BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg ledipasvir och 400 mg sofosbuvir.

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje filmdragerad tablett innehåller 156,8 mg laktos (som monohydrat) och 261 mikrogram para-orange aluminiumlack.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Orange, diamantformad, filmdragerad tablett med måtten 19 mm x 10 mm, präglad med ”GSI” på den ena sidan och med ”7985” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Harvoni är avsett för behandling av vuxna med kronisk hepatit C (CHC) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för genotyp-specifik aktivitet mot hepatit C-virus (HCV).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Harvoni ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med CHC.

Dosering
Rekommenderad dos av Harvoni är en tablett en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Tabell 1: Rekommenderad behandlingstid för Harvoni och rekommenderad användning av samtidigt administrerat ribavirin för vissa subgrupper

Patientpopulation*	**Behandling och behandlingstid**
Patienter med CHC av genotyp 1,4, 5 eller 6	
Patienter utan cirros	Harvoni i 12 veckor. - Harvoni i 8 veckor kan övervägas hos tidigare obehandlade patienter infekterade med genotyp 1 (se avsnitt 5.1, studien ION-3). - Harvoni + ribavirin i 12 veckor eller Harvoni (utan ribavirin) i 24 veckor ska övervägas för tidigare behandlade patienter med osäkra efterföljande ombehandlingsalternativ (se avsnitt 4.4).
Patienter med kompenserad cirros	Harvoni + ribavirin i 12 veckor eller Harvoni (utan ribavirin) i 24 veckor. - Harvoni (utan ribavirin) i 12 veckor kan övervägas för patienter som bedöms ha låg risk för klinisk sjukdomsprogression och som har efterföljande ombehandlingsalternativ (se avsnitt 4.4).
Patienter som har genomgått levertransplantation utan cirros eller med kompenserad cirros	Harvoni + ribavirin i 12 veckor (se avsnitt 5.1). - Harvoni (utan ribavirin) i 12 veckor (hos patienter utan cirros) eller 24 veckor (hos patienter med cirros) kan övervägas hos patienter där behandling med ribavirin är olämplig eller som inte tolererar ribavirin.
Patienter med dekompenserad cirros, oberoende av transplantationsstatus	Harvoni + ribavirin i 12 veckor (se avsnitt 5.1). - Harvoni (utan ribavirin) i 24 veckor kan övervägas hos patienter där behandling med ribavirin är olämplig eller som inte tolererar ribavirin.
Patienter med CHC av genotyp 3	
Patienter med kompenserad cirros och/eller tidigare behandlingssvikt	Harvoni + ribavirin i 24 veckor (se avsnitt 4.4 och 5.1).

* Inkluderar patienter med samtidig infektion med hiv (humant immunbristvirus)

Vid användning i kombination med ribavirin, se även produktresumén för ribavirin.

Hos patienter utan dekompenserad cirros som behöver tillägg av ribavirin till sin behandlingsregim (se tabell 1) baseras den dagliga dosen ribavirin på kroppsvikt (< 75 kg = 1 000 mg och ≥ 75 kg = 1 200 mg) och administreras oralt fördelat på två doser tillsammans med föda.

Hos patienter med dekompenserad cirros ska ribavirin administreras med en startdos på 600 mg administrerad som en delad daglig dos. Om startdosen tolereras väl, kan dosen titreras till maximalt 1 000-1 200 mg dagligen (1 000 mg för patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg för patienter som väger ≥ 75 kg). Om startdosen inte tolereras väl ska dosen sänkas i enlighet med klinisk indikation på basis av hemoglobinnivån.

Dosändring av ribavirin för patienter som tar 1 000-1 200 mg dagligen
Om Harvoni används i kombination med ribavirin och en patient får en allvarlig biverkning som eventuellt är relaterad till ribavirin, ska ribavirindosen ändras eller sättas ut, om det är lämpligt, till dess att biverkningen klingar av eller svårighetsgraden minskar. Tabell 2 innehåller riktlinjer för ändringar och utsättning av dosen baserade på patientens hemoglobinvärde och hjärtstatus.

Tabell 2: Riktlinjer för dosändring av ribavirin vid samtidig administrering av Harvoni

Laboratorievärden	Sänk ribavirindosen till 600 mg/dag om:	Sätt ut ribavirin om:
Hemoglobin hos patienter utan hjärtsjukdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin hos patienter med stabil hjärtsjukdom i anamnesen	≥ 2 g/dl sänkning av hemoglobin under någon 4-veckors behandlingsperiod	< 12 g/dl trots 4 veckor med sänkt dos

När ribavirin har satts ut på grund av antingen ett avvikande laboratorievärde eller en klinisk manifestation, kan ett försök göras att återinsätta ribavirin 600 mg dagligen för att sedan öka dosen ytterligare till 800 mg dagligen. Det rekommenderas dock inte att ribavirindosen ökas till den ursprungliga dosen (1 000 mg till 1 200 mg dagligen).

Patienterna ska instrueras att om kräkning inträffar inom 5 timmar efter dosintag ska en ny tablett tas. Om kräkning inträffar mer än 5 timmar efter dosintag krävs ingen ytterligare dos (se avsnitt 5.1).

Vid glömd dos som upptäcks inom 18 timmar efter den normala tidpunkten ska patienten instrueras att ta tabletten så snart som möjligt och patienten ska sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om det har gått mer än 18 timmar ska patienten instrueras att vänta och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Patienter ska instrueras att inte ta dubbel dos.

Äldre
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering av Harvoni krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerheten för ledipasvir/sofosbuvir har inte bedömts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (skattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) eller terminal, dialyskrävande njursjukdom (ESRD, *end stage renal disease*) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering av Harvoni krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh–Turcotte [CPT] av klass A, B eller C) (se avsnitt 5.2). Säkerhet och effekt för ledipasvir/sofosbuvir har fastställts hos patienter med dekompenserad cirros (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Harvoni för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
För oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja tabletten hel med eller utan föda. På grund av den bittra smaken bör den filmdragerade tabletten inte tuggas eller krossas (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med rosuvastatin (se avsnitt 4.5).

Användning med potenta P-gp-inducerare
Samtidig administrering av läkemedel som är potenta intestinala P-glykoprotein-(P-gp)-inducerare (rifampicin, rifabutin, johannesört *[Hypericum perforatum]*, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) kommer att signifikant sänka plasmakoncentrationerna av ledipasvir och sofosbuvir och kan leda till minskad effekt av Harvoni (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Harvoni ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller sofosbuvir.

Genotyp-specifik aktivitet
Beträffande rekommenderade regimer för olika HCV-genotyper, se avsnitt 4.2. Beträffande genotyp-specifik virologisk och klinisk aktivitet, se avsnitt 5.1.

De kliniska data som stöder användningen av Harvoni till patienter infekterade med HCV av genotyp 3 är begränsade (se avsnitt 5.1). Den relativa effekten av en 12 veckors regim bestående av ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, jämfört med en 24 veckors regim med sofosbuvir + ribavirin, har inte undersökts. En konservativ 24 veckors behandling rekommenderas för alla behandlingserfarna patienter med genotyp 3 och de behandlingsnaiva patienter med genotyp 3 som har cirros (se avsnitt 4.2).

De kliniska data som stöder användningen av Harvoni till patienter infekterade med HCV av genotyp 2 och 6 är begränsade (se avsnitt 5.1).

Allvarlig bradykardi och hjärtblock
Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när Harvoni används samtidigt med amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Mekanismen är inte fastställd.

Samtidig användning av amiodaron var begränsad under den kliniska utvecklingen av sofosbuvir plus direktverkande antivirusmedel (DAA, *”direct-acting antivirals”*). Fallen är potentiellt livshotande, och amiodaron får därför bara ges till patienter som får Harvoni när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas det att patienterna noga övervakas vid insättningen av Harvoni. Patienter som fastställs löpa hög risk för bradyarytmi ska kontinuerligt övervakas under 48 timmar i en lämplig sjukhusmiljö.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska lämplig övervakning även genomföras för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron de senaste månaderna och ska sättas in på Harvoni.

Alla patienter som får Harvoni i kombination med amiodaron med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen ska även varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

Behandling av patienter med tidigare exponering för direkt verkande virushämmande medel mot HCV
Hos patienter med behandlingssvikt på ledipasvir/sofosbuvir ses i majoriteten av fallen selektering av NS5A-resistensmutationer som kraftigt minskar känsligheten för ledipasvir (se avsnitt 5.1). Begränsade data indikerar att sådana NS5A-mutationer inte går tillbaka vid långvarig uppföljning. Det finns för närvarande inga data som stöder effekten av ombehandling av patienter med behandlingssvikt på ledipasvir/sofosbuvir med en efterföljande regim som består av en NS5A-hämmare. På samma sätt finns det för närvarande inga data som stöder effekten av NS3/4A-proteashämmare hos patienter med svikt på tidigare behandling som inkluderade en NS3/4A-proteashämmare. Sådana patienter kan därför vara beroende av andra läkemedelsklasser för utläkning av HCV-infektion. Följaktligen ska mer långvarig behandling övervägas för patienter med osäkra efterföljande ombehandlingsalternativ.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering av Harvoni krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerheten för Harvoni har inte bedömts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (skattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) eller terminal, dialyskrävande njursjukdom (ESRD). Vid användning av Harvoni i kombination med ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

Patienter med dekompenserad cirros och/eller som väntar på eller har genomgått levertransplantation
Effekten av ledipasvir/sofosbuvir hos patienter infekterade med HCV av genotyp 5 och genotyp 6 med dekompenserad cirros och/eller som väntar på eller har genomgått levertransplantation har inte studerats. Behandling med Harvoni ska ske utifrån en bedömning av den potentiella nyttan och risken för den enskilda patienten.

Användning med måttliga P-gp-inducerare
Läkemedel som är måttliga intestinala P-gp-inducerare (t.ex. oxkarbazepin) kan sänka plasmakoncentrationerna av ledipasvir och sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering av sådana läkemedel rekommenderas inte med Harvoni (se avsnitt 4.5).

Användning med vissa antiretrovirala regimer mot hiv
Harvoni har visats öka exponeringen av tenofovir, särskilt vid användning tillsammans med en hiv-regim innehållande tenofovirdisoproxilfumarat och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat). Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare har inte fastställts. Den potentiella risken och nyttan associerad med samtidig administering av Harvoni och fast doskombination innehållande elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller tenofovirdisoproxilfumarat administrerat tillsammans med en boostrad hiv-proteashämmare (t.ex. atazanavir eller darunavir) bör beaktas, särskilt hos patienter med ökad risk för njurdysfunktion. Patienter som får Harvoni samtidigt med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller med tenofovirdisoproxilfumarat och en boostrad hiv-proteashämmare ska övervakas för tenofovirassocierade biverkningar. Se produktresumén för tenofovirdisoproxilfumarat, emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat för rekommendationer om njurövervakning.

Användning med HMG-CoA-reduktashämmare
Samtidig administrering av Harvoni och HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) kan signifikant öka koncentrationen av statinet, vilket ökar risken för myopati och rabdomyolys (se avsnitt 4.5).

Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatit B-virus)
Data saknas avseende användningen av Harvoni hos patienter med samtidig infektion med HCV/HBV.

Pediatrisk population
Harvoni rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts hos denna population.

Hjälpämnen
Harvoni innehåller azofärgämnet para-orange aluminiumlack (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. Det innehåller också laktos. Därför bör patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Harvoni innehåller ledipasvir och sofosbuvir kan alla interaktioner som har identifierats med dessa aktiva substanser förekomma med Harvoni.

Harvonis potential att påverka andra läkemedel
Ledipasvir är en *in vitro*-hämmare av läkemedelstransportproteinet P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP) och kan öka den intestinala absorptionen av samtidigt administrerade substrat för dessa transportörer. *In vitro*-data tyder på att ledipasvir kan vara en svag inducerare av metaboliserande enzymer som CYP3A4, CYP2C och UGT1A1. Plasmakoncentrationen

av substanser som är substrat för dessa enzymer kan sjunka vid samtidig administrering med ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* hämmar ledipasvir intestinalt CYP3A4 och UGT1A1. Läkemedel som har ett smalt terapeutiskt intervall och som metaboliseras av dessa isoenzymer ska användas med försiktighet och övervakas noga.

Andra läkemedels potential att påverka Harvoni
Ledipasvir och sofosbuvir är substrat för läkemedelstransportörerna P-gp och BCRP medan GS-331007 inte är det.

Läkemedel som är potenta P-gp-inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin, johannesört, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) kan signifikant sänka plasmakoncentrationerna av ledipasvir och sofosbuvir och medföra minskad terapeutisk effekt av ledipasvir/sofosbuvir och är därför kontraindicerade med Harvoni (se avsnitt 4.3). Läkemedel som är måttliga intestinala P-gp-inducerare (oxkarbazepin) kan sänka plasmakoncentrationerna av ledipasvir och sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering med sådana läkemedel rekommenderas inte med Harvoni (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering med läkemedel som hämmar P-gp och/eller BCRP kan öka plasmakoncentrationer av ledipasvir och sofosbuvir utan att öka plasmakoncentrationen av GS-331007. Harvoni kan administreras samtidigt med P-gp- och/eller BCRP-hämmare. Kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner med ledipasvir/sofosbuvir medierade av CYP450- eller UGT1A1-enzymer förväntas inte.

Interaktioner mellan Harvoni och andra läkemedel
Tabell 3 innehåller en lista med fastställda eller potentiella kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner (där 90 % konfidensintervall [KI] för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärden låg inom ”↔”, låg över ”↑” eller låg under ”↓” de förutbestämda ekvivalensgränserna). De läkemedelsinteraktioner som beskrivs bygger på studier utförda med antingen ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir och sofosbuvir som enskilda substanser eller är förutsedda läkemedelsinteraktioner som kan förekomma med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 3: Interaktioner mellan Harvoni och andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
SYRAHÄMMANDE MEDEL		
		Ledipasvirs löslighet minskar när pH ökar. Läkemedel som ökar pH i magsäcken förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir.
Antacida		
t.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid; kalciumkarbonat	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Ökat pH i magsäcken)	Det bör gå 4 timmar mellan administrering av antacida och Harvoni.

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
H_2-receptorantagonister		
Famotidin (40 mg engångsdos)/ ledipasvir (90 mg engångsdos)[c]/ sofosbuvir (400 mg engångsdos)[c, d] Famotidin doserat samtidigt med Harvoni[d] Cimetidin[e] Nizatidin[e] Ranitidin[e]	Ledipasvir ↓ C_{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ 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) (Ökat pH i magsäcken)	H_2-receptorantagonister kan administreras samtidigt med eller med ett tidsintervall från Harvoni vid en dos som inte överstiger doser jämförbara med famotidin 40 mg två gånger dagligen.
Famotidin (40 mg engångsdos)/ ledipasvir (90 mg engångsdos)[c]/ sofosbuvir (400 mg engångsdos)[c, d] Famotidin doserat 12 timmar före Harvoni[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) (Ökat pH i magsäcken)	
Protonpumpshämmare		
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg engångsdos)[c]/ sofosbuvir (400 mg engångsdos)[c] Omeprazol doserat samtidigt med Harvoni Lansoprazol[e] Rabeprazol[e] Pantoprazol[e] Esomeprazol[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) (Ökat pH i magsäcken)	Doser av protonpumpshämmare jämförbara med omeprazol 20 mg kan administreras samtidigt med Harvoni. Protonpumpshämmare ska inte tas före Harvoni.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Interaktionen har inte studerats.	Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Harvoni (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Digoxin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hämning av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med digoxin kan öka koncentrationen av digoxin. Försiktighet krävs och monitorering av terapeutisk koncentration av digoxin rekommenderas vid samtidig administrering med Harvoni.

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hämning av P-gp)	Klinisk övervakning avseende tecken på blödning och anemi, rekommenderas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med Harvoni. Ett koagulationstest bidrar till att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av ökad dabigatranexponering.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, potenta intestinala P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med oxkarbazepin förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg engångsdos)[d]	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Observerat:* Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med rifampicin, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3).

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg engångsdos)[d]	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Observerat:* 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) (Induktion av P-gp)	
Rifabutin Rifapentin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med rifabutin, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Harvoni med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och sofosbuvir och medföra minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte.
HCV-LÄKEMEDEL		
Simeprevir (150 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (30 mg en gång dagligen)	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)	Koncentrationerna av sofosbuvir och simeprevir ökar när simeprevir administreras samtidigt med Harvoni. Samtidig administrering rekommenderas inte.
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)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNDA TRANSKRIPTASHÄMMARE		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[c]/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[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) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ 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)	Ingen dosjustering av Harvoni eller efavirenz/ emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir(90 mg en gång dagligen)[c]/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[c, d]	Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirin ↔ 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)	Ingen dosjustering av Harvoni eller emtricitabin/ rilpivirin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[c]/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[c, d]	Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudin ↔ 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)	Ingen dosjustering av Harvoni eller abakavir/lamivudin krävs.
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE		
Atazanavir boostrat med ritonavir (300 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[c]/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[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) 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)	Ingen dosjustering av Harvoni eller atazanavir (ritonavirboostrat) krävs. Beträffande kombinationen tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, se nedan.

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
Atazanavir boostrat med ritonavir (300 mg/ 100 mg en gång dagligen) + emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[c]/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[c, d] Doserade samtidigt[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) Emtricitabin ↔ 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)	Vid administrering av tenofovirdisoproxilfumarat använt tillsammans med atazanavir/ritonavir ökar Harvoni koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4). Koncentrationen av atazanavir ökar också med risk för förhöjda bilirubinnivåer/ikterus. Den risken är ännu högre om ribavirin används som del i HCV-behandlingen.
Darunavir boostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[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)	Ingen dosjustering av Harvoni eller darunavir (ritonavirboostrat) krävs. Beträffande kombinationen tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, se nedan.
Darunavir boostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)	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)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
Darunavir boostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ + emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[c]/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[c, d] Doserade samtidigt[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) Emtricitabin ↔ 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) Sofosbuvir ↓ 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)	Vid administrering med darunavir/ritonavir använt tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat ökar Harvoni koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Lopinavir boostrat med ritonavir + emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Vid administrering av lopinavir/ritonavir använt tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat ökar Harvoni koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Tipranavir boostrat med ritonavir	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med tipranavir (ritonavirboostrat) förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och medföra minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE		
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[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)	Ingen dosjustering av Harvoni eller raltegravir krävs.
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[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/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[c]/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[c]	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir *Observerat:* Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistat ↔ 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)	Vid administrering med elvitegravir/ kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat förväntas Harvoni öka koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
Dolutegravir	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Ingen dosjustering krävs.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med johannesört, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Rosuvastatin[g]	↑ Rosuvastatin (Hämning av läkemedelstransportörerna OATP och BCRP)	Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin kan signifikant öka koncentrationen av rosuvastatin (flerfaldig ökning av AUC), vilket är associerat med ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Pravastatin[g]	↑ Pravastatin	Samtidig administrering av Harvoni med pravastatin kan signifikant öka koncentrationen av pravastatin, vilket är associerat med ökad risk för myopati. Klinisk och biokemisk kontroll rekommenderas för dessa patienter och en dosjustering kan bli nödvändig (se avsnitt 4.4).
Andra statiner	*Förväntat:* ↑ Statiner	Interaktioner med andra HMG-CoA-reduktashämmare kan inte uteslutas. Vid samtidig administrering med Harvoni ska sänkt statindos övervägas och noggrann övervakning med avseende på statinbiverkningar genomföras (se avsnitt 4.4).
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↔ Ledipasvir	Ingen dosjustering av Harvoni eller metadon krävs.
Metadon (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg/dagligen])/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[d]	R-metadon ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ 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)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni**
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin[g]	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Ingen dosjustering av Harvoni eller ciklosporin krävs.
Ciklosporin (600 mg engångsdos)/ sofosbuvir (400 mg engångsdos)[h]	Ciklosporin ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ 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)	
Takrolimus	Interaktionen har inte studerats. *Förväntat:* ↔ Ledipasvir	Ingen dosjustering av Harvoni eller takrolimus krävs.
Takrolimus (5 mg engångsdos)/ sofosbuvir (400 mg engångsdos)[h]	Takrolimus ↓ 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)	
P-PILLER		
Norgestimat/ etinylöstradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylöstradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)[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) Etinylöstradiol ↑ C_{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Ingen dosjustering av p-piller krävs.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max}, C_{min} [a,b]	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Norgestimat/ etinylöstradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylöstradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)[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) Etinylöstradiol ↔ C_{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Genomsnittlig kvot (90 % KI) för farmakokinetiska parametrar för läkemedel vid samtidig administrering med ett studieläkemedel eller i kombination med båda studieläkemedlen. Ingen effekt = 1,00.
b. Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga.
c. Administrerat som Harvoni.
d. Gränser inom vilka ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 70-143 %.
e. Dessa är läkemedel i en klass där likartade interaktioner kan förutses.
f. Åtskild administrering (12 timmars intervall) av atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat och Harvoni gav likartade resultat.
g. Denna studie utfördes i närvaro av ytterligare två direktverkande antivirala medel.
h. Bioekvivalens-/ekvivalensgränser 80-125 %.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor
När Harvoni används i kombination med ribavirin, måste oerhört stor försiktighet iakttas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och hos kvinnliga partners till manliga patienter. Signifikanta teratogena och/eller embryocida effekter har visats i alla djurarter som exponerats för ribavirin. Fertila kvinnor eller deras manliga partners måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under en period efter det att behandlingen har avslutats i enlighet med rekommendationen i produktresumén för ribavirin. Se produktresumén för ribavirin för mer information.

Graviditet
Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av ledipasvir, sofosbuvir eller Harvoni i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Inga signifikanta effekter på fosterutveckling har observerats med ledipasvir eller sofosbuvir i råtta eller kanin. Det har dock inte varit möjligt att utförligt bestämma exponeringsmarginaler uppnådda för sofosbuvir i råtta jämfört med exponeringen för människa vid rekommenderad klinisk dos (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Harvoni under graviditet.

Amning
Det är okänt om ledipasvir eller sofosbuvir och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att ledipasvir och metaboliter av sofosbuvir utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Harvoni ska därför inte användas under amning.

Fertilitet
Inga data om effekten av Harvoni på människans fertilitet är tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av ledipasvir eller sofosbuvir på fertilitet.

Om ribavirin administreras samtidigt med Harvoni gäller kontraindikationerna beträffande användning av ribavirin under graviditet och amning (se även produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Harvoni (administrerat ensamt eller i kombination med ribavirin) har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska emellertid upplysas om att trötthet var vanligare hos patienter som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir jämfört med placebo.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen
Säkerhetsbedömningen av ledipasvir/sofosbuvir bygger på poolade data från tre kliniska fas 3-studier (ION-3, ION-1 och ION-2) på 215, 539 och 326 patienter som fick ledipasvir/sofosbuvir i 8, 12 respektive 24 veckor samt 216, 328 och 328 patienter som fick kombinationsbehandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 8, 12 respektive 24 veckor. Dessa studier inkluderade inte någon kontrollgrupp som inte fick ledipasvir/sofosbuvir. Ytterligare data inkluderar en dubbelblind jämförelse av säkerheten för ledipasvir/sofosbuvir (12 veckor) och placebo hos 155 cirrotiska patienter (se avsnitt 5.1).

Andelen patienter som permanent avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 0 %, < 1 % och 1 % för patienter som fick ledipasvir/sofosbuvir i 8, 12 respektive 24 veckor; och < 1 %, 0 % och 2 % för patienter som fick kombinationsbehandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 8, 12 respektive 24 veckor.

I kliniska studier var trötthet och huvudvärk vanligare hos patienter som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir jämfört med placebo. När ledipasvir/sofosbuvir studerades med ribavirin överensstämde de vanligaste biverkningarna av kombinationsbehandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin med den kända säkerhetsprofilen för behandling med ribavirin, utan att de förväntade biverkningarna ökade i frekvens eller svårighetsgrad.

Följande biverkningar har identifierats med Harvoni (tabell 4). Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) eller mycket sällsynta (< 1/10 000).

Tabell 4: Biverkningar identifierade med Harvoni

Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet:	
Mycket vanliga	huvudvärk
Hud och subkutan vävnad:	
Vanliga	utslag
Allmänna symtom:	
Mycket vanliga	trötthet

Patienter med dekompenserad cirros och/eller som väntar på eller har genomgått levertransplantation
Säkerhetsprofilen för ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 eller 24 veckor hos patienter med dekompenserad leversjukdom och/eller de som har genomgått en levertransplantation utvärderades i en öppen studie (SOLAR-1). Inga nya biverkningar upptäcktes i bland patienter med dekompenserad cirros och/eller som hade genomgått en levertransplantation och som fick ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin. Även om biverkningar, inklusive allvarliga biverkningar, förekom oftare i den här studien jämfört med studier i vilka dekompenserade patienter och/eller patienter som hade genomgått en levertransplantation exkluderades, var biverkningarna som observerades de förväntade kliniska följdsjukdomarna av framskriden leversjukdom och/eller

transplantation eller i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofilen för behandling med ribavirin (se avsnitt 5.1 för detaljer om denna studie).

Sänkningar av hemoglobin till < 10 g/dl och < 8,5 g/dl under behandling upplevdes av 39 % respektive 13 % av patienter behandlade med ledipasvir/ sofosbuvir med ribavirin. Behandling med ribavirin avbröts hos 19 % av patienterna.

Den immunsupprimerande behandlingen modifierades hos 10 % av de patienter som genomgått en levertransplantation.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Harvoni för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Beskrivning av utvalda biverkningar
Hjärtarytmier
Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när Harvoni används samtidigt med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

De högsta dokumenterade doserna av ledipasvir och sofosbuvir var 120 mg två gånger dagligen i 10 dagar respektive en engångsdos på 1 200 mg. I dessa studier på friska frivilliga sågs inga ogynnsamma effekter vid dessa dosnivåer och biverkningar förekom med likartad frekvens och svårighetsgrad som i placebogrupperna. Effekterna av högre doser är okänd.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av Harvoni. Om överdosering sker, måste patienten monitoreras för tecken på toxicitet. Behandling av överdosering av Harvoni består av allmänna understödjande åtgärder, däribland monitorering av vitala tecken liksom observation av patientens kliniska status. Hemodialys resulterar sannolikt inte i något betydande avlägsnande av ledipasvir eftersom ledipasvir i hög grad är bundet till plasmaproteiner. Hemodialys kan effektivt avlägsna den huvudsakliga cirkulerande metaboliten av sofosbuvir, GS-331007 med en extraktionskvot på 53 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AX65

Verkningsmekanism
Ledipasvir är en HCV-hämmare riktad mot HCV NS5A-protein, som är nödvändigt för både RNA-replikation och hopsättning av HCV-virioner (”*assembly*”). För närvarande är det inte möjligt att biokemiskt bekräfta ledipasvirs hämning av NS5A eftersom NS5A inte har någon enzymatisk funktion. *In vitro*-studier av resistensselektion och korsresistens tyder på att ledipasvirs verkningsmekanism är riktad mot NS5A.

Sofosbuvir är en pan-genotypisk hämmare av hepatit C-virusets NS5B RNA-beroende RNA-polymeras, som är nödvändigt för virusreplikation. Sofosbuvir är en nukleotid prodrug som metaboliseras intracellulärt till det farmakologiskt aktiva uridinanalogtrifosfatet (GS-461203), som kan inkorporeras i HCV-RNA av NS5B-polymeras och verka som en kedjeterminator. GS-461203 (den aktiva metaboliten för sofosbuvir) hämmar varken humant DNA- och RNA-polymeras eller mitokondriskt RNA-polymeras.

Antiviral aktivitet

EC_{50}-värdena för ledipasvir och sofosbuvir mot fullängds- eller chimära NS5A- och NS5B-kodande replikoner från kliniska isolat anges i tabell 5. Närvaro av 40 % humant serum hade ingen effekt på sofosbuvirs HCV-hämmande aktivitet men minskade 12-faldigt ledipasvirs HCV-hämmande aktivitet mot HCV-replikoner från genotyp 1a.

Tabell 5: Ledipasvirs och sofosbuvirs aktivitet mot chimära replikoner

Replikongenotyp	**Ledipasvirs aktivitet (EC_{50}, nM)**		**Sofosbuvirs aktivitet (EC_{50}, nM)**	
	Stabila replikoner	**Transienta NS5A-replikoner Median (intervall)[a]**	**Stabila replikoner**	**Transienta NS5B-replikoner Median (intervall)[a]**
Genotyp 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyp 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyp 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyp 2b	16-530[b]	-	15[b]	-
Genotyp 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyp 4a	0,39	-	40	-
Genotyp 4d	0,60	-	-	-
Genotyp 5a	0,15[b]	-	15[b]	-
Genotyp 6a	1,1[b]	-	14[b]	-
Genotyp 6e	264[b]	-	-	-

a. Transienta NS5A- eller NS5B-bärande replikoner från patientisolat.
b. De chimära NS5A-genbärande replikonerna från genotyp 2b, 5a, 6a och 6e användes för att testa ledipasvir medan de chimära NS5B-genbärande replikonerna från genotyp 2b, 5a eller 6a användes för att testa sofosbuvir.

Resistens

I cellodling

HCV-replikoner med minskad känslighet för ledipasvir har selekterats i cellodling för genotyp 1a och 1b. Minskad känslighet för ledipasvir var förenad med den primära NS5A-substitutionen Y93H i både genotyp 1a och 1b. Dessutom utvecklades en Q30E-substitution i replikoner från genotyp 1a. Riktad mutagenes med NS5A-RAV visade att substitutioner som gav en > 100- och ≤ 1 000-faldig förändring av känsligheten för ledipasvir var Q30H/R, L31I/M/V, P32L och Y93T i genotyp 1a och P58D och Y93S i genotyp 1b, och substitutioner som gav en > 1 000-faldig förändring var M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S i genotyp 1a och A92K och Y93H i genotyp 1b.

HCV-replikoner med minskad känslighet för sofosbuvir har selekterats i cellodling för flera genotyper, t.ex. 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a och 6a. Minskad känslighet för sofosbuvir var förenad med den primära NS5B-substitutionen S282T i samtliga undersökta replikongenotyper. Riktad mutagenes med S282T-substitutionen i replikoner av 8 genotyper gav 2- till 18-faldigt minskad känslighet för sofosbuvir och försämrade virusets replikationskapacitet med 89 % till 99 % jämfört med motsvarande vildtyp.

I kliniska studier – genotyp 1

I en poolad analys av patienter som fick ledipasvir/sofosbuvir i fas 3-studier (ION-3, ION-1 och ION-2) var 37 patienter (29 med genotyp 1a och 8 med genotyp 1b) kvalificerade för resistensanalys på grund av virologisk svikt eller förtida behandlingsavbrott med studieläkemedlet och HCV-RNA > 1 000 IE/ml. NS5A- och NS5B-djupsekvenseringsdata (analysgräns vid 1 %) från tidpunkter efter baseline fanns för 37/37 respektive 36/37 patienter.

NS5A-resistensassocierade varianter (RAV) observerades i isolat från tidpunkter efter baseline från 29/37 patienter (22/29 genotyp 1a och 7/8 genotyp 1b) som inte uppnådde kvarstående virologiskt svar (*sustained virologic response*, SVR). Av de 29 patienter med genotyp 1a som var kvalificerade för resistensanalys hade 22/29 (76 %) patienter en eller flera NS5A-RAV i positionerna K24, M28, Q30, L31, S38 och Y93 vid svikt, medan ingen NS5A-RAV påvisades hos resterande 7/29 patienter vid svikt. De vanligaste varianterna var Q30R, Y93H och L31M. Av de 8 patienter med genotyp 1b som var kvalificerade för resistensanalys hade 7/8 (88 %) en eller flera NS5A-RAV i positionerna L31 och Y93 vid svikt, medan 1/8 patienter inte hade någon NS5A-RAV vid svikt. Den vanligaste varianten var Y93H. Av de 8 patienter som inte hade någon NS5A-RAV vid svikt fick 7 patienter 8 veckors behandling (n = 3 med ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) och 1 patient fick ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor. I fenotypanalyser visade isolat från tidpunkter efter baseline från patienter som hade NS5A-RAV vid svikt 20- till en minst 243-faldigt (den högsta testade dosen) minskad känslighet för ledipasvir. Riktad mutagenes med Y93H-substitutionen i både genotyp 1a och 1b liksom Q30R- och L31M-substitutionen i genotyp 1a gav höga nivåer av minskad känslighet för ledipasvir (mellan 544-faldig och 1 677-faldig förändring av EC_{50}).

Den sofosbuvir-resistensassocierade substitutionen S282T i NS5B påvisades inte i något isolat med virologisk svikt från fas 3-studierna. Emellertid påvisades NS5B S282T-substitutionen i kombination med NS5A-substitutionerna L31M, Y93H och Q30L hos en patient vid svikt efter 8 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir i en fas 2-studie (LONESTAR). Denna patient ombehandlades sedan med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 24 veckor och uppnådde SVR efter ombehandling.

I studien SIRIUS (se ”Klinisk effekt och säkerhet” nedan) inträffade recidiv hos 5 patienter med genotyp 1-infektion efter behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin. NS5A-RAV sågs vid recidiv hos 5/5 patienter (för genotyp 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] och Q30R [n = 1] och för genotyp 1b: Y93H [n = 3]).

I studien SOLAR-1 (se ”Klinisk effekt och säkerhet” nedan) inträffade recidiv hos 13 patienter med genotyp 1-infektion efter behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin. NS5A-RAV sågs vid recidivtillfället hos 11/13 patienter (för genotyp 1a: enbart Q30R [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; för genotyp 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

I kliniska studier – genotyp 2, 3, 4, 5 och 6
NS5A-RAV: Inga patienter infekterade med genotyp 2 drabbades av recidiv i den kliniska studien och därför finns det inga data om NS5A-RAV vid tidpunkten för svikt.

Hos patienter infekterade med genotyp 3 som drabbades av virologisk svikt påvisades vanligen inte utveckling av NS5A-RAV (inklusive ökning av RAV som förelåg vid baseline) vid tidpunkten för svikt (n = 17).

Endast ett litet antal patienter infekterade med genotyp 4, 5 och 6 har utvärderats (totalt 5 patienter med svikt). NS5A-substitutionen Y93C utvecklades i HCV hos 1 patient (genotyp 4), medan NS5A-RAV som förelåg vid baseline observerades vid tidpunkten för svikt hos samtliga patienter.

NS5B-RAV: NS5B-substitutionen S282T utvecklades i HCV hos 1/17 patienter med svikt som hade genotyp 3 och i HCV hos 1/3, 1/1 och 1/1 av patienterna med svikt som hade genotyp 4, 5 respektive 6.

<u>Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baseline på behandlingsresultat</u>
Genotyp 1
Analyser utfördes för att undersöka sambandet mellan NS5A-RAV som förelåg vid baseline och behandlingsresultat. I den poolade analysen av fas 3-studierna hade 16 % av patienterna NS5A-RAV vid baseline identifierade med populations- eller djupsekvensering oavsett subtyp. NS5A-RAV vid baseline var överrepresenterade hos patienter som drabbades av recidiv i fas 3-studierna (se ”Klinisk effekt och säkerhet”).

Efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir (utan ribavirin) hos behandlingserfarna patienter (arm 1 i studien ION-2) uppnåddes SVR hos 4/4 patienter med NS5A-RAV vid baseline som gav en ≤ 100-faldig förändring av känsligheten för ledipasvir. I samma behandlingsarm inträffade recidiv hos 4/13 patienter (31 %) med NS5A-RAV vid baseline som gav en > 100-faldig förändring, jämfört med 3/95 (3 %) av dem utan RAV vid baseline eller RAV som gav en ≤ 100-faldig förändring.

Efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin hos behandlingserfarna patienter med kompenserad cirros (SIRIUS, n = 77) uppnåddes SVR12 hos 8/8 patienter med NS5A-RAV vid baseline som gav en > 100-faldigt minskad känslighet för ledipasvir.

Gruppen av NS5A-RAV som gav > 100-faldig förändring och som observerades hos patienter var följande substitutioner i genotyp 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) eller i genotyp 1b (Y93H). Andelen av sådana NS5A-RAV vid baseline som sågs med djupsekvensering varierade från mycket liten (analysgräns = 1 %) till stor (merparten av plasmapopulationen).

Den sofosbuvir-resistensassocierade substitutionen S282T i NS5B påvisades inte med populations- eller djupsekvensering vid baseline hos någon patient i fas 3-studierna. SVR uppnåddes hos alla 24 patienter (n = 20 med L159F+C316N; n = 1 med L159F; och n = 3 med N142T) som hade varianter vid baseline associerade med resistens mot nukleosida NS5B-hämmare.

Efter behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 veckor hos patienter med kompenserad leversjukdom som har genomgått levertransplantation (SOLAR-1), förekom inga fall av recidiv hos patienter med NS5A-RAV vid baseline som gav en > 100-faldig minskad känslighet för ledipasvir (n = 8). Efter behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 veckor hos patienter med dekompenserad sjukdom (oberoende av levertransplantationsstatus), förekom recidiv hos 3/7 patienter med NS5A-RAV vid baseline som gav en > 100-faldig minskad känslighet för ledipasvir jämfört med 4/68 hos dem utan RAV vid baseline eller RAV som gav ≤ 100-faldigt minskad känslighet för ledipasvir.

Genotyp 2, 3, 4, 5 och 6
På grund av studiernas begränsade omfattning har effekten av NS5A-RAV vid baseline på behandlingsresultatet för patienter med CHC av genotyp 2, 3, 4, 5 eller 6 inte utvärderats fullt ut. Inga stora skillnader i resultaten observerades baserat på förekomst eller frånvaro av NS5A-RAV vid baseline.

Korsresistens
Ledipasvir var fullt aktivt mot den sofosbuvir-resistensassocierade substitutionen S282T i NS5B medan alla ledipasvir-resistensassocierade substitutioner i NS5A var fullt känsliga för sofosbuvir. Både sofosbuvir och ledipasvir var fullt aktiva mot substitutioner associerade med resistens mot andra direktverkande virushämmare med olika verkningsmekanismer, såsom icke-nukleosida NS5B-hämmare och NS3-proteashämmare. NS5A-substitutioner som ger resistens mot ledipasvir kan minska andra NS5A-hämmares antivirala aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet
Effekten av Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) utvärderades i tre öppna fas 3-studier med data tillgängliga från sammanlagt 1 950 patienter med CHC orsakad av infektion med HCV av genotyp 1. De tre fas 3-studierna omfattade en studie utförd på icke-cirrotiska behandlingsnaiva patienter (ION-3); en studie på cirrotiska och icke-cirrotiska behandlingsnaiva patienter (ION-1); och en studie på cirrotiska och icke-cirrotiska patienter med svikt under tidigare behandling med en interferonbaserad regim, inklusive regimer innehållande en HCV-proteashämmare (ION-2). Patienter i dessa studier hade kompenserad leversjukdom. Alla tre fas 3-studier utvärderade effekten av ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin.

Behandlingstiden var fast i samtliga studier. Serumvärden för HCV-RNA mättes under de kliniska studierna med COBAS TaqMan HCV-testet (version 2.0) för användning med High Pure System. Analysen hade en nedre gräns för kvantifiering (LLOQ) på 25 IE/ml. SVR var det primära effektmåttet för att bestämma utläkningsfrekvensen för HCV som fastställdes till HCV-RNA under LLOQ 12 veckor efter avslutad behandling.

Behandlingsnaiva vuxna utan cirros – ION-3 (studie 0108) - genotyp 1
ION-3 utvärderade 8 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin och 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos behandlingsnaiva icke-cirrotiska patienter med CHC orsakad av infektion med HCV av genotyp 1. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1:1 till en av de tre behandlingsgrupperna och stratifierades efter HCV-genotyp (1a *kontra* 1b).

Tabell 6: Demografi och karakteristika vid baseline i studien ION-3

Patientgruppering	**LDV/SOF 8 veckor (n = 215)**	**LDV/SOF+RBV 8 veckor (n = 216)**	**LDV/SOF 12 veckor (n = 216)**	**TOTALT (n = 647)**
Ålder (år): median (intervall)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Manligt kön	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Kaukasier	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515)[a]
IL28CC-genotyp	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
FibroTest-bestämd Metavir-poäng[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)
Ej tolkningsbart	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. En patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 8 veckor hade inte en bekräftad subtyp av genotyp 1.
b. Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 7: Svarsfrekvenser i studien ION-3

	LDV/SOF 8 veckor (n = 215)	**LDV/SOF+RBV 8 veckor (n = 216)**	**LDV/SOF 12 veckor (n = 216)**
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
Resultat för patienter utan SVR			
Virologisk svikt under behandling	0/215	0/216	0/216
Recidiv[a]	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Övrigt[b]	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
Genotyp			
Genotyp 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyp 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.
b. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Den 8 veckor långa behandlingen med ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin var inte sämre (”*non-inferior”*) än 8 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir och ribavirin (behandlingsskillnad 0,9 %; 95 % konfidensintervall: -3,9 % till 5,7 %) och 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir (behandlingsskillnad -2,3 %; 97,5 % konfidensintervall: -7,2 % till 3,6 %). Bland patienterna med HCV-RNA < 6 miljoner IE/ml vid baseline var SVR 97 % (119/123) vid 8 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir och 96 % (126/131) vid 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

Tabell 8: Recidivfrekvenser per karakteristika vid baseline i studien ION-3, population med virologisk svikt*

	LDV/SOF 8 veckor (n = 213)	**LDV/SOF+RBV 8 veckor (n = 210)**	**LDV/SOF 12 veckor (n = 211)**
Kön			
Man	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Kvinna	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
IL28-genotyp			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Icke-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
HCV-RNA vid baseline[a]			
HCV-RNA < 6 miljoner IE/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV-RNA ≥ 6 miljoner IE/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Patienter förlorade för uppföljning eller som återkallade samtycket exkluderades.
a. HCV-RNA-värden bestämdes med Roches TaqMan-analys; en patients HCV-RNA kan variera från besök till besök.

Behandlingsnaiva vuxna med eller utan cirros – ION-1 (studie 0102) - genotyp 1
ION-1 var en randomiserad, öppen studie som utvärderade 12 och 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin hos 865 behandlingsnaiva patienter med CHC orsakad av infektion med HCV av genotyp 1 inklusive patienter med cirros (randomiserade 1:1:1:1). Randomiseringen stratifierades efter förekomst eller frånvaro av cirros och HCV-genotyp (1a *kontra* 1b).

Tabell 9: Demografi och karakteristika vid baseline i studien ION-1

Patientgruppering	**LDV/SOF 12 veckor (n = 214)**	**LDV/SOF+ RBV 12 veckor (n = 217)**	**LDV/SOF 24 veckor (n = 217)**	**LDV/SOF+ RBV 24 veckor (n = 217)**	**TOTALT (n = 865)**
Ålder (år): median (intervall)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24–77)	52 (18-80)
Manligt kön	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Kaukasier	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a[a]	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-genotyp	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
FibroTest-bestämd Metavir-poäng[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)
Ej tolkningsbart	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 12 veckor, en patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF + RBV i 12 veckor, två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 24 veckor och två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF+RBV i 24 veckor hade inte en bekräftad subtyp av genotyp 1.
b. Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 10: Svarsfrekvenser i studien ION-1

	LDV/SOF 12 veckor (n = 214)	**LDV/SOF+RBV 12 veckor (n = 217)**	**LDV/SOF 24 veckor (n = 217)**	**LDV/SOF+RBV 24 veckor (n = 217)**
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
Resultat för patienter utan SVR				
Virologisk svikt under behandling	0/213[a]	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Recidiv[b]	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Övrigt[c]	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
SVR-frekvenser för valda subgrupper				
Genotyp				
Genotyp 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyp 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
Cirros[d]				
Nej	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Ja	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. En patient exkluderades från behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 12 veckor och en patient exkluderades från behandlingsarmen som fick LDV/SOF+RBV i 24 veckor eftersom båda patienterna hade infektion med CHC av genotyp 4.
b. Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.
c. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).
d. Patienter som saknade cirrosstatus uteslöts från denna subgruppsanalys.

Tidigare behandlade vuxna med eller utan cirros – ION-2 (studie 0109) - genotyp 1
ION-2 var en randomiserad, öppen studie som utvärderade 12 och 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin (randomiserade 1:1:1:1) hos patienter med HCV-infektion av genotyp 1 med eller utan cirros med svikt på tidigare behandling med en interferonbaserad regim, inklusive regimer innehållande en HCV-proteashämmare. Randomiseringen stratifierades efter förekomst eller frånvaro av cirros, HCV-genotyp (1a *kontra* 1b) och svar på tidigare HCV-behandling (recidiv/genombrott *kontra* uteblivet svar).

Tabell 11: Demografi och karakteristika vid baseline för studien ION-2

Patientgruppering	**LDV/SOF 12 veckor (n = 109)**	**LDV/SOF+ RBV 12 veckor (n = 111)**	**LDV/SOF 24 veckor (n = 109)**	**LDV/SOF+ RBV 24 veckor (n = 111)**	**TOTALT (n = 440)**
Ålder (år): median (intervall)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Manligt kön	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Kaukasier	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
Tidigare HCV-behandling					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207)[a]
HCV-proteas-hämmare + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231)[a]
IL28CC-genotyp	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
FibroTest-bestämd Metavir-poäng[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)
Ej tolkningsbart	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. En patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 24 veckor och en patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF+RBV i 24 veckor hade svikt på tidigare behandling med en regim baserad på icke-pegylerat interferon.
b. Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 12: Svarsfrekvenser i studien ION-2

	LDV/SOF 12 veckor (n = 109)	**LDV/SOF+RBV 12 veckor (n = 111)**	**LDV/SOF 24 veckor (n = 109)**	**LDV/SOF+RBV 24 veckor (n = 111)**
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
Resultat för patienter utan SVR				
Virologisk svikt under behandling	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Recidiv[a]	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Övrigt[b]	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
SVR-frekvenser för valda subgrupper				
Genotyp				
Genotyp 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyp 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
Cirros				
Nej	95 % (83/87)	100 % (88/88)[c]	99 % (85/86)[c]	99 % (88/89)
Ja[d]	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
Tidigare HCV-behandling				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-proteashämmare + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a. Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.
b. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).
c. Patienter som saknade cirrosstatus uteslöts från denna subgruppsanalys.
d. Metavir-poäng = 4 eller Ishak-poäng ≥ 5 genom leverbiposi, eller FibroTest-poäng > 0,75 och (APRI) > 2.

Tabell 13 visar recidivfrekvensen för 12 veckors regimerna (med eller utan ribavirin) för valda subgrupper (se även ovanstående avsnitt "Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baseline på behandlingsresultat"). Hos icke-cirrotiska patienter förekom recidiv endast i närvaro av NS5A-RAV vid baseline, och under behandling med ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin. Hos cirrotiska patienter förekom recidiv med båda regimerna, och i frånvaro och närvaro av NS5A-RAV vid baseline.

Tabell 13: Recidivfrekvens för valda subgrupper i studien ION-2

	LDV/SOF 12 veckor (n = 109)	**LDV/SOF+RBV 12 veckor (n = 111)**	**LDV/SOF 24 veckor (n = 109)**	**LDV/SOF+RBV 24 veckor (n = 111)**
Antal med svar vid slutet av behandlingen	108	111	109	110
Cirros				
Nej	5 % (4/86)[a]	0 % (0/88)[b]	0 % (0/86)[b]	0 % (0/88)
Ja	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
Förekomst av resistensassocierade NS5A-substitutioner vid baseline[c]				
Nej	3 % (3/91)[d]	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95)[f]
Ja	24 % (4/17)[e]	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Dessa 4 icke-cirrotiska patienter med recidiv hade alla resistensassocierade NS5A-polymorfismer vid baseline.
b. Patienter som saknade cirrosstatus uteslöts från denna subgruppsanalys.
c. Analysen (genom djupsekvensering) inkluderade NS5A-resistensassocierade polymorfismer som gav 2,5-faldig förändring av EC_{50} (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T och Y93C/F/H/N/S för HCV-infektion av genotyp 1a och L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K och Y93C/H/N/S för HCV-infektion av genotyp 1b).
d. 3/3 av dessa patienter hade cirros.
e. 0/4 av dessa patienter hade cirros.
f. En patient som uppnådde en virusbelastning < LLOQ vid slutet av behandlingen saknade NS5A-data vid baseline och uteslöts från analysen.

Tidigare behandlade vuxna med cirros – SIRIUS – genotyp 1

I SIRIUS ingick patienter med kompenserad cirros med initial behandlingssvikt av pegylerat interferon (PEG-IFN) + ribavirin och därefter en misslyckad behandlingsregim bestående av pegylerat interferon + ribavirin + en NS3/4A-proteashämmare. Cirros bekräftades med biopsi, Fibroscan, (> 12,5 kPa) eller FibroTest > 0,75 och ett AST:*platelet ratio index* (APRI) på > 2.

Studien (dubbelblind och placebokontrollerad) utvärderade 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir (med ribavirinplacebo) *kontra* 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin. Patienter i den senare behandlingsarmen fick placebo (för ledipasvir/sofosbuvir och ribavirin) under de första 12 veckorna följt av aktiv blindad behandling under de efterföljande 12 veckorna. Patienter stratifierades efter HCV-genotyp (1a *kontra* 1b) och tidigare behandlingssvar (huruvida HCV-RNA <LLOQ hade uppnåtts).

Demografi och karakteristika vid baseline var balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Medianålder var 56 år (intervall 23 till 77); 74 % av patienterna var män; 97 % var vita; 63 % hade en HCV-infektion av genotyp 1a; 94 % hade icke-CC IL28B-alleler (CT eller TT).

Av de 155 patienter som rekryterades avbröt 1 patient behandlingen medan denna stod på placebo. Av de återstående 154 patienterna uppnådde totalt 149 SVR12 i bägge behandlingsgrupperna. 96 % (74/77) av patienterna i gruppen ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 veckor och 97 % (75/77) av patienterna i gruppen ledipasvir/sofosbuvir i 24 veckor. Alla 5 patienterna som inte uppnådde SVR12 fick recidiv efter svar vid slutet av behandlingen (se avsnittet ”Resistens” – ”I kliniska studier” ovan).

Tidigare behandlade vuxna som haft svikt på sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN
Effekten av ledipasvir/sofosbuvir hos patienter som tidigare haft svikt på behandling med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN stöds av två kliniska studier. I studien 1118 behandlades 44 patienter med infektion av genotyp 1, inklusive 12 cirrotiska patienter, som tidigare haft svikt behandling med på sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN eller med sofosbuvir + ribavirin, med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor. SVR var 100 % (44/44). I studien ION-4 rekryterades 13 patienter med samtidig infektion med HCV/hiv-1 med genotyp 1, inklusive1 cirrotisk patient, som hade haft svikt på en regim med sofosbuvir + ribavirin. SVR var 100 % (13/13) efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

Vuxna med samtidig infektion med HCV/hiv - ION-4
ION-4 var en öppen klinisk studie för att utvärdera säkerhet och effekt av12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin, hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter med CHC av genotyp 1 eller 4 och samtidig infektion med hiv–1. Behandlingserfarna patienter hade behandlingssvikt på tidigare behandling med PEG-IFN + ribavirin ± en HCV-proteashämmare eller sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN . Patienter stod på stabil hiv-1 antiretroviral behandling som inkluderade emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat, administrerat med efavirenz, rilpivirin eller raltegravir.

Medianåldern var 52 år (intervall: 26 till 72); 82 % av patienterna var män; 61 % var vita; 34 % var svarta; 75 % hade en HCV-infektion av genotyp 1a; 2 % hade en infektion av genotyp 4; 76 % hade icke-CC IL28B-alleler (CT eller TT) och 20 % hade kompenserad cirros. Femtiofem procent (55 %) av patienterna var behandlingserfarna.

Tabell 14: Svarsfrekvens i ION-4-studien

	LDV/SOF 12 veckor (n = 335)
SVR	96 % (321/335)[a]
Resultat för patienter utan SVR	
Virologisk svikt under behandling	< 1 % (2/335)
Recidiv[b]	3 % (10/333)
Övrigt[c]	< 1 % (2/335)
SVR-frekvenser för valda subgrupper	
Patienter med cirros	94 % (63/67)
Tidigare behandlade patienter med cirros	98 % (46/47)

a. 8 patienter med HCV-infektion av genotyp 4 rekryterades till studien varav 8/8 uppnådde SVR12.
b. Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.
c. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Vuxna med samtidig infektion med HCV/hiv - ERADICATE
ERADICATE var en öppen studie för att utvärdera 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir på 50 patienter med CHC av genotyp 1 och samtidig infektion med hiv. Samtliga patienter var behandlingsnaiva för HCV-behandling och utan cirros, 26 % (13/50) av patienterna var naiva för antiretroviral hiv-behandling och 74 % (37/50) av patienterna fick samtidig antiretroviral hiv-behandling. Vid tidpunkten för interimsanalysen hade 40 patienter nått 12 veckor efter behandling och SVR12 var 98 % (39/40).

Patienter som väntar på eller har genomgått levertransplantation - SOLAR-1
SOLAR-1 är en öppen multicenterstudie som utvärderade 12 och 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin hos patienter med CHC av genotyp 1 eller 4 som har framskriden leversjukdom och/eller har genomgått levertransplantation. Sju patientpopulationer utvärderas (patienter med dekompenserad cirros [CPT B och C] före transplantation; efter transplantation, utan cirros; efter transplantation CPT A; efter transplantation CPT B; efter transplantation CPT C; efter transplantation fibrotiserande kolestatisk hepatit [FCH]). Patienter med ett CPT-klass > 12 exkluderades.

Tabell 15: Svarsfrekvenser (SVR12) i studien SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12 veckor (n = 168)[a]		**LDV/SOF+RBV 24 veckor (n = 163)[a]**	
	SVR	**Recidiv**	**SVR**	**Recidiv**
Före 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)
Efter transplantation				
Metavir-poäng 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. Sex patienter (1 i 12-veckorsgruppen, 5 i 24-veckorsgruppen) med HCV-RNA < LLOQ vid senaste mätning före transplantation, genomgick transplantation före SVR12 och exkluderades från SVR12 och recidivanalyser. Endast patienter som visade SVR12 eller recidiv inkluderades i recidivanalyser.
b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = CPT-klass 5-6 (kompenserad), CPT B = CPT-klass 7-9 (dekompenserad), CPT C = CPT-klass 10-12 (dekompenserad).

Av 169 patienter med dekompenserad cirros (före eller efter transplantation CPT B eller C), utvärderades de patienter som uppnådde SVR12 och för vilka laboratoriedata efter vecka 12 fanns tillgängliga (t.ex. exkluderade patienter som dog, genomgick en transplantation, eller för vilka data saknades för denna tidpunkt) med avseende på förändringar i MELD (*model for end stage liver disease*)- och CPT-klass.

Förändring i MELD 53 % (72/135) och 21 % (28/135) såg en förbättring respektive ingen förändring i MELD från baseline till 4 veckor efter behandling. Av de 35 patienterna vars MELD-värde var ≥ 15 vid baseline hade 63 % (22/35) en MELD på < 15 12 veckor efter behandling. Observerade förbättringar i MELD orsakades i hög grad av förbättringar i totalt bilirubin.

Förändring i CPT-klass: 59 % (79/133) och 34 % (45/133) såg en förbättring respektive ingen förbättring i CPT-klass från baseline till 12 veckor efter behandling. Av de 39 patienter som hade CPT C cirros vid baseline hade 56 % (22/39) CPT B-cirros 12 veckor efter behandling. Av de 99 patienter som hade en CPT B-cirros vid baseline hade 29 % (27/92) CPT A-cirros 12 veckor efter behandling. Observerade förbättringar i CPT-klass orsakades i hög grad av förbättringar i totalt bilirubin och albumin.

Klinisk effekt och säkerhet för genotyp 2, 3, 4, 5 och 6 (se även avsnitt 4.4)
Ledipasvir/sofosbuvir har utvärderats för behandling av infektion med icke-genotyp 1 i små fas 2-studier, som sammanfattas nedan.

I de kliniska studierna inkluderades patienter med eller utan cirros som tidigare var obehandlade eller med tidigare behandlingssvikt med PEG-IFN + ribavirin +/- en HCV-proteashämmare.

Vid infektion med genotyp 2, 4, 5 och 6 bestod behandlingen av ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin, givet i 12 veckor (tabell 16). Vid infektion med genotyp 3 gavs ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin, också i 12 veckor (tabell 17).

Tabell 16: Svarsfrekvenser (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor hos patienter infekterade med HCV av genotyp 2, 4, 5 och 6

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

a. TE: antal tidigare behandlade patienter.
b. Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

Tabell 17: Svarsfrekvenser (SVR12) hos patienter med infektion av genotyp 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 veckor		**LDV/SOF 12 veckor**	
	SVR	**Recidiv[a]**	**SVR**	**Recidiv[a]**
Tidigare obehandlade	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Patienter utan cirros	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Patienter med cirros	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
Tidigare behandlade	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NS	NS
Patienter utan cirros	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NS	NS
Patienter med cirros	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NS	NS

NS: inte studerat.
a. Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ledipasvir/sofosbuvir för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Efter peroral administrering av ledipasvir/sofosbuvir till HCV-infekterade patienter observerades medianvärdet för maximal plasmakoncentration av ledipasvir 4,0 timmar efter dosering. Sofosbuvir absorberades snabbt och medianvärdet för maximala plasmakoncentrationer observerades ~ 1 timme efter dosering. Medianvärdet för maximal plasmakoncentration av GS-331007 observerades 4 timmar efter dosering.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter var det geometriska medelvärdet för AUC_{0-24} vid steady state för ledipasvir (n = 2 113), sofosbuvir (n = 1 542) och GS-331007 (n = 2 113) 7 290, 1 320 respektive 12 000 ng•h/ml. C_{max} vid steady state för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 var 323, 618 respektive 707 ng/ml. AUC_{0-24} och C_{max} för sofosbuvir och GS-331007 var likartade hos friska vuxna frivilliga och patienter med HCV-infektion. I förhållande till friska frivilliga (n = 191) var AUC_{0-24} och C_{max} för ledipasvir 24 % lägre respektive 32 % lägre hos HCV-infekterade patienter. AUC för ledipasvir är dosproportionell över dosintervallet 3 till 100 mg. AUC för sofosbuvir och GS-331007 är i det närmaste dosproportionella över dosintervallet 200 mg till 400 mg.

Effekt av föda
Vid administrering av en engångsdos ledipasvir/sofosbuvir med en måttligt fettrik eller fettrik måltid ökade $AUC_{0\text{-}inf}$ för sofosbuvir ungefär 2-faldigt men C_{max} för sofosbuvir påverkades inte signifikant jämfört med fasteförhållanden. Exponeringen för GS-331007 och ledipasvir förändrades inte av någondera måltiden. Harvoni kan administreras utan hänsyn till föda.
Distribution
Ledipasvir binds till > 99,8 % till humana plasmaproteiner. Efter en engångsdos på 90 mg av [^{14}C]-ledipasvir till friska frivilliga var blod:plasma-kvoten för [^{14}C]-radioaktivitet mellan 0,51 och 0,66.

Sofosbuvir binds till cirka 61-65 % till humana plasmaproteiner och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentrationen över intervallet 1 µg/ml till 20 µg/ml. Proteinbindningen av GS-331007 var minimal i human plasma. Efter en engångsdos på 400 mg av [^{14}C]-sofosbuvir till friska frivilliga var blod:plasma-kvoten för [^{14}C]-radioaktivitet cirka 0,7.

Metabolism
In vitro observerades ingen påvisbar metabolism av ledipasvir av humant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4. Tecken på långsam oxidativ metabolism via en okänd mekanism har observerats. Efter en engångsdos på 90 mg av [^{14}C]-ledipasvir orsakas den systemiska exponeringen nästan uteslutande av modersubstansen (> 98 %). Oförändrat ledipasvir är också den huvudsakliga form som förekommer i feces.

Sofosbuvir metaboliseras i omfattande grad i levern och bildar det farmakologiskt aktiva nukleosidanalogtrifosfatet GS-461203. Den aktiva metaboliten observeras inte. Den metabola aktiveringsvägen omfattar sekventiell hydrolys av karboxylesterdelen katalyserad av humant cathepsin A eller karboxylesteras 1 och fosforamidatklyvning av histidin-triad-nukleotidbindande protein 1 följt av fosforylering via biosyntesvägen för pyrimidinnukleotider. Defosforylering leder till bildandet av nukleosidmetaboliten GS-331007 som inte kan refosfolyseras effektivt och som saknar aktivitet mot HCV *in vitro*. Vad avser ledipasvir/sofosbuvir står GS-331007 för cirka 85 % av den totala systemiska exponeringen.

Eliminering
Efter en peroral engångsdos på 90 mg av [^{14}C]-ledipasvir var den genomsnittliga totala återvinningen av [^{14}C]-radioaktivitet i feces och urin 87 % och merparten av den radioaktiva dosen återvanns från feces (86 %). Oförändrat ledipasvir utsöndrat i feces stod för i genomsnitt 70 % av den administrerade dosen och den oxidativa metaboliten M19 stod för 2,2 % av dosen. Dessa data tyder på att biliär utsöndring av oförändrat ledipasvir är den huvudsakliga elimineringsvägen och att renal utsöndring är en mindre väg (cirka 1 %). Medianvärdet för terminal halveringstid för ledipasvir hos friska frivilliga efter administrering av ledipasvir/sofosbuvir under fasta var 47 timmar.

Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [^{14}C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen större än 92 %, varav cirka 80 % återvanns i urin, 14 % i feces och 2,5 % i utandningsluft. Merparten av den del av sofosbuvirdosen som återvanns i urin förelåg som GS-331007 (78 %) medan 3,5 % återvanns som sofosbuvir. Dessa data visar att renalt clearance är den huvudsakliga elimineringsvägen för GS-331007 och en stor del utsöndras aktivt. Medianvärdet för terminal halveringstid för sofosbuvir och GS-331007 efter administrering av ledipasvir/sofosbuvir var 0,5 respektive 27 timmar.

Varken ledipasvir eller sofosbuvir är substrat för leverupptagstransportörer, organisk katjontransportör (OCT) 1, organisk anjontransportpolypeptid (OATP) 1B1 eller OATP1B3. GS-331007 är inte substrat för renala transportörer, inklusive organisk anjontransportör (OAT) 1 eller OAT3 eller OCT2.

Ledipasvirs/sofosbuvirs potential att påverka andra läkemedel *in vitro*
Vid koncentrationer som uppnås kliniskt är ledipasvir inte en hämmare av hepatiska transportörer inklusive OATP 1B1 eller 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE (*multidrug and toxic compound extrusion transporter*) 1, MRP (*multidrug resistance protein*) 2 eller MRP4. Sofosbuvir och GS-331007 är inte hämmare av läkemedelstransportörerna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 och GS-331007 är inte en hämmare av OAT1, OCT2 och MATE1.

Sofosbuvir och GS-331007 är inte hämmare eller inducerare av CYP- eller uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1-enzymer.

Farmakokinetik hos särskilda populationer
Etnicitet och kön
Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader kopplade till etnicitet har identifierats för ledipasvir, sofosbuvir eller GS-331007. Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader kopplade till kön har identifierats för sofosbuvir eller GS-331007. AUC och C_{max} för ledipasvir var 77 % respektive 58 % högre hos kvinnor än hos män. Sambandet mellan kön och exponering för ledipasvir ansågs emellertid inte kliniskt relevant.

Äldre
Populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att ålder inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för ledipasvir, sofosbuvir eller GS-331007 inom det analyserade åldersintervallet (18 till 80 år). Kliniska studier av ledipasvir/sofosbuvir omfattade 235 patienter (8,6 % av det totala antalet patienter) i åldern 65 år och äldre.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för ledipasvir studerades med en engångsdos på 90 mg av ledipasvir hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min enligt Cockroft-Gault, median [intervall] CrCl 22 [17-29] ml/min). Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader i ledipasvirs farmakokinetik observerades mellan friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa patienter med lätt (eGFR ≥ 50 och < 80 ml/min/1,73 m^2), måttligt (eGFR ≥ 30 och < 50 ml/min/1,73 m^2), gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) och patienter med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg av sofosbuvir. I förhållande till patienter med normal njurfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m^2) var $AUC_{0\text{-}inf}$ för sofosbuvir 61 %, 107 % respektive 171 % högre vid lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, medan $AUC_{0\text{-}inf}$ för GS-331007 var 55 %, 88 % respektive 451 % högre. Hos patienter med ESRD var $AUC_{0\text{-}inf}$ för sofosbuvir, i förhållande till patienter med normal njurfunktion, 28 % högre när sofosbuvir doserades 1 timme före hemodialys jämfört med 60 % högre när sofosbuvir doserades 1 timme efter hemodialys. $AUC_{0\text{-}inf}$ för GS-331007 hos patienter med ESRD när sofosbuvir administrerades 1 timme före respektive 1 timme efter hemodialys var minst 10-faldigt respektive 20-faldigt högre. GS-331007 avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 53 %. Efter en engångsdos på 400 mg av sofosbuvir avlägsnade en 4 timmars hemodialys cirka 18 % av den administrerade sofosbuvirdosen. Säkerhet och effekt för sofosbuvir har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller ESRD.

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken för ledipasvir studerades med en engångsdos på 90 mg av ledipasvir hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass C). Ledipasvirs plasmaexponering (AUC_{inf}) var likartad hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och kontrollpatienter med normal leverfunktion. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att cirros inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för ledipasvir.

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC_{0-24} för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC_{0-24} för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att cirros inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007.

Kroppsvikt
Kroppsvikten hade inte någon signifikant effekt på exponeringen för sofosbuvir enligt en populationsfarmakokinetisk analys. Exponeringen för ledipasvir minskar med ökande kroppsvikt men effekten anses inte vara kliniskt relevant.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 hos pediatriska patienter har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ledipasvir
Inga målorgan för toxicitet identifierades i studier på råtta och hund med ledipasvir vid AUC-exponeringar cirka 7 gånger högre än exponeringen hos människa vid rekommenderad klinisk dos.

Ledipasvir var inte gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, däribland bakteriell mutagenicitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och råttmikrokärnanalyser *in vivo*.

Ledispasvir var inte karcinogent i 6-månadersstudien på transgena rasH2-möss vid exponeringar upp till 26 gånger högre än exponeringen hos människa. En karcinogenicitetsstudie på råtta pågår.

Ledipasvir hade inga ogynnsamma effekter på parning och fertilitet. Hos honråttor var det genomsnittliga antalet corpora lutea och implantationsställen något reducerat vid maternell exponering 6 gånger högre än exponeringen hos människa vid rekommenderad klinisk dos. Vid nivån för ingen observerad effekt var AUC-exponeringen för ledipasvir cirka 7 och 3 gånger högre hos hanar respektive honor än exponeringen hos människa vid rekommenderad klinisk dos.

Inga teratogena effekter observerades i utvecklingstoxicitetsstudier med ledipasvir på råtta och kanin.

I en pre- och postnatal studie på råtta, med en maternell toxisk dos, uppvisade råttavkomma under utveckling genomsnittligt minskad kroppsvikt och kroppsviktsökning vid exponering *in utero* (via maternell dosering) och under laktation (via maternell mjölk) vid en maternell exponering 4 gånger högre än exponeringen hos människa vid rekommenderad klinisk dos. Inga effekter på överlevnad, fysisk och beteendemässig utveckling och reproduktionsförmåga observerades hos avkomman vid maternella exponeringar som var likartade exponeringen hos människa vid rekommenderad klinisk dos.

Vid administrering till lakterande råttor påvisades ledipasvir i plasma hos diande råttor, troligen på grund av utsöndring av ledipasvir via mjölk.

Sofosbuvir
I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råtta och hund orsakade höga doser av 1:1 diastereomisk blandning biverkningar i lever (hund), hjärta (råtta) och magtarmkanalen (hund). Exponering för sofosbuvir hos gnagare kunde inte påvisas, sannolikt på grund av hög esterasaktivitet. Exponering för den främsta metaboliten GS-331007 vid doser som orsakar biverkningar var dock 16 gånger (råtta) respektive 71 gånger (hund) högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir. Inga lever- eller hjärtfynd observerades i studier avseende kronisk toxicitet vid exponeringar 5 gånger (råtta) och 16 gånger (hund) högre än klinisk exponering. Inga lever- eller hjärtfynd observerades i de 2-åriga

karcinogenicitetsstudierna vid exponeringar 17 gånger (mus) och 9 gånger (råtta) högre än klinisk exponering.

Sofosbuvir var inte gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, däribland bakteriell mutagenicitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och musmikrokärnanalyser *in vivo*.

Studier avseende karcinogenicitet i mus och råtta visade inte någon karcinogen potential hos sofosbuvir givet i doser upp till 600 mg/kg/dag i mus och 750 mg/kg/dag i råtta. Exponering för sofosbuvir i GS-331007 i dessa studier var upp till 17 gånger (mus) och 9 gånger (råtta) högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir hade inga effekter på embryofetal livsduglighet eller på fertilitet hos råtta och var icke-teratogent i tillväxtstudier på råtta och kanin. Inga biverkningar på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i råtta rapporterades. I kaninstudier var exponering för sofosbuvir 6 gånger den förväntade kliniska exponeringen. I råttstudierna kunde exponering för sofosbuvir inte fastställas men exponeringsmarginaler var, baserade på den huvudsakliga metaboliten hos människa, cirka 5 gånger högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-härlett material passerade placentan hos dräktiga råttor och ut till mjölken hos lakterande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Kopovidon
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering
Polyvinylalkohol
Titandioxid
Makrogol 3350
Talk
Para-orange aluminiumlack (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Harvoni tabletter tillhandahålls i burkar av högdensitetspolyetylen (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropylen innehållande 28 filmdragerade tabletter med kiselgel som torkmedel och en vaddspiral av polyester.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga: ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter och ytterkartonger innehållande 84 (3 burkar med 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter
ledipasvir/sofosbuvir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg ledipasvir och 400 mg sofosbuvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och para-orange aluminiumlack (E110). Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

28 filmdragerade tabletter.
84 (3 burkar med 28) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/958/001 28 filmdragerade tabletter
EU/1/14/958/002 84 (3 burkar med 28) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Harvoni [endast yttre förpackning]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter
ledipasvir/sofosbuvir

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Harvoni är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Harvoni
3. Hur du tar Harvoni
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Harvoni ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Harvoni är och vad det används för

Harvoni är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna ledipasvir och sofosbuvir i en enda tablett. Det ges för att behandla kronisk (långvarig) infektion med hepatit C-virus hos vuxna som är 18 år eller äldre.

Hepatit C är en infektion i levern orsakad av ett virus. De aktiva substanserna i läkemedlet verkar tillsammans genom att blockera två olika proteiner som viruset behöver för att växa och reproduceras, vilket gör det möjligt att permanent avlägsna infektionen från kroppen.

Harvoni tas ibland med ett annat läkemedel, ribavirin.

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra läkemedlen som du ska ta tillsammans med Harvoni. Om du har några frågor om dina läkemedel, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du tar Harvoni

Ta inte Harvoni
- **Om du är allergisk** mot ledipasvir, sofosbuvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel).

  →Om detta gäller dig, **ska du inte ta Harvoni utan omedelbart berätta det för läkaren.**

- **Om du för närvarande tar något av följande läkemedel:**
  - **rifampicin och rifabutin** (antibiotika som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
  - **johannesört** (*Hypericum perforatum* – växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet)

- **karbamazepin, fenobarbital och fenytoin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
- **rosuvastatin** (ett läkemedel som används för att behandla högt kolesterol).

Varningar och försiktighet
Din läkare vet om du har något av följande tillstånd. Dessa kommer att beaktas innan behandling med Harvoni påbörjas.
- **andra leverbesvär** utöver hepatit C, till exempel
  - **om du väntar på en levertransplantation.**
  - **om du har hepatit B,** eftersom din läkare kan behöva övervaka dig mer noggrant.
- **njurproblem,** eftersom Harvoni inte har testats fullt ut på patienter med svåra njurbesvär.
- **pågående behandling för hiv-infektion,** eftersom din läkare kan behöva övervaka dig mer noggrant.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Harvoni om:
- du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag (läkaren kan komma att överväga alternativa behandlingar om du har tagit detta läkemedel).

Tala omedelbart om för läkaren om du tar något läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:
- andfåddhet
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- svimningsanfall

Blodprover
Läkaren kommer att undersöka ditt blod före, under och efter behandlingen med Harvoni, för att:
- Läkaren ska kunna besluta om du ska ta Harvoni och hur länge.
- Läkaren ska kunna bekräfta att behandlingen har fungerat och att du inte längre bär på hepatit C-virus.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Harvoni hos barn och ungdomar har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Harvoni
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar naturläkemedel och receptfria läkemedel. Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om du ska ta något läkemedel.

Vissa läkemedel ska inte tas tillsammans med Harvoni.

- **Ta inte något annat läkemedel som innehåller sofosbuvir, en av de aktiva substanserna i Harvoni.**

- **Ta inte något av dessa läkemedel med Harvoni:**
  - **rifapentin** (antibiotikum som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
  - **oxkarbazepin** (ett läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
  - **simeprevir** (ett läkemedel som används för att behandla hepatit C-infektion)
  - **tipranavir** (som används för att behandla hiv-infektion).

Om du tar Harvoni tillsammans med något av dessa kanske Harvoni inte fungerar lika bra eller leder till att eventuella biverkningar av läkemedlen förvärras.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av läkemedlen nedan:

- **amiodaron,** används för behandling av oregelbundna hjärtslag
- **tenofovirdisoproxilfumarat** eller något läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat, som används för att behandla hiv-infektion
- **digoxin** som används för att behandla hjärtsjukdomar
- **dabigatran** som används för att tunna ut blodet
- **statiner** som används för att behandla högt kolesterol.

Om du tar Harvoni tillsammans med något av dessa kanske läkemedlen inte verkar på rätt sätt eller eventuella biverkningar förvärras. Läkaren kan behöva ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.

- **Rådfråga läkare eller apotekspersonal** om du tar läkemedel som används för att behandla **magsår, halsbränna eller sura uppstötningar.** Dessa är:
  - antacida (t.ex. aluminium-/magnesiumhydroxid eller kalciumkarbonat). Dessa ska tas minst 4 timmar före eller 4 timmar efter Harvoni.
  - protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol och esomeprazol). Dessa ska tas samtidigt med Harvoni. Ta inte protonpumpshämmare före Harvoni. Din läkare kan ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.
  - H_2-receptorantagonister (t.ex. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Din läkare kan ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.

Dessa läkemedel kan minska mängden ledipasvir i blodet. Om du tar något av dessa läkemedel kommer läkaren antingen ge dig ett annat läkemedel för magsår, halsbränna eller sura uppstötningar, eller rekommendera hur och när du ska ta läkemedlet.

Graviditet och preventivmedel
Effekten av Harvoni under graviditet är okänd. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet måste undvikas om du tar Harvoni tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan orsaka allvarliga fosterskador. Det är därför mycket viktigt att du och din partner vidtar särskilda försiktighetsåtgärder vid sexuellt umgänge om det finns risk för att graviditet ska inträffa.

- Du eller din partner måste använda en effektiv preventivmetod under och viss tid efter behandlingen med Harvoni tillsammans med ribavirin. Det är mycket viktigt att du läser avsnittet ”Graviditet” i bipacksedeln till ribavirin mycket noga. Fråga läkaren om en effektiv preventivmetod som är lämplig för dig.
- Om du eller din partner blir gravid under behandling med Harvoni och ribavirin eller under de närmaste månaderna efter behandlingen, måste du omedelbart kontakta läkare.

Amning
Amma inte under behandling med Harvoni. Det är inte känt om ledipasvir eller sofosbuvir, de två aktiva substanserna i Harvoni, går över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Kör inte bil och använd inte maskiner om du känner dig trött efter att ha tagit ditt läkemedel.

Harvoni innehåller laktos
- **Tala om för läkaren om du är laktosintolerant eller inte tål vissa andra sockerarter**. Harvoni innehåller laktosmonohydrat. Om du är laktosintolerant, eller om du har fått veta att du inte tål vissa andra sockerarter, ska du tala om det för din läkare innan du tar detta läkemedel.

Harvoni innehåller para-orange aluminiumlack (E110)
- **Tala om för läkaren om du är allergisk** mot para-orange aluminiumlack, även kallat ”E110”, innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Harvoni

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos
Rekommenderad dos är **en tablett en gång dagligen**. Din läkare talar om för dig hur många veckor du ska ta Harvoni.

Svälj tabletten hel med eller utan mat. Tugga, krossa eller dela inte tabletten eftersom den har en mycket bitter smak. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du har problem med att svälja tabletter.

Om du tar ett antacidum, ta det minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Harvoni.

Om du tar en protonspumpshämmare, ta den samtidigt med Harvoni. Ta den inte före Harvoni.

Om du kräks efter att du har tagit Harvoni kan det påverka mängden Harvoni i ditt blod. Detta kanske gör att Harvoni inte fungerar lika bra.
- Om du kräks **mindre än 5 timmar efter** att du har tagit Harvoni, ta en ny tablett.
- Om du kräks **mer än 5 timmar efter** att du har tagit Harvoni, behöver du inte ta någon mer tablett förrän du ska ta nästa tablett enligt behandlingsschemat.

Om du har tagit för stor mängd av Harvoni
Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen, ska du omedelbart kontakta läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Ta med dig burken med tabletterna så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Harvoni
Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du missar en dos, räkna ut hur lång tid det var sedan du tog Harvoni senast:
- **Om du märker det mindre än 18 timmar** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Harvoni, måste du ta tabletten så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **Om det har gått 18 timmar eller mer** efter tidpunken då du vanligtvis tar Harvoni, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos (två doser tätt inpå varandra).

Sluta inte att ta Harvoni
Sluta inte att ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det. Det är mycket viktigt att du fullföljer hela behandlingskuren för att ge läkemedlet de bästa förutsättningarna att behandla infektionen med hepatit C-virus.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar. Om du tar Harvoni kan du få en eller flera av nedanstående biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar
(*kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer*)
- huvudvärk
- trötthet

Vanliga biverkningar
(*kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer*)
- utslag

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Harvoni ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **De aktiva substanserna är** ledipasvir och sofosbuvir. Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg ledipasvir och 400 mg sofosbuvir.

- **Övriga innehållsämnen är**
  Tablettkärna:
  Kopovidon, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

  Filmdragering:
  Polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol 3350, talk, para-orange aluminiumlack (E110).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
De filmdragerade tabletterna är orange, diamantformade tabletter, präglade med ”GSI” på den ena sidan och med ”7985” på den andra sidan. Tabletten är 19 mm lång och 10 mm bred.

Varje burk innehåller kiselgel (torkmedel) som måste förvaras i burken för att bidra till att skydda tabletterna. Torkmedlet finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:
- ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter.
- ytterkartonger innehållande 3 burkar med 28 (84) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för sofosbuvir/ledipasvir är CHMP:s slutsatser följande:

Det fanns 32 allvarliga överkänslighetsfall eller händelser kopplade till allvarliga kutana biverkningar. Av dessa kan 8 tillskrivas samtidig medicinering, inklusive ribavirin, där hudutslag och/eller allvarliga kutana reaktioner anges som en känd biverkning. Orsakssambanden var i 16 av fallen otydliga eller begränsade av faktorer som tidigare anamnes, brist på kliniska resultat, negativ återinsättning eller händelseupplösning medan sofosbuvir/ledipasvir fortsattes. I de återstående 8 fallen kunde ett orsakssamband till sofosbuvir/ledipasvir inte uteslutas, men inga typiska hudutslag identifierades och inget av dessa fall ledde till känd långsiktig följdsjukdom eller död.

Det fanns 161 icke-allvarliga överkänslighetsfall eller händelser kopplade till kutana biverkningar. 15 av fallen kan tillskrivas samtidig medicinering, inklusive ribavirin. Orsakssamband var i 135 av fallen otydliga eller begränsade av samma faktorer som beskrivits ovan. I de återstående 11 fallen kunde ett orsakssamband till sofosbuvir/ledipasvir inte uteslutas, men som för de allvarliga fallen kunde inga typiska hudutslag identifieras och inget av fallen ledde till känd långsiktig följdsjukdom eller död.

Vid genomgång av tillgängliga säkerhetsdata fanns inte tillräckliga bevis för att fastställa ett orsakssamband mellan allvarliga kutana händelser och sofosbuvir/ledipasvir. Emellertid ansågs data stödja en eventuell idiosynkratisk koppling mellan sofosbuvir/ledipasvir och hudutslag.

Enligt data som presenterats i den granskade periodiska säkerhetsrapporten, ansåg därför PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller sofosbuvir/ledipasvirvar var motiverade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för sofosbuvir/ledipasvir anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller sofosbuvir/ledipasvir är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.