеад Сайєнсіз Айрленд Ю-Сі [Gilead Sciences Ireland UC])
Препарат Ледвир виготовляється за ліцензією компанії Гілеад Сайєнсіз Айрленд Ю-Сі

Зімбабве, реєстраційний №:
Ботсвана, реєстраційний №:
Замбія, реєстраційний №:
Намібія, реєстраційний №:
Намібія, статус запланованих заходів: NS2

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника
Дата 11.01.19 . Магура О.І.