

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 90 mg ledipasvir og 400 mg sofosbuvir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 156,8 mg lactose (som monohydrat) og 261 mikrogram sunset yellow FCF aluminiumpigment.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Orange, diamantformet, filmovertrukken tablet med dimensionerne 19 mm x 10 mm, præget med "GSI" på den ene side og med "7985" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Harvoni er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For genotypespecifik aktivitet af hepatitis C-virus (HCV), se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Harvoni bør påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med CHC.

Dosering

Den anbefalede dosis af Harvoni er en tablet én gang dagligt sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Tabel 1: Anbefalet behandlingsvarighed for Harvoni og den anbefalede anvendelse af samtidigt administreret ribavirin for visse undergrupper

Patientpopulation*	Behandling og varighed
<i>Patienter med genotype 1-, 4-, 5- eller 6-CHC</i>	
Patienter uden cirrose	Harvoni i 12 uger. - Harvoni i 8 uger kan overvejes hos tidligere ubehandlede genotype 1-inficerede patienter (se pkt. 5.1, ION-3-studiet). - Harvoni + ribavirin i 12 uger eller Harvoni (uden ribavirin) i 24 uger skal overvejes for tidligere behandlede patienter med usikre efterfølgende muligheder for genbehandling (se pkt. 4.4).
Patienter med kompenseret cirrose	Harvoni + ribavirin i 12 uger eller Harvoni (uden ribavirin) i 24 uger. - Harvoni (uden ribavirin) i 12 uger kan overvejes for patienter, der bedømmes til at have en lav risiko for klinisk sygdomsprogression, og som har efterfølgende muligheder for genbehandling (se pkt. 4.4).
Patienter efter levertransplantation uden cirrose eller med kompenseret cirrose	Harvoni + ribavirin i 12 uger (se pkt. 5.1). - Harvoni (uden ribavirin) i 12 uger (hos patienter uden cirrose) eller i 24 uger (hos patienter med cirrose) kan overvejes for patienter, der ikke er egnede til eller er intolerante over for ribavirin.
Patienter med dekompenaseret cirrose, uanset transplantationsstatus	Harvoni + ribavirin i 12 uger (se pkt. 5.1). - Harvoni (uden ribavirin) i 24 uger kan overvejes for patienter, der ikke er egnede til eller er intolerante over for ribavirin.
<i>Patienter med genotype 3-CHC</i>	
Patienter med kompenseret cirrose og/eller tidligere behandlingssvigt	Harvoni + ribavirin i 24 uger (se pkt. 4.4 og 5.1).

* Omfatter patienter med samtidig infektion med humant immundefektvirus (hiv).

Når det anvendes i kombination med ribavirin, henvises også til produktresuméet for ribavirin.

Hos patienter uden dekompenaseret cirrose, hvor det kræves, at ribavirin tilføjes til deres behandlingsregimen (se tabel 1), er den daglige dosis af ribavirin vægtbaseret (<75 kg = 1.000 mg og ≥75 kg = 1.200 mg) og administreres oralt fordelt på 2 doser sammen med mad.

Hos patienter med dekompenaseret cirrose bør ribavirin administreres med en startdosis på 600 mg, der gives fordelt på to daglige doser. Hvis startdosis er veltolereret, kan dosis titreres op til et maksimum på 1.000-1.200 mg dagligt (1.000 mg for patienter, der vejer <75 kg og 1.200 mg for patienter, der vejer ≥75 kg). Hvis startdosis ikke er veltolereret, bør dosis reduceres efter klinisk indikation, baseret på hæmoglobinniveauer.

Dosismodifikation af ribavirin hos patienter, der tager 1.000-1.200 mg dagligt

Hvis Harvoni anvendes i kombination med ribavirin og en patient har en alvorlig bivirkning, som muligvis er relateret til ribavirin, skal dosis af ribavirin modificeres eller seponeres, hvis det er hensigtsmæssigt, indtil bivirkningen svinder eller reduceres i sværhedsgrad. Tabel 2 giver retningslinjer for dosismodifikationer og seponering baseret på patientens hæmoglobinkoncentration og kardielle status.

Tablet 2: Retningslinjer for dosismodifikation af ribavirin ved samtidig administration af Harvoni

Laboratorieværdier	Reducer dosis af ribavirin til 600 mg/dag, hvis:	Seponer ribavirin, hvis:
Hæmoglobin hos patienter uden hjertesygdom	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hæmoglobin hos patienter med tidligere stabil hjertesygdom	≥2 g/dl reduktion i hæmoglobin i løbet af en periode med 4 ugers behandling	<12 g/dl trods 4 uger med en reduceret dosis

Efter ribavirin er blevet tilbageholdt, enten på grund af en laboratorieabnormalitet eller klinisk manifestation, kan der gøres et forsøg på at genstarte ribavirin med 600 mg dagligt, og yderligere øge dosis til 800 mg dagligt. Det anbefales dog ikke, at ribavirin øges til den oprindeligt tildelte dosis (1.000 mg til 1.200 mg dagligt).

Patienterne skal instrueres i at tage en ekstra tablet, hvis de kaster op inden for 5 timer efter dosering. Hvis de kaster op mere end 5 timer efter dosering, er der ikke behov for en yderligere dosis (se pkt. 5.1).

Hvis en dosis glemmes, og det er inden for 18 timer fra det normale tidspunkt, skal patienterne instrueres i at tage tabletten så snart som muligt, og patienterne skal så tage den næste dosis på den sædvanlige tid. Hvis der er gået over 18 timer, skal patienterne instrueres i at vente, og tage den næste dosis til sædvanlig tid. Patienterne skal instrueres i ikke at tage en dobbelt dosis.

Ældre

Ingen dosisjustering er nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering af Harvoni er påkrævet for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Sikkerheden af ledipasvir/sofosbuvir er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD, *end stage renal disease*), der kræver hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering af Harvoni er påkrævet for patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2). Ledipasvir/sofosbuvirs sikkerhed og virkning er klarlagt hos patienter med dekompenseret cirrose (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Harvonis sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Patienterne skal instrueres i at sluge tabletten hel sammen med eller uden mad. Grundet den bitre smag anbefales det, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

Samtidig administration med rosuvastatin (se pkt. 4.5).

Brug sammen med potente P-gp-inducere

Samtidig administration af lægemidler, der er potente P-glykoprotein (P-gp)-inducere i tarmen (rifampicin, rifabutin, perikon [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) vil nedsætte plasmakoncentrationerne af ledipasvir og sofosbuvir signifikant og kan medføre manglende virkning af Harvoni (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Harvoni må ikke administreres sammen med andre lægemidler, der indeholder sofosbuvir.

Genotypespecifik aktivitet

Angående anbefalede regimer med forskellige HCV-genotyper, se pkt. 4.2. Angående genotypespecifik virologisk og klinisk aktivitet, se pkt. 5.1.

De kliniske data, der støtter brug af Harvoni hos patienter inficeret med HCV-genotype 3 er begrænsede (se pkt. 5.1). Den relative virkning af et 12-ugers regimen bestående af ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med et 24-ugers regimen med sofosbuvir + ribavirin er ikke blevet undersøgt. Der rådes til en konservativ 24 ugers behandling hos alle behandlingserfarne genotype 3-patienter samt de behandlingsnaive genotype 3-patienter med cirrose (se pkt. 4.2).

De kliniske data, der støtter brug af Harvoni hos patienter inficeret med HCV-genotype 2 og 6, er begrænsede (se pkt. 5.1).

Svær bradykardi og hjertebløk

Der er iagttaget tilfælde af svær bradykardi og hjertebløk ved anvendelse af Harvoni samtidig med amiodaron med eller uden andre hjertefrekvenssænkende lægemidler. Mekanismen er ikke fastlagt.

Samtidig anvendelse af amiodaron var begrænset gennem den kliniske udvikling af sofosbuvir plus direkte virkende antivirale midler (DAA, *direct-acting antivirals*). Da disse tilfælde er potentielt livstruende, bør amiodaron kun anvendes hos patienter i behandling med Harvoni, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindicerede.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales tæt overvågning af patienterne ved initiering af behandlingen med Harvoni. Patienter med kendt høj risiko for bradyarytmi bør overvåges kontinuerligt i 48 timer i passende kliniske omgivelser.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal der desuden foretages passende overvågning af patienter, som inden for de seneste måneder har fået seponeret amiodaron og skal sættes i behandling med Harvoni.

Alle patienter, som får Harvoni i kombination med amiodaron med eller uden andre hjertefrekvenssænkende lægemidler, skal ligeledes advares om symptomerne på bradykardi og hjertebløk og tilrådes at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de kommer ud for dem.

Behandling af patienter med tidligere eksponering over for HCV direkte virkende antivirale midler

Hos patienter, hvor behandlingen med ledipasvir/sofosbuvir svigter, ses der i de fleste tilfælde en udvælgelse af NS5A-resistensmutationer, der reducerer følsomheden over for ledipasvir betragteligt (se pkt. 5.1). Begrænsede data indikerer, at sådanne NS5A-mutationer ikke reverterer ved langvarig opfølgning. Der er aktuelt ingen data, der støtter virkningen af genbehandling med et efterfølgende regime, som indholder en NS5A-hæmmer hos patienter, hvor ledipasvir/sofosbuvir har svigtet. På samme måde er der aktuelt ingen data, der støtter virkningen af NS3/4A-proteasehæmmere hos patienter, hvor tidligere behandling, der omfattede en NS3/4A-proteasehæmmer, svigtede. Sådanne patienter kan derfor være afhængige af andre lægemiddelklasser med henblik på clearance af HCV-infektion. Som følge heraf skal det overvejes at give længere behandling for patienter med usikre efterfølgende muligheder for genbehandling.

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering af Harvoni er påkrævet for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Sikkerheden af Harvoni er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD), der kræver hæmodialyse. Når Harvoni anvendes i kombination med ribavirin, henvises også til produktresuméet for ribavirin for patienter med kreatininclearance (CrCl) <50 ml/min (se pkt. 5.2).

Patienter med dekomenseret cirrose og/eller patienter, som venter på levertransplantation eller har gennemgået en levertransplantation.

Ledipasvir/sofosbuvirs virkning er ikke blevet undersøgt hos HCV-genotype 5- og 6-inficerede patienter med dekomenseret cirrose, og/eller som venter på levertransplantation eller har gennemgået en levertransplantation. Behandling med Harvoni skal foregå på baggrund af en vurdering af de mulige fordele og risici for den enkelte patient.

Samtidig brug med moderate P-gp-inducere

Lægemidler, der er moderate P-glykoprotein (P-gp)-inducere i tarmen (f.eks. oxcarbazepin), kan nedsætte plasmakoncentrationerne af ledipasvir og sofosbuvir og medføre reduceret terapeutisk virkning af Harvoni. Samtidig administration af sådanne lægemidler og Harvoni anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug med visse hiv-antiretrovirale regimer

Harvoni har vist sig at øge tenofovireksponeringen, især når det bruges sammen med et hiv-regimen, der indeholder tenofovirdisoproxilfumarat og en farmakokinetisk forstærker (ritonavir eller cobicistat). Tenofovirdisoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse af Harvoni og en farmakokinetisk forstærker er ikke klarlagt. De mulige risici og fordele forbundet med administration af Harvoni med fastdosis kombinationstabletter, der indeholder elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller tenofovirdisoproxilfumarat brugt sammen med en boostet hiv proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) bør overvejes, især hos patienter med øget risiko for nyredysfunktion. Patienter, der får Harvoni administreret sammen med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller med tenofovirdisoproxilfumarat og en boostet hiv proteasehæmmer, bør overvåges for tenofovirassocierede bivirkninger. Se produktresuméerne for tenofovirdisoproxilfumarat, emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat for anbefalinger om nyreovervågning.

Samtidig brug med HMG-CoA reductasehæmmere

Administration af Harvoni sammen med HMG-CoA reductasehæmmere (statiner) kan forhøje koncentrationen af statin signifikant, hvilket øger risikoen for myopati og rhabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatitis B-virus)

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler. HBV-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. HBV/HCV co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af HBV og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Pædiatrisk population

Harvoni bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne population.

Hjælpstoffer

Harvoni indeholder azo-farvestoffet sunset yellow FCF aluminiumpigment (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner. Det indeholder også lactose. Derfor bør det ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (*Lapp lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Harvoni indeholder ledipasvir og sofosbuvir kan alle interaktioner, der er blevet identificeret med disse aktive stoffer individuelt, forekomme med Harvoni.

Harvoni's potentiale for at påvirke andre lægemidler

Ledipasvir er en *in vitro*-hæmmer af lægemiddeltransporteren P-gp og brystcancer-resistent protein (BCRP), og kan øge tarmabsorptionen af samtidigt administrerede substrater for disse transportere. *In vitro* data indikerer, at ledipasvir kan være en svag inducer af metaboliserende enzymer, såsom

CYP3A4, CYP2C og UGT1A1. Stoffer, der er substrater for disse enzymer, kan have nedsatte plasmakoncentrationer ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* hæmmer ledipasvir CYP3A4 og UGT1A1 i tarmen. Lægemidler, der har et snævert terapeutisk interval, og som metaboliseres af disse isoenzymer, skal anvendes med forsigtighed og nøje overvåges.

Potentialet for andre lægemidlers påvirkning af Harvoni

Ledipasvir og sofosbuvir er substrater for lægemiddeltransporterne P-gp og BCRP, hvorimod GS-331007 ikke er det.

Lægemidler, der er potente P-gp-inducere (rifampicin, rifabutin, prikbladet perikon, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin), kan nedsætte plasmakoncentrationerne af ledipasvir og sofosbuvir signifikant og føre til en reduceret terapeutisk virkning af ledipasvir/sofosbuvir. Derfor er de kontraindiceret sammen med Harvoni (se pkt. 4.3). Lægemidler, der er moderate P-gp-inducere i tarmen (f.eks. oxcarbazepin), kan nedsætte plasmakoncentrationerne af ledipasvir og sofosbuvir og medføre reduceret terapeutisk virkning af Harvoni. Samtidig administration af sådanne lægemidler og Harvoni anbefales ikke (se pkt. 4.4). Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer P-gp og/eller BCRP, kan øge plasmakoncentrationerne af ledipasvir og sofosbuvir uden at øge plasmakoncentrationen af GS-331007. Harvoni kan administreres samtidigt med P-gp- og/eller BCRP-hæmmere. Der forventes ikke klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner med ledipasvir/sofosbuvir medieret af CYP 450- eller UGT1A1-enzymet.

Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Da leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Harvoni, anbefales tæt monitorering af INR (international normaliseret ratio).

Lægemiddelinteraktioner mellem Harvoni og andre lægemidler

Tabel 3 opstiller en liste over etablerede lægemiddelaktioner og lægemiddelinteraktioner, der kan have klinisk signifikans (hvor 90 % konfidensintervallet [CI] af forholdet af det geometriske mindste kvadraters gennemsnit [GLSM] var inden for "↔", strakte sig over "↑" eller strakte sig under "↓" de ækvivalensgrænser, der var bestemt på forhånd). De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier udført med enten ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir og sofosbuvir som enkeltstoffer, eller de forventede lægemiddelinteraktioner, der kan opstå med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen er ikke udførlig.

Tabel 3: Interaktioner mellem Harvoni og andre lægemidler

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virksomheder på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
SYREREDUCERENDE STOFFER		
		Opløseligheden af ledipasvir nedsættes, når pH øges. Lægemidler, der øger mavens pH-værdi forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir.
<i>Antacida</i>		
f.eks. Aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Øget pH-værdi i maven)	Det anbefales, at administration af antacida og Harvoni finder sted med 4 timers mellemrum.
<i>H₂-receptorantagonister</i>		
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) ^c / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^{c,d} Famotidin doseret sammen 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) (Øget pH-værdi i maven)	H ₂ -receptorantagonister kan administreres sammen med eller adskilt fra Harvoni ved en dosis, der ikke overskrider doser, der er sammenlignelige med famotidin 40 mg to gange dagligt.
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) ^c / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^{c,d} Famotidin doseret 12 timer før 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) (Øget pH-værdi i maven)	
<i>Protonpumpehæmmere</i>		
Omeprazol (20 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) ^c / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^c Omeprazol doseret sammen 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) (Øget pH-værdi i maven)	Doser af protonpumpehæmmere, der er sammenlignelige med omeprazol 20 mg kan administreres sammen med Harvoni. Protonpumpehæmmere må ikke tages før Harvoni.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Interaktion ikke undersøgt.	Anvendes kun, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis dette lægemiddel administreres med Harvoni (se pkt. 4.4 og 4.8).
Digoxin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hæmning af P-gp)	Administration af Harvoni sammen med digoxin kan øge koncentrationen af digoxin. Der rådes til forsigtighed, samt overvågning af terapeutiske koncentrationer af digoxin ved administration sammen med Harvoni.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hæmning af P-gp)	Klinisk overvågning, med overvågning af tegn på blødning og anæmi anbefales, når dabigatranetexilat administreres sammen med Harvoni. En koagulationstest hjælper med at identificere patienter med en øget blødningsrisiko, der skyldes øget eksponering over for dabigatran.
Vitamin K-antagonister	Interaktion ikke undersøgt.	Tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes, at leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Harvoni.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion af P-gp)	Harvoni er kontraindiceret sammen med carbamazepin, phenobarbital og phenytoin, potente P-gp-inducere i tarmen (se pkt. 4.3).
Oxcarbazepin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion af P-gp)	Administration af Harvoni sammen med oxcarbazepin forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir og sofosbuvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Harvoni. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes (se pkt. 4.4).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virknings på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) ^d	<p>Interaktion ikke undersøgt.</p> <p><i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Observeret:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	Harvoni er kontraindiceret sammen med rifampicin, en kraftig P-gp-inducer i tarmen (se pkt. 4.3).
Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^d	<p>Interaktion ikke undersøgt.</p> <p><i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Observeret:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	
Rifabutin Rifapentin	<p>Interaktion ikke undersøgt.</p> <p><i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	<p>Harvoni er kontraindiceret sammen med rifabutin, en kraftig P-gp-inducer i tarmen (se pkt. 4.3).</p> <p>Administration af Harvoni sammen med rifapentin forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir og sofosbuvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Harvoni. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes.</p>

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
HCV-PRÆPARATER		
Simeprevir (150 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (30 mg én gang dagligt)	<p>Simeprevir ↑ C_{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	Koncentrationerne af ledipasvir, sofosbuvir og simeprevir er øget, når simeprevir administreres samtidigt med Harvoni. Samtidig administration bør ikke anvendes.
Simeprevir ^h	<p>Simeprevir ↔ C_{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	
HIV ANTIVIRALE STOFFER: REVERS TRANSKRIPTASEHÆMMERE		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) ^c / sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^{c,d}	<p>Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Ingen dosisjustering af Harvoni eller efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat er nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virknings på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) ^c / sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^{c,d}	<p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Ingen dosisjustering af Harvoni eller emtricitabin/ rilpivirin/ tenofoviridisoproxilfumarat er nødvendig.
Abacavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) ^c / sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^{c,d}	<p>Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Ingen dosisjustering af Harvoni eller abacavir/ lamivudin er nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
HIV ANTIVIRALE STOFFER: HIV PROTEASEHÆMMERE		
Atazanavir boostet med ritonavir (300 mg/ 100 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) ^c / sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^{c,d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Ingen dosisjustering af Harvoni eller atazanavir (ritonavir-boostet) er nødvendig.</p> <p>For kombinationen tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, se nedenfor.</p>
<p>Atazanavir boostet med ritonavir (300 mg/ 100 mg én gang dagligt) + emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt)^c/ sofosbuvir (400 mg én gang dagligt)^{c,d}</p> <p>Doseret samtidigt^f</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Når det gives med tenofoviridisoproxilfumarat, der bruges sammen med atazanavir/ritonavir, øgede Harvoni koncentrationen af tenofovir.</p> <p>Tenofoviridisoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse af Harvoni og en farmakokinetisk forstærker (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed med hyppig nyreovervågning, hvis andre alternativer ikke er tilgængelige (se pkt. 4.4).</p> <p>Atazanavirkoncentrationerne er også forhøjede, med en risiko for en forhøjelse af bilirubinniveauerne/ikterus. Den risiko er endnu højere, hvis ribavirin anvendes som en del af HCV-behandlingen.</p>

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virksomheder på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Darunavir boostet med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) ^d	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Ingen dosisjustering af Harvoni eller darunavir (ritonavir-boostet) er nødvendig.</p> <p>For kombinationen tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, se nedenfor.</p>
Darunavir boostet med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang dagligt)/ sofosbuvir (400 mg én gang dagligt)	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunavir boostet med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang dagligt) + emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt)^c/ sofosbuvir (400 mg én gang dagligt)^{c, d}</p> <p>Doseret samtidigt^f</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Når det gives med darunavir/ritonavir, der bruges sammen med tenofoviridisoproxilfumarat, øgede Harvoni koncentrationen af tenofovir.</p> <p>Tenofoviridisoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse af Harvoni og en farmakokinetisk forstærker (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed med hyppig nyreovervågning, hvis andre alternativer ikke er tilgængelige (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virksomheder på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Lopinavir boostet med ritonavir + emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat	<p>Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Når det gives med lopinavir/ritonavir, der bruges sammen med tenofovir-disoproxilfumarat, forventes Harvoni at øge koncentrationen af tenofovir.</p> <p>Tenofovir-disoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse af Harvoni og en farmakokinetisk forstærker (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed med hyppig nyreovervågning, hvis andre alternativer ikke er tilgængelige (se pkt. 4.4).</p>
Tipranavir boostet med ritonavir	<p>Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	Administration af Harvoni sammen med tipranavir (ritonavir-boostet) forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Harvoni. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes.
HIV ANTIVIRALE STOFFER: INTEGRASEHÆMMERE		
Raltegravir (400 mg to gange dagligt)/ledipasvir (90 mg én gang dagligt) ^d	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Ingen dosisjustering af Harvoni eller raltegravir er nødvendig.
Raltegravir (400 mg to gange dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^d	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) ^c / sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^c	<p>Interaktion ikke undersøgt.</p> <p><i>Forventet:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Observeret:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Når det gives med elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat, forventes Harvoni at øge koncentrationen af tenofovir.</p> <p>Tenofovirdisoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse af Harvoni og en farmakokinetisk forstærker (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed med hyppig nyreovervågning, hvis andre alternativer ikke er tilgængelige (se pkt. 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interaktion ikke undersøgt.</p> <p><i>Forventet:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Ingen dosisjustering er nødvendig.
NATURMEDICIN		
Prikbladet perikon	<p>Interaktion ikke undersøgt.</p> <p><i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	Harvoni er kontraindiceret sammen med prikbladet perikon, en kraftig P-gp-inducer i tarmen (se pkt. 4.3).
HMG-CoA REDUCTASEHÆMMERE		
Rosuvastatin ^g	<p>↑ Rosuvastatin</p> <p>(Hæmning af lægemiddeltransporterne OATP og BCRP)</p>	Administration af Harvoni sammen med rosuvastatin kan forhøje koncentrationen af rosuvastatin signifikant (AUC mange gange større), hvilket er forbundet med en øget risiko for myopati, herunder rhabdomyolyse. Administration af Harvoni sammen med rosuvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Pravastatin ^g Pitavastatin	<p>↑ Pravastatin</p>	Administration af Harvoni sammen med pravastatin kan forhøje koncentrationen af pravastatin signifikant, hvilket er forbundet med en øget risiko for myopati. Klinisk og biokemisk kontrol anbefales til disse patienter, og en dosisjustering kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Andre statiner	<i>Forventet:</i> ↑ Statiner	Interaktioner med andre HMG-CoA reductasehæmmere kan ikke udelukkes. Ved administration sammen med Harvoni skal en reduceret dosis af statiner overvejes, og der skal udføres en nøje overvågning for statinbivirkninger (se pkt. 4.4).
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosisjustering af Harvoni eller methadon er nødvendig.
Methadon (Methadon vedligeholdelsesbehandling [30 til 130 mg/dagligt])/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^d	R-methadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-methadon ↔ 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)	
IMMUNOSUPPRIMERENDE MIDLER		
Ciclosporin ^g	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Ingen dosisjustering af Harvoni eller ciclosporin er nødvendig.
Ciclosporin (600 mg enkeltdosis)/sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^h	Ciclosporin ↔ 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)	
Tacrolimus	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosisjustering af Harvoni eller tacrolimus er nødvendig.
Tacrolimus (5 mg enkeltdosis)/sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virksomheder på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
ORALE ANTIKONTRACEPTIVA		
Norgestimat/ ethinylestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) ^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) Ethinylestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Ingen dosisjustering af orale antikontraceptiva er nødvendig.
Norgestimat/ ethinylestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^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) Ethinylestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Det gennemsnitlige forhold (90 % CI) af farmakokinetiske parametre for lægemidler, der administreres sammen med et studielægemiddel alene eller i kombination med begge studielægemidler. Ingen virkning = 1,00.

b. Alle interaktionsstudier blev udført hos raske frivillige.

c. Administreret som Harvoni.

d. Interval på 70-143 %, hvor der ikke opstår farmakokinetisk interaktion.

e. Disse er lægemidler inden for klassen, hvor lignende interaktioner kunne forventes.

f. Adskilt administration (med 12 timers mellemrum) af atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat og Harvoni gav lignende resultater.

g. Studiet blev udført, mens der var to andre direkte virkende antivirale midler til stede.

h. Bioækvivalens/ækvivalensgrænse 80-125 %.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Når Harvoni anvendes i kombination med ribavirin, skal der udvises ekstrem forsigtighed, så graviditet undgås hos kvindelige patienter og hos mandlige patienters kvindelige partnere. Der er blevet vist signifikante teratogene og/eller embryocidale virkninger hos alle dyrearter, der blev eksponeret for ribavirin. Kvinder i den fertile alder eller deres mandlige partnere skal anvende en sikker kontraceptionsmetode i løbet af behandlingen og i en tidsperiode efter behandlingen, som anbefalet i produktresuméet for ribavirin. Se produktresuméet for ribavirin for yderligere information.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gennemførte graviditeter) fra anvendelse af ledipasvir, sofosbuvir eller Harvoni til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer ingen direkte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er ikke blevet observeret nogen signifikante virkninger med ledipasvir eller sofosbuvir på fosterudviklingen hos rotter og kaniner. Det har imidlertid ikke været muligt helt at estimere

eksponeringsmarginer, som blev opnået for sofosbuvir hos rotter i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Harvoni undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om ledipasvir eller sofosbuvir og dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at ledipasvir og metabolitter fra sofosbuvir udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Derfor må Harvoni ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker om Harvonis indvirkning på fertiliteten. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af ledipasvir eller sofosbuvir på fertiliteten.

Hvis ribavirin administreres samtidig med Harvoni, træder kontraindikationerne vedrørende anvendelse af ribavirin under graviditeten og amningen i kraft (se også produktresuméet for ribavirin).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Harvoni (administreret alene eller i kombination med ribavirin) påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør imidlertid informeres om, at træthed var mere almindeligt hos patienter i behandling med ledipasvir/sofosbuvir, sammenlignet med placebo.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Sikkerhedsvurderingen af ledipasvir/sofosbuvir er baseret på samlede data fra 3 kliniske fase 3-studier (ION-3, ION-1 og ION-2), der inkluderede 215, 539 og 326 patienter, som fik ledipasvir/sofosbuvir i hhv. 8, 12 og 24 uger, og 216, 328 og 328 patienter, som fik kombinationsbehandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i hhv. 8, 12 og 24 uger. Disse studier inkluderede ikke nogen kontrolgrupper, der ikke fik ledipasvir/sofosbuvir. Yderligere data omfatter en dobbeltblindet sammenligning af sikkerheden af ledipasvir/sofosbuvir (12 uger) og placebo hos 155 patienter med cirrose (se pkt. 5.1).

Andelen af patienter, som seponerede behandlingen permanent på grund af uønskede hændelser, var 0 %, <1 % og 1 % for patienter, som fik ledipasvir/sofosbuvir i hhv. 8, 12 og 24 uger, og <1 %, 0 % og 2 % for patienter, som fik kombinationsbehandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i hhv. 8, 12 og 24 uger.

I kliniske studier var træthed og hovedpine mere almindelige hos patienter i behandling med ledipasvir/sofosbuvir, sammenlignet med placebo. Når ledipasvir/sofosbuvir blev undersøgt med ribavirin, var de hyppigste bivirkninger mod kombinationsbehandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for ribavirin, uden at øge hyppigheden eller sværhedsgraden af de forventede bivirkninger.

De følgende bivirkninger er identificeret med Harvoni (tabel 4). Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjældent ($< 1/10.000$).

Tabel 4: Bivirkninger identificeret med Harvoni

Hyppighed	Bivirkning
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig	Hovedpine
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig	Udslæt
<i>Almene symptomer:</i>	
Meget almindelig	Træthed

Patienter med dekomenseret cirrose og/eller som venter på levertransplantation eller efter levertransplantation

Sikkerhedsprofilen for ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin i 12 eller 24 uger hos patienter med dekomenseret leversygdom og/eller patienter efter levertransplantation blev vurderet i et åbent studie (SOLAR-1). Der blev ikke detekteret nogen nye bivirkninger blandt patienter med dekomenseret cirrose og/eller patienter efter levertransplantation, som fik ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin. Selvom bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger, opstod hyppigere i dette studie sammenlignet med studier, der ekskluderede dekomenserede patienter og/eller patienter efter levertransplantation, var de observerede bivirkninger de forventede kliniske følgevirkninger fra fremskreden leversygdom og/eller transplantation eller i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for ribavirin (se pkt. 5.1 for detaljer om dette studie).

Reduktion i hæmoglobin til <10 g/dl og <8,5 g/dl i løbet af behandlingen blev oplevet hos hhv. 39 % og 13 % af patienterne i behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin. Ribavirin blev seponeret hos 19 % af patienterne.

10 % af de levertransplantaterede patienter fik modificeret deres immunsupprimerende lægemidler.

Pædiatrisk population

Harvonis sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjertearytmier

Der er iagttaget tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af Harvoni samtidig med amiodaron og/eller andre hjertefrekvenssænkende lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Den højeste dokumenterede dosis af ledipasvir og sofosbuvir var hhv. 120 mg to gange dagligt i 10 dage, og en enkeltdosis på 1.200 mg. I disse studier med raske frivillige blev der ikke dokumenteret nogen uønskede virkninger ved disse dosisniveauer, og bivirkningerne var sammenlignelige med hensyn til hyppighed og sværhedsgrad med dem, der blev rapporteret i placebogrupperne. Virkningen af højere doser er ikke kendt.

Der findes ingen specifik antidot for en overdosis af Harvoni. Hvis der forekommer en overdosering, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet. Behandling af en overdosis med Harvoni består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Det er ikke sandsynligt, at hæmodialyse fører til, at ledipasvir fjernes i signifikant grad, da ledipasvir i høj grad er bundet til plasmaprotein. Hæmodialyse er effektivt til at fjerne den dominerende cirkulerende metabolit fra sofosbuvir, GS-331007, med et ekstraktionsforhold på 53 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AX65

Virkningsmekanisme

Ledipasvir er en HCV-hæmmer, der er målrettet mod HCV NS5A-protein, som er essentiel for både rna-replikation og samlingen af HCV-virioner. Biokemisk bekræftelse af, at ledipasvir hæmmer NS5A er aktuelt ikke muligt, da NS5A ikke har en enzymatisk funktion. *In vitro* resistensudvælgelse og krydsresistensstudier indikerer, at ledipasvirs virkningsmåde er målrettet mod ledipasvir.

Sofosbuvir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV NS5B rna-afhængig rna-polymerase, som er essentiel for viral replikation. Sofosbuvir er et nukleotid prodrug, der gennemgår intracellulær metabolisme og danner farmakologisk aktivt uridin-analog triphosphat (GS-461203), som kan indbygges i HCV-rna af NS5B-polymerasen og virke som en kædeterminator. GS-461203 (den aktive metabolit af sofosbuvir) er hverken en hæmmer af humane dna- og rna-polymeraser, eller en hæmmer af mitokondriel rna-polymerase.

Antiviral aktivitet

EC₅₀-værdier af ledipasvir og sofosbuvir mod fuld længde eller kimære replikoner, der koder NS5A- og NS5B-sekvenser fra kliniske isolater er beskrevet i tabel 5. Tilstedeværelsen af 40 % humant serum havde ingen virkning på sofosbuvirs anti-HCV-aktivitet, men reducerede anti-HCV-aktiviteten af ledipasvir 12 gange mod genotype 1a HCV-replikoner.

Tabel 5: Aktiviteten af ledipasvir og sofosbuvir mod kimere replikoner

Replikoner-genotype	Ledipasvir-aktivitet (EC ₅₀ , nM)		Sofosbuvir-aktivitet (EC ₅₀ , nM)	
	Stabile replikoner	NS5A transitoriske replikoner Median (interval) ^a	Stabile replikoner	NS5B transitoriske replikoner Median (interval) ^a
Genotype 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotype 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotype 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotype 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotype 4a	0,39	-	40	-
Genotype 4d	0,60	-	-	-
Genotype 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotype 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotype 6e	264 ^b	-	-	-

a. Transitoriske replikoner, der bærer NS5A eller NS5B fra patientisolater.

b. Kimere replikoner, der bærer NS5A-gener fra genotype 2b, 5a, 6a og 6e blev anvendt til at teste ledipasvir, mens de kimere replikoner, der bærer NS5B-gener fra genotype 2b, 5a eller 6a blev anvendt til at teste sofosbuvir.

Resistens

I cellekultur

HCV-replikoner med nedsat følsomhed over for ledipasvir er blevet udvalgt i cellekultur for genotype 1a og 1b. Nedsat følsomhed over for ledipasvir var forbundet med den primære NS5A-substitution Y93H i både genotype 1a og 1b. Desuden blev en Q30E-substitution udviklet i genotype 1a-replikoner. *Site-directed* mutagenese af NS5A-RAVs (*resistance-associated variants*) viste, at substitutioner, der giver en >100 og ≤1.000 gange større ændring i ledipasvir-følsomhed er Q30H/R, L31I/M/V, P32L og Y93T i genotype 1a og P58D og Y93S i genotype 1b, og substitutioner, der giver en >1.000 gange større ændring er M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S i genotype 1a og A92K og Y93H i genotype 1b.

HCV-replikoner med nedsat følsomhed over for sofosbuvir er blevet udvalgt i cellekultur for flere genotyper, herunder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Nedsat følsomhed over for sofosbuvir var forbundet

med den primære NS5B-substitution S282T i alle de undersøgte replikon-genotyper. *Site-directed* mutagenese af S282T-substitutionen i replikoner fra 8 genotyper tildelte 2 til 18 gange nedsat følsomhed over for sofosbuvir, og reducerede den virale replikationskapacitet med 89 % til 99 %, sammenlignet med den tilhørende vildtype.

I kliniske studier – genotype 1

I en samlet analyse af patienter, som fik ledipasvir/sofosbuvir i fase 3-studier (ION-3, ION-1 og ION-2), kvalificerede 37 patienter (29 med genotype 1a og 8 med genotype 1b) sig til resistensanalyse på grund af virologisk svigt eller tidlig seponering af studielægemidlet, samt at de havde HCV-rna >1.000 IE/ml. NS5A og NS5B dybe sekvensdata efter *baseline* (analyse *Cut-off* på 1 %) var tilgængelige for hhv. 37/37 og 36/37 patienter.

NS5A-varianter, der forårsager resistens (*resistance-associated variants*, RAVs) blev observeret i isolater efter *baseline* fra 29/37 patienter (22/29 genotype 1a og 7/8 genotype 1b), der ikke opnåede vedvarende virologisk respons (sustained virologic response, SVR). Ud af de 29 genotype 1a-patienter, som kvalificerede for resistenstestning havde 22/29 (76 %) patienter en eller flere NS5A-RAVs ved positionerne K24, M28, Q30, L31, S38 og Y93 ved tidspunktet for svigt, mens de resterende 7/29 patienter ikke havde NS5A-RAVs, der kunne detekteres ved tidspunktet for svigt. De mest almindelige varianter var Q30R, Y93H og L31M. Ud af de 8 genotype 1b-patienter, som kvalificerede for resistenstestning havde 7/8 (88 %) en eller flere NS5A-RAVs ved positionerne L31 og Y93 ved tidspunktet for svigt, mens 1/8 patienter ikke havde NS5A-RAVs, ved tidspunktet for svigt. Den mest almindelige variant var Y93H. Blandt de 8 patienter, som ikke havde NS5A-RAVs ved tidspunktet for svigt, fik 7 patienter 8 ugers behandling (n = 3 med ledipasvir/sofosbuvir, n = 4 med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) og 1 patient fik ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger. I fænotype-analyser viste isolater efter *baseline* fra patienter, som havde NS5A-RAVs ved tidspunktet for svigt, 20- til mindst 243 gange (den højest testede dosis) nedsat følsomhed over for ledipasvir. *Site-directed* mutagenese af Y93H-substitutionen i både genotype 1a og 1b samt Q30R- og L31M-substitutionen i genotype 1a tildelte høje niveauer af nedsat følsomhed over for ledipasvir (interval på 544 til 1.677 gange større ændring i EC₅₀).

Substitutionen S282T i NS5B, som er forbundet med resistens over for sofosbuvir, blev ikke detekteret i noget isolat fra virologisk svigt fra fase 3-studier. NS5B S282T-substitutionen i kombination med NS5A-substitutionerne L31M, Y93H og Q30L blev imidlertid detekteret hos en patient ved tidspunktet for svigt efter 8 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir fra et fase 2-studie (LONESTAR). Denne patient blev derefter igen behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 24 uger, og opnåede SVR efter genbehandling.

I SIRIUS-studiet (se "Klinisk virkning og sikkerhed" nedenfor) recidiverede 5 patienter med genotype 1-infektion efter behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med eller uden ribavirin. NS5A-RAVs blev set ved recidiv hos 5/5 patienter (for genotype 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] og Q30R [n = 1]; for genotype 1b: Y93H [n = 3]).

I SOLAR-1-studiet (se "Klinisk virkning og sikkerhed" nedenfor) recidiverede 13 patienter med genotype 1-infektion efter behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin. NS5A-RAVs blev set på tidspunktet for recidiv hos 11/13 patienter (for genotype 1a: Q30R alene [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; for genotype 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

I kliniske studier – genotype 2, 3, 4, 5 og 6

NS5A-RAVs: Ingen genotype 2-inficerede patienter oplevede recidiv i det kliniske studie, og derfor foreligger der ingen data vedrørende NS5A-RAVs på tidspunktet for svigt.

Hos genotype 3-inficerede patienter, der oplevede virologisk svigt, blev udvikling af NS5A-RAVs (herunder forøgelse af RAVs, som var til stede ved *baseline*) typisk ikke detekteret på tidspunktet for svigt (n = 17).

Hos genotype 4-, 5- og 6-inficerede patienter er kun et lille antal blevet evalueret (i alt 5 patienter med svigt). NS5A-substitutionen Y93C opstod i HCV hos 1 patient (genotype 4), mens NS5A-RAVs, som var til stede ved *baseline*, blev observeret på tidspunktet for svigt hos samtlige patienter.

NS5B RAVs: NS5B-substitutionen S282T opstod i HCV hos 1/17 genotype 3-svigt, og i HCV hos henh. 1/3, 1/1 og 1/1 genotype 4-, 5- og 6-svigt.

Virkning af *baseline* HCV-resistensassocierede varianter på behandlingsresultatet

Genotype 1

Der blev udført analyser for at udforske forbindelsen mellem eksisterende *baseline*-NS5A-RAVs og behandlingsresultatet. I den samlede analyse af fase 3-studier, havde 16 % af patienterne *baseline*-NS5A-RAVs identificeret ved populationssekventering eller dyb sekventering uanset undertype. NS5A-RAVs ved *baseline* var overrepræsenteret hos patienter, der oplevede recidiv i fase III-studierne (se "Klinisk virkning og sikkerhed").

Efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir (uden ribavirin) hos behandlingserfarne patienter (arm 1 af ION-2-studiet) opnåede 4/4 patienter SVR med *baseline*-NS5A-RAVs, der gav ≤ 100 gange mindre ændring af ledipasvir. For den samme behandlingsarm opstod der recidiv hos 4/13 (31 %) patienter med *baseline*-NS5A-RAVs, der gav > 100 gange større ændring, sammenlignet med 3/95 (3 %) hos patienter uden nogen *baseline* RAVs eller RAVs, der gav ≤ 100 gange mindre ændring.

Efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin hos behandlingserfarne patienter med kompenseret cirrose (SIRIUS, n = 77) opnåede 8/8 patienter med NS5A-RAVs ved *baseline*, der gav > 100 gange nedsat følsomhed for ledipasvir, SVR12.

Gruppen af NS5A-RAVs, der gav > 100 gange skift og som blev observeret hos patienterne, omfattede de følgende substitutioner i genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) eller i genotype 1b (Y93H). Andelen af sådanne NS5A-RAVs ved *baseline*, der blev observeret ved dyb sekventering, varierede fra meget lav (analyse *Cut-off* = 1 %) til høj (hovedparten af plasmapopulationen).

Substitutionen S282T, som er forbundet med resistens over for sofosbuvir, blev ikke detekteret i *baseline*-NS5B-sekvensen hos nogen af patienterne i fase 3-studier ved populationssekventering eller dyb sekventering. SVR blev opnået hos alle 24 patienter (n = 20 med L159F+C316N, n = 1 med L159F og n = 3 med N142T), som havde varianter ved *baseline* forbundet med resistens over for NS5B nukleosidhæmmere.

Efter behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin i 12 uger hos levertransplanterede patienter med kompenseret leversygdom (SOLAR-1) var der ikke nogen (n = 8) af patienterne med NS5A-RAVs ved *baseline*, der gav > 100 gange nedsat følsomhed for ledipasvir, som recidiverede. Efter behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin i 12 uger hos patienter med dekompenaseret sygdom (uanset levertransplantationsstatus) var der 3/7 patienter med NS5A-RAV ved *baseline*, der gav > 100 gange nedsat følsomhed for ledipasvir, som recidiverede, sammenlignet med 4/68 af patienterne uden *baseline*-RAVs eller -RAVs, der gav ≤ 100 gange nedsat følsomhed for ledipasvir.

Genotype 2, 3, 4, 5 og 6

Som følge af studierne begrænsede omfang er indvirkningen af *baseline*-NS5A-RAVs på behandlingsresultaterne hos patienter med genotype 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-CHC ikke blevet evalueret fuldt ud. Der blev ikke observeret udtalte forskelle mellem resultaterne afhængigt af, om *baseline*-NS5A-RAVs var til stede eller ikke til stede.

Krydsresistens

Ledipasvir var fuldt aktiv over for substitutionen S282T i NS5B, som er forbundet med resistens over for sofosbuvir, mens alle substitutioner forbundet med resistens over for ledipasvir i NS5A var helt følsomme over for sofosbuvir. Både sofosbuvir og ledipasvir var helt aktive mod substitutioner, der var forbundet med resistens over for andre direkte virkende antivirale midler med forskellige

virkningsmekanismer, såsom NS5B non-nukleosidhæmmere og NS3 proteasehæmmere. NS5A-substitutioner, der giver resistens over for ledipasvir, kan reducere den antivirale aktivitet af andre NS5A-hæmmere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Harvonis (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) virkning blev evalueret i tre åbne fase 3-studier med data tilgængelige hos i alt 1.950 patienter med CHC forårsaget af infektion med HCV af genotype 1. De tre fase 3-studier omfattede et studie udført hos behandlingsnaive patienter uden cirrose (ION-3), et studie med behandlingsnaive patienter med og uden cirrose (ION-1) og et studie med patienter med og uden cirrose, hvor tidligere behandling med et interferon-baseret regime har svigtet, herunder regimer, der indeholder en HCV-proteasehæmmer (ION-2). Patienterne i disse studier havde kompenseret leversygdom. Alle tre fase 3-studier evaluerede virkningen af ledipasvir/sofosbuvir med eller uden ribavirin.

Behandlingsvarigheden var fikseret i hvert studie. Serum HCV-rna-værdier blev i de kliniske studier målt ved hjælp af COBAS TaqMan HCV-test (version 2.0) til brug med 'High Pure System'. Analysen havde et nedre kvantificeringsniveau (*lower limit of quantification*, LLOQ) på 25 IE/ml. SVR var det primære endepunkt til bestemmelse af helbredelsesraten for HCV, og det blev defineret som HCV-rna under LLOQ 12 uger efter behandlingsophør.

Behandlingsnaive voksne uden cirrose – ION-3 (studie 0108) – genotype 1

ION-3 evaluerede 8 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller uden ribavirin, og 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos behandlingsnaive patienter uden cirrose med CHC forårsaget af infektion med HCV af genotype 1 CHC. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af de tre behandlingsgrupper, og stratificeret efter HCV-genotype (1a *versus* 1b).

Tabel 6: Demografi og baselinekarakteristika i studie ION-3

Patientdisposition	LDV/SOF 8 uger (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 uger (n = 216)	LDV/SOF 12 uger (n = 216)	I ALT (n = 647)
Alder (år): median (interval)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Køn: Mand	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Race: Sort/ amerikaner af afrikansk herkomst	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Hvid	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotype 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC-genotype	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>FibroTest-bestemt Metavir-score^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Kan ikke fortolkes	<1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	<1 % (4)

a. En patient i behandlingsarmen med 8 ugers LDV/SOF havde ikke en bekræftet genotype 1-undertype.

b. Ikke manglende FibroTest-resultater blev kortlagt til Metavir-scores i henhold til: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabel 7: Responsrater i ION-3-studiet

	LDV/SOV 8 uger (n = 215)	LDV/SOF +RBV 8 uger (n = 216)	LDV/SOF 12 uger (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>			
Virologisk svigt under behandling	0/215	0/216	0/216
Recidiv ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Andet ^b	<1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotype</i>			
Genotype 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotype 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. *lost to follow-up*).

Den 8 ugers behandling af ledipasvir/sofosbuvir uden ribavirin var non-inferiør til den 8-ugers behandling af ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin (behandlingsforskel 0,9 %, 95 % konfidensinterval: -3,9 % til 5,7 %) og den 12-ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir (behandlingsforskel -2,3 %, 97,5 % konfidensinterval: -7,2 % til 3,6 %). Blandt patienterne med *baseline* HCV-rna <6 millioner IE/ml var SVR 97 % (119/123) med 8-ugers behandling af ledipasvir/sofosbuvir, og 96 % (126/131) med 12-ugers behandling af ledipasvir/sofosbuvir.

Tabel 8: Recidivrater pr. *baseline* karakteristika i ION-3-studiet, population med virologisk svigt*

	LDV/SOF 8 uger (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 uger (n = 210)	LDV/SOF 12 uger (n = 211)
<i>Køn</i>			
Mand	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Kvinde	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28 genotype</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Non-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Baseline HCV-rna^a</i>			
HCV-rna <6 millioner IE/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV-rna ≥6 millioner IE/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Patienter *lost to follow-up* eller som trak deres samtykke tilbage blev ekskluderet.

a. HCV-rna-værdier blev bestemt ved hjælp af Roche TaqMan-analysen, en patients HCV-rna kan variere fra besøg til besøg.

Behandlingsnaive voksne med eller uden cirrose – ION-1 (studie 0102) – genotype 1

ION-1 var et randomiseret, åbent studie der undersøgte 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller uden ribavirin hos 865 behandlingsnaive patienter med CHC forårsaget af infektion med HCV af genotype 1, herunder patienter med cirrose (randomiseret 1:1:1:1). Randomisering blev stratificeret efter cirrose (til stede eller ikke til stede) og HCV-genotype (1a *versus* 1b).

Tabel 9: Demografi og baselinekarakteristika i studie ION-1

Patientdisposition	LDV/SOF 12 uger (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 uger (n = 217)	LDV/SOF 24 uger (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 uger (n = 217)	I ALT (n = 865)
Alder (år): median (interval)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Køn: Mand	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Race: Sort/amerikaner med afrikansk herkomst	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Hvid	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotype 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-genotype	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>FibroTest-bestemt Metavir-score^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Kan ikke fortolkes	<1 % (1)	1 % (2)	<1 % (1)	0 % (0)	<1 % (4)

a. To patienter i behandlingsarmen med 12-ugers LDV/SOF, en patient i behandlingsarmen med 12-ugers LDV/SOF + RBV, to patienter i behandlingsarmen med 24-ugers LDV/SOF og to patienter i behandlingsarmen med 24-ugers LDV/SOF+RBV havde ikke en bekræftet genotype 1-undertype.

b. Ikke manglende FibroTest-resultater blev kortlagt til Metavir-scores i henhold til: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabel 10: Responsrater i ION-1-studiet

	LDV/SOF 12 uger (n = 214)	LDV/SOF +RBV 12 uger (n = 217)	LDV/SOF 24 uger (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>				
Virologisk svigt under behandling	0/213 ^a	0/217	<1 % (1/217)	0/216
Recidiv ^b	<1 % (1/212)	0/217	<1 % (1/215)	0/216
Andet ^c	<1 % (2/213)	3 % (6/217)	<1 % (2/217)	<1 % (2/217)
<i>SVR-rater for udvalgte undergrupper</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotype 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Cirrose^d</i>				
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 blev ekskluderet fra behandlingsarmen med 12 ugers LDV/SOF, og en patient blev ekskluderet fra behandlingsarmen med 24 ugers LDV/SOF+RBV, da begge patienter var inficeret med genotype 4 CHC.

b. Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

c. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. *lost to follow-up*).

d. Patienter med manglende cirrose-status blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.

Tidligere behandlede voksne med eller uden cirrose – ION-2 (studie 0109) – genotype 1

ION-2 var et randomiseret, åbent studie, der evaluerede 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller uden ribavirin (randomiseret 1:1:1) hos genotype 1 HCV-inficerede patienter med eller uden cirrose, hvor tidligere behandling med et interferon-baseret regime svigtede, herunder regimer, hvor der indgik en HCV-proteasehæmmer. Randomisering blev stratificeret efter cirrose (til stede eller ikke til stede), HCV-genotype (1a *versus* 1b) og respons på tidligere HCV-behandling (recidiv/gennembrud *versus* non-respons).

Tabel 11: Demografi og baselinekarakteristika i studie ION-2

Patientdisposition	LDV/SOF 12 uger (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 uger (n = 111)	LDV/SOF 24 uger (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 uger (n = 111)	I ALT (n = 440)
Alder (år): median (interval)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Køn: Mand	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Race: Sort/amerikaner med afrikansk herkomst	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Hvid	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotype 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Tidligere HCV-behandling</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
HCV-proteasehæmmer + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC-genotype	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>FibroTest-bestemt Metavir-score^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Kan ikke fortolkes	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	<1 % (2)

a. En patient i behandlingsarmen med 24 ugers LDV/SOF og en patient i behandlingsarmen med 24 ugers LDV/SOF+RBV havde oplevet svigt af en tidligere behandling med et non-pegylet interferonbaseret regimen.

b. Ikke manglende FibroTest-resultater blev kortlagt til Metavir-scores i henhold til: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabel 12: Responsrater i studie ION-2

	LDV/SOF 12 uger (n = 109)	LDV/SOF +RBV 12 uger (n = 111)	LDV/SOF 24 uger (n = 109)	LDV/SOF +RBV 24 uger (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>				
Virologisk svigt under behandling	0/109	0/111	0/109	<1 % (1/111)
Recidiv ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Andet ^b	0/109	0/111	<1 % (1/109)	0/111
<i>SVR-rater for udvalgte undergrupper</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotype 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Cirrose</i>				
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)
<i>Tidligere HCV-behandling</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-proteasehæmmer + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. opfølgning mangler).

c. Patienter med manglende cirrose-status blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.

d. Metavir-score = 4 eller Ishak-score ≥ 5 ved leverbiopsi, eller FibroTest-score på $>0,75$ og (APRI) på >2 .

Tabel 13 viser recidivrater med det 12-ugers regime (med eller uden ribavirin) for udvalgte undergrupper (se også tidligere pkt. "Virkning af baseline HCV-resistensassocierede varianter på behandlingsresultatet"). Hos patienter uden cirrose forekom recidiv kun ved tilstedeværelse af baseline-NS5A-RAVs, og i løbet af behandling med ledipasvir/sofosbuvir uden ribavirin. Hos patienter med cirrose forekom recidiver med begge regimer, og ved fravær og tilstedeværelse af baseline-NS5A-RAVs.

Tabel 13: Recidivrater for udvalgte undergrupper i studie ION-2

	LDV/SOF 12 uger (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 111)	LDV/SOF 24 uger (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 111)
Antal responders ved behandlingens afslutning	108	111	109	110
<i>Cirrose</i>				
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)
<i>Tilstedeværelse af NS5A-substitution ved baseline forbundet med resistens^c</i>				
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. Disse 4 patienter uden cirrose med recidiv havde alle NS5A-polymorfisme forbundet med resistens ved *baseline*.

b. Patienter med manglende cirrose-status blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.

c. Analysen (ved dyb sekventering) omfattede NS5A-polymorfismer forbundet med resistens, der gav >2,5 gange ændring i EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T og Y93C/F/H/N/S for genotype 1a HCV-infektion og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S for genotype 1b HCV-infektion).

d. 3/3 af disse patienter havde cirrose.

e. 0/4 af disse patienter havde cirrose.

f. En patient, der opnåede en viral belastning < LLOQ ved behandlingens afslutning, havde manglende NS5A-data ved *baseline*, og var ekskluderet fra analysen.

Tidligere behandlede voksne med cirrose – SIRIUS – genotype 1

SIRIUS inkluderede patienter med kompenseret cirrose, hvor behandling med pegyleret interferon (PEG-IFN) + ribavirin først svigtede, og hvor et regime bestående af et pegyleret interferon + ribavirin + en NS3/4A proteasehæmmer dernæst svigtede. Cirrose blev defineret via biopsi, Fibroscan (>12,5 kPa) eller FibroTest >0,75 og ASAT:trombocyt ratio indeks (APRI) >2.

Studiet (dobbelblindet og placebokontrolleret) evaluerede 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir (sammen med ribavirin – placebo) *versus* 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin. Patienter i den sidstnævnte behandlingsarm fik placebo (for ledipasvir/sofosbuvir og ribavirin) i de første 12 uger, efterfulgt af aktiv blindet behandling i de efterfølgende 12 uger. Patienterne blev stratificeret pr. HCV-genotype (1a *versus* 1b) og tidligere behandlingsrespons (om HCV-rna <LLOQ var nået).

Demografi og *baseline* karakteristika var afbalanceret i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 56 år (interval 23 til 77), 74 % af patienterne var mænd, 97 % var hvide, 63 % havde genotype 1a HCV-infektion, 94 % havde non-CC IL28B-alleler (CT eller TT).

Ud af de 155 patienter, der indgik, seponerede 1 patient behandlingen, mens patienten fik placebo. Af de resterende 154 patienter opnåede i alt 149 i de 2 behandlingsgrupper SVR12; 96 % (74/77) af patienterne i 12-ugers gruppen med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin og 97 % (75/77) af patienterne i 24-ugers gruppen med ledipasvir/sofosbuvir. Alle 5 patienter, der ikke opnåede SVR12, recidiverede, efter de havde et respons efter afslutning af behandlingen (se pkt. ”Resistens” – ”I kliniske studier” ovenfor).

Tidligere behandlede voksne patienter, hvor behandling med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN svigtede

Virkningen af ledipasvir/sofosbuvir hos patienter, hvor behandling med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN svigtede, understøttes af to kliniske studier. I studie 1118 blev 44 patienter med genotype 1-infektion, herunder 12 patienter med cirrose, hvor behandling med sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN eller med sofosbuvir + ribavirin tidligere havde svigtet, behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger. SVR var 100 % (44/44). I studie ION-4 indgik 13 patienter med samtidig HCV/hiv 1-infektion med genotype 1, herunder 1 patient med cirrose, hvor et regime med sofosbuvir + ribavirin havde svigtet. SVR var 100 % (13/13) efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

Voksne med samtidig HCV/hiv-infektion – ION-4

ION-4 var et åbent klinisk studie, der evaluerede sikkerhed og virkning af 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir uden ribavirin hos HCV-behandlingsnaive og -behandlingserfarne patienter med genotype 1- eller 4-CHC med samtidig hiv 1-infektion. Hos behandlingserfarne patienter havde tidligere behandling med PEG-IFN + ribavirin ± en HCV-proteasehæmmer eller sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN svigtet. Patienterne var på stabil hiv 1-antiretroviral behandling, der omfattede emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat, administreret sammen med efavirenz, rilpivirin eller raltegravir.

Medianalderen var 52 år (interval 26 til 72), 82 % af patienterne var mænd, 61 % var hvide, 34 % var sorte, 75 % havde genotype 1a HCV-infektion, 2 % havde genotype 4-infektion, 76 % havde non-CC IL28B-alleler (CT eller TT), og 20 % havde kompenseret cirrose. 55 % af patienterne var behandlingserfarne.

Tabel 14: Responsrater i studie ION-4

	LDV/SOF 12 uger (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>	
Virologisk svigt under behandling	<1 % (2/335)
Recidiv ^b	3 % (10/333)
Andet ^c	<1 % (2/335)
<i>SVR-rater for udvalgte undergrupper</i>	
Patienter med cirrose	94 % (63/67)
Tidligere behandlede patienter med cirrose	98 % (46/47)

a. 8 patienter med genotype 4 HCV-infektion indgik i studiet, og 8/8 opnåede SVR12.

b. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna <LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

c. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. opfølgning mangler).

Voksne med samtidig infektion med HCV/hiv – ERADICATE

ERADICATE var et åbent studie til evaluering af 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 50 patienter med genotype 1 CHC med samtidig hiv-infektion. Alle patienter var behandlingsnaive med hensyn til HCV-behandling uden cirrose, 26 % (13/50) af patienterne var naive med hensyn til hiv-antiretrovirale midler, og 74 % (37/50) af patienterne fik samtidig antiretroviral behandling mod hiv. På tidspunktet for interimanalysen var 40 patienter nået til 12 uger efter behandlingen, og SVR12 var 98 % (39/40).

Patienter, der venter på levertransplantation og efter levertransplantation – SOLAR-1

SOLAR-1 er et åbent, multicenterstudie, der evaluerer 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin hos patienter med genotype 1 eller 4 CHC, der har fremskreden leversygdom og/eller som har gennemgået en levertransplantation. Syv patientpopulationer evalueres (patienter med dekomenseret cirrose [CPT B og C] før transplantation, efter transplantation ingen cirrose, efter transplantation CPT A, efter transplantation CPT B, efter transplantation CPT C, efter transplantation fibroserende kolestatisk hepatitis [FCH]). Patienter med en CPT-score >12 blev ekskluderet.

Tabel 15: Responsrater (SVR12) i studie SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 168) ^a		LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 163) ^a	
	SVR	Recidiv	SVR	Recidiv
Før 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-score F0-F3	96 % (53/55)	3,6 % (2/55)	98 % (55/56)	0 % (0/55)
CPT A ^b	96 % (25/26)	0 % (0/25)	96 % (24/25)	0 % (0/24)
CPT B ^b	85 % (22/26)	4,3 % (1/23)	88 % (23/26)	0 % (0/23)
CPT C ^b	60 % (3/5)	40,0 % (2/5)	75 % (3/4)	25 % (1/4)
FCH	100 % (4/4)	0 % (0/4)	100 % (2/2)	0 % (0/2)

a. Seks patienter (1 i 12 ugers-behandlingsgruppen, 5 i 24 ugers-behandlingsgruppen) med HCV-rna <LLOQ ved den sidste måling før transplantation, blev transplanteret før SVR12 og blev ekskluderet fra SVR12- og recidivanalyser. Kun patienter, der udviste SVR12 eller recidiv, blev inkluderet i recidivanalyserne.

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

Af de 169 patienter med dekompenaseret cirrose (før og efter transplantation CPT B eller C), blev de patienter, der opnåede SVR12, og hvor laboratoriedata ved uge 12 efter behandling var tilgængelige (f.eks. eksklusion af patienter, der døde, blev transplanteret, eller hvor data manglede på dette tidspunkt), vurderet for ændringer i MELD- og CPT-score.

Ændring i MELD-score (model for end stage liver disease): 53 % (72/135) og 21 % (28/135) havde hhv. en forbedring eller ingen ændring i MELD-score fra *baseline* til uge 4 efter behandlingen. Af de 35 patienter, som havde MELD-score ≥ 15 ved *baseline*, havde 63 % (22/35) MELD-score <15 ved uge 12 efter behandlingen. Forbedringen i de observerede MELD-scores skyldtes i høj grad forbedringer i total-bilirubin.

Ændring i CPT: 59 % (79/133) og 34 % (45/133) havde hhv. en forbedring eller ingen ændring af CPT-scores fra *baseline* til uge 12 efter behandlingen. Af de 39 patienter, som havde CPT C-cirrose ved *baseline*, havde 56 % (22/39) CPT B-cirrose ved uge 12 efter behandlingen. Af de 99 patienter, som havde CPT B-cirrose ved *baseline*, havde 29 % (27/92) CPT A-cirrose ved uge 12 efter behandlingen. Forbedringen i CPT-scores skyldtes i høj grad forbedringer i total-bilirubin og albumin.

Klinisk virkning og sikkerhed ved genotype 2, 3, 4, 5 og 6 (se også pkt. 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvirs sikkerhed og virkning til behandling af non-genotype 1-infektion blev evalueret i små fase 2-studier. Resultaterne opsummeres nedenfor.

De kliniske studier inkluderede patienter med eller uden cirrose, som var behandlingsnaive, eller som tidligere havde oplevet behandlingssvigt efter behandling med PEG-IFN + ribavirin +/- en HCV-proteasehæmmer.

Ved genotype 2-, 4-, 5- og 6-infektion bestod behandlingen af ledipasvir/sofosbuvir uden ribavirin i 12 uger (tabel 16). Ved genotype 3-infektion blev ledipasvir/sofosbuvir givet med eller uden ribavirin, også i 12 uger (tabel 17).

Tabel 16: Responsrater (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger hos patienter med genotype 2-, 4-, 5- og 6-HCV-infektion.

Studie	GT	n	TE ^a	SVR12		Recidiv ^b
				I alt	Cirrose	
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 behandlingserfarne patienter.

b. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna <LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

Tabel 17: Responsrater (SVR12) hos patienter with genotype 3-infektion (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 uger		LDV/SOF 12 uger	
	SVR	Recidiv ^a	SVR	Recidiv ^a
<i>Behandlingsnaive</i>	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Patienter uden cirrose	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Patienter med cirrose	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
<i>Behandlingserfarne</i>	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NS	NS
Patienter uden cirrose	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NS	NS
Patienter med cirrose	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NS	NS

NS: ikke undersøgt.

a. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna <LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ledipasvir/sofosbuvir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af kronisk hepatitis C (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af ledipasvir/sofosbuvir til HCV-inficerede patienter blev den mediane maksimale plasmakoncentration af ledipasvir observeret 4,0 timer efter dosering. Sofosbuvir blev absorberet hurtigt, og de mediane maksimale plasmakoncentrationer blev observeret ~ 1 time efter dosering. Median maksimal plasmakoncentration af GS-331007 blev observeret 4 timer efter dosering.

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse hos HCV-inficerede patienter, var den geometriske gennemsnitlige *steady-state* AUC₀₋₂₄ for ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542) og GS-331007 (n = 2.113) hhv. 7.290, 1.320 og 12.000 ng•t/ml. *Steady-state* C_{max} for ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 var hhv. 323, 618 og 707 ng/ml. Sofosbuvir og GS-331007 AUC₀₋₂₄ og C_{max} var sammenlignelige hos raske voksne personer, samt hos patienter med HCV-infektion. I forhold til raske personer (n = 191) var ledipasvir AUC₀₋₂₄ og C_{max} hhv. 24 % lavere og 32 % lavere hos HCV-inficerede patienter. Ledipasvir AUC er dosisproportional over doseringsintervallet fra 3 mg til 100 mg. Sofosbuvir og GS-331007 AUC'er er næsten dosisproportionale over doseringsintervallet fra 200 mg til 400 mg.

Virkning af mad

I forhold til fastende tilstande, forhøjede administrationen af en enkelt dosis ledipasvir/sofosbuvir sammen med et måltid med moderat fedtindhold eller med et højt fedtindhold sofosbuvir AUC_{0-inf} ca. 2 gange, men det påvirkede ikke signifikant sofosbuvir C_{max}. Eksponeringerne for GS-331007 og ledipasvir var uændret sammen med nogen af disse typer måltider. Harvoni kan administreres uden hensynstagen til mad.

Fordeling

Ledipasvir er >99,8 % bundet til humane plasmaproteiner. Efter en enkelt 90 mg dosis af [¹⁴C]-ledipasvir hos raske personer, var forholdet af [¹⁴C]-radioaktivitet mellem blod og plasma fra 0,51 til 0,66.

Sofosbuvir er ca. 61-65 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i intervallet fra 1 µg/ml til 20 µg/ml. Proteinbinding af GS-331007 var minimal i humant plasma. Efter en enkelt 400 mg dosis af [¹⁴C]-sofosbuvir hos raske personer, var forholdet af [¹⁴C]-radioaktivitet mellem blod og plasma ca. 0,7.

Biotransformation

In vitro blev der ikke observeret nogen detekterbar metabolisme af ledipasvir via humant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Evidens for en langsom oxidativ metabolisme via en ukendt mekanisme er blevet observeret. Efter en enkelt dosis på 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, skyldtes den systemiske eksponering næsten udelukkende udgangsstoffet (>98 %). Uændret ledipasvir er også den primære form, der er til stede i fæces.

Sofosbuvir metaboliseres i udbredt grad i leveren, så der dannes den farmakologisk aktive nukleosid-analog triphosphat GS-461203. Den aktive metabolit observeres ikke. Den metaboliske aktiveringsvej omfatter sekventiel hydrolyse af carboxylesterdelen, hvilket katalyseres af humant cathepsin A eller carboxylesterase 1 og phosphoramidat-kløvnings af histidin-triad nukleotid-bindende protein 1, efterfulgt af phosphorylering af pyrimidin-nukleotid-biosyntesevejen. Dephosphorylering fører til dannelsen af nukleosidmetabolitten, GS-331007, der ikke kan rephosphoryleres effektivt, og mangler anti-HCV-aktivitet *in vitro*. I ledipasvir/sofosbuvir udgør GS-331007 ca. 85 % af total systemisk eksponering.

Elimination

Efter en enkelt 90 mg oral dosis af [¹⁴C]-ledipasvir, var den gennemsnitlige totale genfindning af [¹⁴C]-radioaktivitet i fæces og urin 87 %, hvoraf størstedelen af den radioaktive dosis blev genfundet i fæces (86 %). Uændret ledipasvir, som blev udskilt i fæces, udgjorde i gennemsnit 70 % af den administrerede dosis, og den oxidative metabolit, M19, udgjorde 2,2 % af dosis. Disse data tyder på, at galdeudskillelsen af uændret ledipasvir er en primær eliminationsvej, og nyreudskillelse er en mindre vej (ca. 1 %). Den mediane terminale halveringstid for ledipasvir hos raske frivillige efter administration af ledipasvir/sofosbuvir i den fastende tilstand var 47 timer.

Efter en enkelt 400 mg oral dosis af [¹⁴C]-sofosbuvir, var den gennemsnitlige totale genfindning af dosis over 92 %, og bestod af ca. 80 %, 14 % og 2,5 %, som blev genfundet i hhv. urin, fæces og udåndingsluft. Størstedelen af den sofosbuvirdosis, der blev genfundet i urinen, var GS-331007 (78 %), men 3,5 % blev genfundet som sofosbuvir. Disse data indikerer, at nyreclearance er den største eliminationsvej for GS-331007, hvor en stor del sekreteres aktivt. Den mediane terminale halveringstider for sofosbuvir og GS-331007 efter administration af ledipasvir/sofosbuvir var hhv. 0,5 og 27 timer.

Hverken ledipasvir eller sofosbuvir er substrater for leveroptagelsestransporterne, organisk kationtransporter (OCT) 1, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1 eller OATP1B3. GS-331007 er ikke et substrat for nyretransportere, herunder organisk aniontransporter (OAT) 1 eller OAT3 eller OCT2.

Ledipasvir/sofosbuvirs potentiale *in vitro* for at påvirke andre lægemidler

Ved koncentrationer, der blev opnået i klinikken, er ledipasvir ikke en hæmmer af levertransportere, herunder OATP 1B1 eller 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, multidrug- og toksisk stofekstrusion (MATE) 1-transporter, multidrug resistance protein (MRP) 2 eller MRP4. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hæmmere af lægemiddeltransporterne P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og GS-331007 er ikke en hæmmer af OAT1, OCT2 og MATE1.

Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hæmmere eller inducere af CYP eller uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymet.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Race og køn

Der blev ikke identificeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle, der skyldes race, for ledipasvir, sofosbuvir eller GS-331007. Der blev ikke identificeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle, der skyldes køn, for sofosbuvir eller GS-331007. AUC og C_{max} for ledipasvir var hhv. 77 % og 58 % højere hos kvinder end hos mænd. Forholdet mellem køn og eksponering for ledipasvir blev imidlertid ikke anset for at være klinisk relevant.

Ældre

Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter viste, at inden for det analyserede aldersinterval (18 til 80 år), havde alder ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for ledipasvir, sofosbuvir eller GS-331007. Kliniske studier af ledipasvir/sofosbuvir omfattede 235 patienter (8,6 % af det totale antal patienter) i alderen 65 år og derover.

Nedsat nyrefunktion

Ledipasvirs farmakokinetik blev undersøgt med en enkelt dosis af 90 mg ledipasvir hos HCV-negative patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min ved Cockcroft-Gault, median [interval] CrCl 22 [17-29] ml/min). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for ledipasvir mellem raske personer og patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt hos HCV-negative patienter med let (eGFR \geq 50 og <80 ml/min/1,73m²), moderat (eGFR \geq 30 og <50 ml/min/1,73m²), svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) og patienter med ESRD, der krævede hæmodialyse efter en enkelt 400 mg dosis sofosbuvir. I forhold til patienter med normal nyrefunktion (eGFR >80 ml/min/1,73 m²) var sofosbuvir AUC_{0-inf} 61 %, 107 % og 171 % højere ved let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, mens GS-331007 AUC_{0-inf} var hhv. 55 %, 88 % og 451 % højere. Hos patienter med ESRD, i forhold til patienter med normal nyrefunktion, var sofosbuvir AUC_{0-inf} 28 % højere, når sofosbuvir blev doseret 1 time før hæmodialyse, sammenlignet med 60 % højere, når sofosbuvir blev doseret 1 time efter hæmodialyse. AUC_{0-inf} for GS-331007 hos patienter med ESRD administreret sammen med sofosbuvir hhv. 1 time før eller 1 time efter hæmodialyse var mindst hhv. 10 gange og 20 gange højere. GS-331007 fjernes effektivt ved hæmodialyse, med en ekstraktionskoefficient på ca. 53 %. Efter en enkelt 400 mg dosis af sofosbuvir fjernede en 4-timers hæmodialysesession 18 % af den administrerede sofosbuvir-dosis. Sikkerheden og virkningen af sofosbuvir er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller ESRD.

Nedsat leverfunktion

Ledipasvirs farmakokinetik blev undersøgt efter en enkelt dosis af 90 mg ledipasvir hos HCV-negative patienter med svært nedsat leverfunktion (CPT klasse C). Ledipasvirs plasmaeksponering (AUC_{inf}) var sammenlignelig hos patienter med svært nedsat leverfunktion og kontrolpatienter med normal leverfunktion. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter indikerer, at cirrose ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for ledipasvir.

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt efter 7 dages dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-inficerede patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT klasse B og C). I forhold til patienter med normal leverfunktion var sofosbuvir AUC₀₋₂₄ 126 % og 143 % højere ved moderat og svært nedsat leverfunktion, mens GS-331007 AUC₀₋₂₄ var hhv. 18 % og 9 % højere. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter indikerer, at cirrose ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007.

Legemsvægt

Legemsvægt havde ikke en signifikant virkning på eksponeringen over for sofosbuvir i henhold til en populationsfarmakokinetisk analyse. Eksponering over for ledipasvir reduceres med øget legemsvægt, men virkningen anses ikke for at være klinisk relevant.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ledipasvir

Der blev ikke identificeret nogen målorganer af toksicitet i studier med ledipasvir hos rotter og hunde ved AUC-eksponeringer, der var ca. 7 gange den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis.

Ledipasvir var ikke genotoksisk i et arsenal af *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse med lymfocytter fra humant perifert blod og *in vivo* mikronukleus-analyser hos rotter.

Ledipasvir var ikke karcinogent i et 6-måneders studie med rasH2 transgene muse ved eksponeringer op til 26 gange den humane eksponering. Der udføres aktuelt et karcinogenicitetsstudie med rotter.

Ledipasvir havde ingen bivirkninger på parring og fertilitet. Hos hunrotter var de gennemsnitlige antal *corpora lutea* og implantationssteder let reduceret ved maternal eksponering, der var 6 gange større end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis. Ved niveauet for ingen observeret virkning, var AUC-eksponeringen over for ledipasvir hhv. ca. 7 og 3 gange større, hos han- og hunrotter, end den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis.

Der blev ikke observeret nogen teratogen virkning i udviklings-toksicitetsstudier med ledipasvir hos rotter og kaniner.

I et præ- og postnalt studie med rotter ved en maternal, toksisk dosis, udviste det udviklende rotteafkom en gennemsnitlig, nedsat legemsvægt og legemsvægtøgning under eksponering *in utero* (via maternal dosering) og under diegivning (via maternal mælk) ved maternale eksponeringer, der var 4 gange større end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis. Der var ingen virkning på overlevelse, fysisk og adfærdsmæssig udvikling samt reproduktion hos afkommet ved maternale eksponeringer, der var sammenlignelige med eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis.

Ved administration til diegivende rotter blev ledipasvir detekteret i plasmaet hos de diende rotter, hvilket sandsynligvis skyldes udskillelse af ledipasvir i mælken.

Sofosbuvir

I toksikologiske studier med gentagne doser hos rotter og hunde, forårsagede høje doser af den 1:1 diastereomere blanding bivirkninger i leveren (hunde) og hjertet (rotter) samt i mave-tarm-kanalen (hunde). Eksponering for sofosbuvir i studier med gnavere kunne ikke detekteres, hvilket sandsynligvis skyldes en høj esteraseaktivitet. Eksponeringen for den primære metabolit, GS-331007, ved doser, der forårsager bivirkninger, var imidlertid 16 gange (rotter) og 71 gange (hunde) højere end den kliniske eksponering med 400 mg sofosbuvir. Der blev ikke observeret nogen fund i lever og hjerte i kroniske toksicitetsstudier ved eksponeringer, der var 5 gange (rotter) og 16 gange (hunde) højere end den kliniske eksponering. Der blev ikke observeret nogen fund i lever og hjerte i de 2-års karcinogenicitetsstudier ved eksponeringer, der var 17 gange (mus) og 9 gange (rotter) højere end den kliniske eksponering.

Sofosbuvir var ikke genotoksisk i et arsenal af *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse med lymfocytter fra humant perifert blod og *in vivo* mikronukleus-analyser hos mus.

Studier af karcinogenicitet hos mus og rotter indikerer ikke karcinogenicitet af sofosbuvir administreret ved doser op til 600 mg/kg/dag hos mus og 750 mg/kg/dag hos rotter. Eksponering for GS-331007 i disse studier var op til 17 gange (mus) og 9 gange (rotter) højere end den kliniske eksponering ved 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir havde ingen virkning på embryo-føtal levedygtighed eller på fertilitet hos rotter, og det var ikke teratogent i udviklingsstudier med rotter og kaniner. Ingen afvigende virkning blev rapporteret på adfærd, reproduktion eller afkommets udvikling hos rotter. I studier med kaniner var eksponeringen for sofosbuvir 6 gange den forventede kliniske eksponering. I rottestudierne kunne eksponeringen for sofosbuvir ikke bestemmes, men eksponeringsmarginer baseret på den primære humane metabolit var ca. 5 gange højere end den kliniske eksponering ved 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvirderiveret materiale blev overført over placenta hos drægtige rotter og ind i mælken hos diegivende rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Copovidon
Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Macrogol 3350
Talcum
Sunset yellow FCF aluminiumpigment (E110)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Harvoni tabletter leveres i tabletbeholdere af højdensitets polyethylen (HDPE) med et børnesikret lukke af polypropylen, som indeholder 28 filmovertrukne tabletter med et tørremiddel af silicagel og en vatspiral af polyester.

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: ydre kartoner indeholdende 1 tabletbeholder med 28 filmovertrukne tabletter, og ydre kartoner indeholdende 84 (3 tabletbeholdere med 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. november 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at vurdere recidiv af hepatocellulært karcinom associeret med Harvoni skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et prospektivt sikkerhedsstudie baseret på en vedtagen protokol med brug af data fra en kohorte af en veldefineret gruppe patienter. Den endelige studierapport skal indsendes i:	2. kvartal 2021

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ FLASKE OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter
ledipasvir/sofosbuvir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 90 mg ledipasvir og 400 mg sofosbuvir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sunset yellow FCF aluminiumpigment (E110). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter.
84 (3 tabletbeholdere med 28) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/958/001 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/14/958/002 84 (3 tabletbeholdere med 28) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Harvoni [Kun på den ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter ledipasvir/sofosbuvir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Harvoni
3. Sådan skal du tage Harvoni
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Harvoni er et lægemiddel, der indeholder de aktive stoffer, ledipasvir og sofosbuvir i en enkel tablet. Det gives til behandling af kronisk (langvarig) infektion med hepatitis C-virus hos voksne i alderen 18 år og derover.

Hepatitis C er en virus infektion i leveren. De aktive stoffer i dette lægemiddel arbejder sammen ved at blokere to forskellige proteiner, som virusset skal bruge til at vokse og reproducere, og derved gøre det muligt at eliminere infektionen permanent fra kroppen.

Harvoni tages nogle gange med et andet lægemiddel, ribavirin.

Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for de andre lægemidler, som du vil tage sammen med Harvoni. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om dine lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Harvoni

Tag ikke Harvoni

- Hvis du er allergisk over for ledipasvir, sofosbuvir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Harvoni (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

→ Hvis dette gælder for dig, **må du ikke tage Harvoni og du skal straks fortælle det til lægen.**

- **Hvis du aktuelt tager nogle af de følgende lægemidler:**
 - **rifampicin og rifabutin** (antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose)
 - **prikbladet perikon** (*Hypericum perforatum* – et naturlægemiddel, der anvendes til at behandle depression)
 - **carbamazepin, phenobarbital og phenytoin** (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
 - **rosuvastatin** (medicin, der anvendes til at behandle forhøjet kolesterol)

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil vide, om nogle af de følgende sygdomme gælder for dig. Disse vil blive overvejet, før behandling med Harvoni startes:

- **andre leverproblemer** end hepatitis C, for eksempel
 - **hvis du venter på en levertransplantation;**
 - **hvis du har** eller har haft en infektion med **hepatitis B-virus**, da din læge måske vil overvåge dig tættere;
- **nyreproblemer**, da Harvoni ikke er helt undersøgt hos patienter med alvorlige nyreproblemer;
- **aktuel behandling for hiv-infektion**, da din læge kan ønske at overvåge dig nøjere.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Harvoni, hvis:

- du får eller inden for de seneste måneder har fået lægemidlet amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme (lægen kan overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel).

Sig det straks til lægen, hvis du tager et lægemiddel mod hjerteproblemer, og du under behandlingen oplever:

- åndenød
- svimmelhed
- hjertebanken
- besvimelsesanfald

Blodprøver

Din læge vil undersøge dit blod før, under og efter din behandling med Harvoni. Dette gøres så:

- Din læge kan beslutte, om du bør tage Harvoni og hvor længe;
- Din læge kan bekræfte, at din behandling har virket, og at du er fri for hepatitis C-virus.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år. Anvendelsen af Harvoni hos børn og unge er endnu ikke undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Harvoni

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også naturlægemidler og medicin, som ikke er købt på recept.

Warfarin og lignende lægemidler, såkaldte vitamin K-antagonister, der anvendes til fortynding af blodet. Din læge kan være nødt til hyppigere at kontrollere, hvor godt dit blod størkner.

Hvis du er i tvivl med hensyn til at tage andre lægemidler, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Nogle lægemidler må ikke tages sammen med Harvoni.

- **Tag ikke nogen andre lægemidler, der indeholder sofosbuvir, et af de aktive stoffer i Harvoni.**

- **Tag ikke nogen af disse lægemidler med Harvoni:**
 - **rifapentin** (antibiotikum, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose)
 - **oxcarbazepin** (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
 - **simeprevir** (medicin, der anvendes til at behandle hepatitis C-infektion);
 - **tipranavir** (medicin, der anvendes til at behandle hiv-infektion).

Hvis du tager Harvoni med nogle af disse, kan det forårsage, at Harvoni virker mindre godt, eller det kan forværre bivirkningerne ved lægemidlerne.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af lægemidlerne nedenfor:

- **amiodaron** mod uregelmæssig hjerterytme
- **tenofoviridisoproxilfumarat** eller andre lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxilfumarat, anvendes til at behandle hiv-infektion
- **digoxin**, anvendes til at behandle hjertesygdomme
- **dabigatran**, anvendes til at fortynde blodet
- **statiner**, anvendes til at behandle højt kolesterol.

Hvis du tager Harvoni sammen med nogle af disse lægemidler, kan det forhindre, at dine lægemidler virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. Det kan være nødvendigt, at din læge giver dig et andet lægemiddel, eller justerer dosis af det lægemiddel, du tager.

- **Få rådgivning fra en læge eller apotekspersonalet**, hvis du tager lægemidler, der anvendes til at behandle **mavesår, halsbrand eller sure opstød**. Dette omfatter:
 - syreneutraliserede midler (såsom aluminium/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat). De bør tages mindst 4 timer før eller 4 timer efter Harvoni.
 - protonpumpehæmmere (såsom omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). De bør tages på samme tidspunkt som Harvoni. Tag ikke protonpumpehæmmere før Harvoni. Din læge kan give dig et andet lægemiddel eller justere dosis af det lægemiddel, du tager.
 - H₂-receptorantagonister (såsom famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Din læge kan give dig et andet lægemiddel eller justere dosis af det lægemiddel, du tager.

Disse lægemidler kan nedsætte mængden af ledipasvir i dit blod. Hvis du tager et af disse lægemidler, vil din læge enten give dig et andet lægemiddel mod mavesår, halsbrand eller sure opstød, eller anbefale hvordan og hvornår du tager det lægemiddel.

Graviditet og prævention

Virkingen af Harvoni under graviditet er ukendt. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

En graviditet skal undgås, hvis Harvoni tages sammen med ribavirin. Ribavirin kan være meget skadeligt for det ufødte barn. Derfor skal du og din partner tage særlige forholdsregler ved seksuel aktivitet, hvis der er mulighed for, at der kan opstå graviditet.

- Du eller din partner skal anvende en sikker svangerskabsforebyggende metode i løbet af behandlingen med Harvoni sammen med ribavirin og i nogen tid derefter. Det er meget vigtigt, at du læser punktet ”Graviditet” meget grundigt i indlægssedlen for ribavirin. Spørg din læge om en effektiv svangerskabsforebyggende metode, som er egnet til dig.
- Hvis du eller din partner bliver gravide under behandling med Harvoni og ribavirin, eller i de efterfølgende måneder, skal du straks kontakte lægen.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Harvoni. Det er ukendt, om ledipasvir eller sofosbuvir, de to aktive stoffer i Harvoni, udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler sig træt efter du tager lægemidlet.

Harvoni indeholder lactose

- **Fortæl det til lægen, hvis du lider af lactoseintolerans eller er intolerant over for andre sukkerformer.** Harvoni indeholder lactosemonohydrat. Hvis du er lactoseintolerant, eller hvis du har fået at vide, at du er intolerant over for nogle andre sukkerformer, skal du tale med din læge, før du tager denne medicin.

Harvoni indeholder sunset yellow FCF aluminiumpigment (E110)

- **Fortæl det til lægen, hvis du er overfølsom** over for sunset yellow FCF aluminiumpigment, også kaldet "E110", før du tager denne medicin.

3. Sådan skal du tage Harvoni

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er **én tablet én gang dagligt**. Din læge vil fortælle dig, hvor mange uger du bør tage Harvoni.

Slug tabletten hel sammen med eller uden mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles, da den har en meget bitter smag. Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har problemer med at sluge tabletter.

Hvis du tager et syreneutraliserende middel, skal du tage det mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Harvoni.

Hvis du tager en protonpumpehæmmer, skal du tage den på samme tidspunkt som Harvoni. Du må ikke tage den før Harvoni.

Hvis du er syg (kaster op) efter du har taget Harvoni, kan det påvirke mængden af Harvoni i blodet. Dette kan få Harvoni til at virke mindre godt.

- Hvis du er syg (kaster op) **mindre end 5 timer efter** du har taget Harvoni, skal du tage en anden tablet.
- Hvis du er syg (kaster op) **mere end 5 timer efter** du har taget Harvoni, skal du ikke tage en anden tablet før din næste skemalagte tablet.

Hvis du har taget for meget Harvoni

Hvis du utilsigtet har taget mere end den anbefalede dosis, skal du straks kontakte lægen eller den nærmeste skadestue for rådgivning. Tag tabletbeholderen med dig, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Harvoni

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel.

Hvis du glemmer en dosis, skal du regne ud, hvor længe siden det var, siden du sidst tog dit Harvoni:

- **Hvis du opdager det inden for 18 timer** fra det tidspunkt, du normalt tager Harvoni skal du tage tabletten snarest muligt. Tag dernæst den næste dosis til sædvanlig tid.
- **Hvis det er 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Harvoni, skal du vente og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser tæt på hinanden).

Du må ikke holde op med at tage Harvoni

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen fortæller dig det. Det er meget vigtigt, at du gennemfører hele behandlingsprogrammet, for at give lægemidlet de bedste betingelser for at behandle din infektion med hepatitis C.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger. Hvis du tager Harvoni, kan du få en eller flere af de nedenstående bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- træthed

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- udslæt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Harvoni indeholder:

- **Aktive stoffer:** ledipasvir og sofosbuvir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 90 mg ledipasvir og 400 mg sofosbuvir.
- **Øvrige indholdsstoffer:**
Tabletkerne:
Copovidon, lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, kolloid, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol 3350, talcum, sunset yellow FCF aluminiumpigment (E110)

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er orange, diamantformede tabletter, præget med "GSI" på den ene side og med "7985" på den anden side. Tabletten er 19 mm lang og 10 mm bred.

Hver tabletbeholder indeholder et tørremiddel af silicagel, der skal opbevares i flasken for at hjælpe med at beskytte dine tabletter. Tørremidlet med silicagel findes i et separat brev eller en beholder, og må ikke sluges.

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- ydre kartoner indeholdende 1 tabletbeholder med 28 filmovertrukne tabletter
- ydre kartoner indeholdende 3 tabletbeholdere med 28 (84) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.