

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg ledípasvír og 400 mg sófosbúvír.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 156,8 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 261 míkrogrömm af appelsínugulu litarefni (sunset yellow FCF).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Appelsínugul, tígullaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni 19 mm x 10 mm, ígreipt með „GSI“ á annarri hliðinni og „7985“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Harvoni er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Hvað varðar virkni gegn tilteknum arfgerðum lifrabólguveiru C (HCV), sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Harvoni skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með langvinna lifrabólgu C.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Harvoni er ein tafla einu sinni á dag með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Tafla 1: Ráðlögð meðferðarlengd fyrir Harvoni og ráðlögð notkun ríðavírins sem gefið er samhliða hjá völdum undirhópum

Þýði*	Meðferð og lengd
<i>Sjúklingar með CHC af arfgerð 1, 4, 5 eða 6</i>	
Sjúklingar sem eru ekki með skorpulifur	Harvoni í 12 vikur. - Íhuga má Harvoni í 8 vikur hjá sjúklingum sem eru sýktir af arfgerð 1 og hafa ekki fengið meðferð (sjá kafla 5.1, ION-3 rannsóknin). - Íhuga skal Harvoni + ríðavírinn í 12 vikur eða Harvoni (án ríðavírins) í 24 vikur hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð og þar sem óvíst er um síðari möguleika á endurmeðferð (sjá kafla 4.4).
Sjúklingar með tempraða skorpulifur	Harvoni + ríðavírinn í 12 vikur eða Harvoni (án ríðavírins) í 24 vikur. - Íhuga má Harvoni (án ríðavírins) í 12 vikur hjá sjúklingum sem taldir eru eiga litla hættu á klínískum framgangi sjúkdóms og sem hafa síðari möguleika á endurmeðferð (sjá kafla 4.4).
Sjúklingar sem hafa gengist undir lifrarígræðslu, sem eru ekki með skorpulifur eða eru með tempraða skorpulifur	Harvoni + ríðavírinn í 12 vikur (sjá kafla 5.1). - Íhuga má Harvoni (án ríðavírins) í 12 vikur (hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulifur) eða í 24 vikur (hjá sjúklingum með skorpulifur) hjá sjúklingum sem ekki mega fá eða eru með óþol fyrir ríðavírinni.
Sjúklingar með vantempraða skorpulifur, burtséð frá stöðu ígræðslu	Harvoni + ríðavírinn í 12 vikur (sjá kafla 5.1). - Íhuga má Harvoni (án ríðavírins) í 24 vikur hjá sjúklingum sem ekki mega fá eða eru með óþol fyrir ríðavírinni.
<i>Sjúklingar með CHC af arfgerð 3</i>	
Sjúklingar með tempraða skorpulifur og/eða fyrri meðferðarrest	Harvoni + ríðavírinn í 24 vikur (sjá kafla 4.4 og 5.1).

* Meðal annars sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV(alnæmisveira).

Við samhliða notkun með ríðavírinni, sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríðavírinn.

Hjá sjúklingum án vantempraðrar skorpulifrar þegar bæta þarf ríðavírinni við meðferðaráætlun (sjá töflu 1) er daglegi ríðavírinn skammturinn byggður á þyngd (< 75 kg = 1.000 mg og ≥ 75 kg = 1.200 mg) og gefinn til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum með mat.

Hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur skal gefa ríðavírinn í upphafsskammti sem nemur 600 mg í skiptum daglegum skammti. Ef upphafsskammturinn þolist vel má títra skammtinn upp í að hámarki 1.000-1.200 mg daglega (1.000 mg fyrir sjúklinga sem vega < 75 kg og 1.200 mg fyrir sjúklinga sem vega ≥ 75 kg). Ef upphafsskammturinn þolist ekki vel skal minnka skammtinn ef klínísk þörf er á grundvelli blóðrauðagilda.

Breytingar skammta af ríðavírinni hjá sjúklingum sem taka 1.000-1.200 mg daglega

Ef Harvoni er notað ásamt ríðavírinni og sjúklingur er með alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist ríðavírinni skal breyta skammtinum af ríðavírinni eða hætta tókunni, ef við á, þar til aukaverkunin gengur til baka eða verður vægari. Tafla 2 veitir leiðbeiningar um breytingar á skömmtum og hvernig hætta skal töku á grundvelli blóðrauðastyrks og ástands hjarta sjúklings.

Tafla 2: Leiðbeiningar fyrir breytingar á skömmtum af ríbavírini við samhliða lyfjagjöf með Harvoni

Rannsóknargildi	Minnkið skammt ríbavírins í 600 mg/dag ef:	Hættið töku ríbavírins ef:
Blóðrauði hjá sjúklingum sem ekki eru með hjartasjúkdóm	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Blóðrauði hjá sjúklingum með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm	≥ 2 g/dl lækkun blóðrauða á 4 vikna meðferðartímabili	< 12 g/dl þrátt fyrir lægri skammt í 4 vikur

Þegar búið er að gera hlé á notkun ríbavírins, ýmist vegna frávika á blóðgildum eða vegna klínískra einkenna, má reyna að hefja notkun ríbavírins á ný með 600 mg á dag og auka svo skammtinn í 800 mg á dag. Þó er ekki mælt með því að auka ríbavírinn í upphaflegan ráðlagðan skammt (1.000 mg til 1.200 mg á dag).

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að ef uppköst verða innan 5 tíma frá skömmtun skal taka aðra töflu. Verði uppköst meira en 5 tímum eftir skömmtun þarf ekki að taka annan skammt (sjá kafla 5.1).

Ef skammtur gleymist og er tekinn innan við 18 klst. eftir eðlilegan tíma skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka töfluna eins fljótt og mögulegt er og síðan skulu sjúklingar taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef meira en 18 klst. hafa liðið skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt.

Aldraðir

Ekki er ástæða til að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Harvoni fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki hefur verið lagt mat á öryggi ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gauklasíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) eða lokastigs nýrnabilun (ESRD, *end stage renal disease*) sem krefst blóðskilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Harvoni hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh-Turcotte [CPT] flokkur A, B eða C) (sjá kafla 5.2). Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Harvoni hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa töfluna í heilu lagi með eða án matar. Vegna beiska bragðsins er ekki mælt með að tyggja eða mylja filmuhúðaða töfluna (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða lyfjagjöf með rósúvastatíni (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt öflugum P-gp virkjum

Lyf sem eru öflugir P-glykóprótein (P-gp) virkjar í þörmum (t.d. rifampicín, rifabútín, jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín). Samhliða lyfjagjöf mun draga verulega úr plasmabéttni ledípasvírs og sófosbúvírs sem getur leitt til minnkaðrar verkunar Harvoni (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Harvoni skal ekki gefa samhliða öðrum lyfjum sem innihalda sófosbúvír.

Virgni gegn tilteknum arfgerðum

Varðandi ráðlagðar meðferðaráætlanir með mismunandi HCV arfgerðum, sjá kafla 4.2. Varðandi veirufræðilega og klíníska virkni gegn tilteknum arfgerðum, sjá kafla 5.1.

Klínískar upplýsingar til stuðnings notkunar Harvoni hjá sjúklingum sem sýktir eru af HCV af arfgerð 3 eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1). Hlutfallsleg verkun 12 vikna áætlunar sem felur í sér ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírín, samanborett við 24 vikna áætlun með sófosbúvíri + ríbavíríni, hefur ekki verið rannsökuð. Mælt er með því að veita hefðbundna 24 vikna meðferð hjá öllum sjúklingum af arfgerð 3 sem hafa fengið meðferð og hjá þeim sjúklingum af arfgerð 3 sem hafa ekki fengið meðferð og eru með skorpulífur (sjá kafla 4.2).

Klínískar upplýsingar til stuðnings notkunar Harvoni hjá sjúklingum sem sýktir eru af HCV af arfgerðum 2 og 6 eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar Harvoni er notað samhliða amíóðaróni með eða án annarra lyfja sem minnka hjartsláttarhraða. Verkunarhátturinn hefur ekki verið staðfestur.

Samhliða notkun amíóðaróns var takmörkuð í klíníska fasanum við þróun sófosbúvírs ásamt veirulyfjum með beina verkun. Tilvikin eru hugsanlega lífshættuleg og því skal aðeins nota amíóðarón hjá sjúklingum sem fá Harvoni þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef notkun þeirra er frábending.

Sé samhliða notkun amíóðaróns talin nauðsynleg er mælt með nánu eftirliti með sjúklingum við upphaf notkunar Harvoni. Sjúklingar, sem staðfest hefur verið að séu í mikilli hættu á að fá hægtakt, skulu vera undir stöðugu eftirliti í 48 klst. við viðunandi aðstæður fyrir klínískt eftirlit.

Vegna langs helmingunartíma amíóðaróns skal einnig hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem hafa hætt að nota amíóðarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Harvoni.

Einnig skal láta alla sjúklinga sem fá Harvoni í samsetningu með amíóðaróni með eða án annarra lyfja sem minnka hjartsláttarhraða vita af einkennum hægtakts og gáttaslegalrofs og þeim ráðlagt að leita læknaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Meðferð sjúklinga með fyrri útsetningu hvað varðar HCV beinvirk andveirulyf

Hjá sjúklingum sem verða fyrir meðferðarbresti með ledípasvíri/sófosbúvíri verður í flestum tilvikum vart við val stökkbreytinga hvað varðar ónæmi fyrir NS5A, sem dregur verulega úr næmi fyrir ledípasvíri (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn gefa til kynna að slíkar NS5A stökkbreytingar gangi ekki til baka við langtíma eftirfylgni. Sem stendur liggja ekki fyrir neinar upplýsingar til stuðnings árangurs af endurmeðferð hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti með ledípasvíri/sófosbúvíri með síðari áætlun sem fól í sér NS5A hemil. Á sama hátt liggja ekki fyrir neinar upplýsingar til stuðnings árangurs af NS3/4A próteasahemlum hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti við fyrri meðferð sem fól í sér NS3/4A próteasahemil. Slíkir sjúklingar geta því þurft á öðrum flokkum lyfja að halda til þess að losna við HCV sýkingu. Í kjölfarið skal íhuga lengri meðferð handa sjúklingum þar sem óvíst er um síðari möguleika á endurmeðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Harvoni fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki hefur verið lagt mat á öryggi Harvoni hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gauklasíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) eða lokastigs nýrnabilun (ESRD, *end stage renal disease*) sem krefst blóðskilunar. Við samhliða notkun Harvoni með ríbavírini, sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl) < 50 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru með vantempraða skorpulifur og/eða bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu

Verkun ledípasvírs/sófosúbvírs hjá HCV sýktum sjúklingum af arfgerð 5 og arfgerð 6 með vantempraða skorpulifur og/eða sem bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu hefur ekki verið rannsökuð. Meðferð með Harvoni skal taka mið af mati á hugsanlegum ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi.

Notkun ásamt miðlungi öflugum P-gp virkjum

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjarí þörmum (t.d. oxkarbasepín) kunna að draga úr styrk ledípasvírs og sófosúbvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Harvoni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt tilteknum meðferðaráætlunum gegn HIV retróveirum

Harvoni hefur reynst auka útsetningu fyrir tenófóvíri, einkum þegar það er notað ásamt HIV meðferðaráætlun sem felur í sér notkun á tenófóvír dísóproxíl fúmarati og lyfi sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (ritonavír eða kóbísistat). Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hefur ekki verið staðfest. Meta þarf hugsanlega áhættu og ávinning í tengslum við samhliða lyfjagjöf Harvoni ásamt samsettri töflu með föstum skammti sem inniheldur elvitegravír/ kóbísistat/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða tenófóvír dísóproxíl fúmarati sem gefið er samhliða örvuðum HIV próteasahemli (t.d. atazanavíri eða darunavíri), einkum hjá sjúklingum sem eiga aukna hættu á vanstarfsemi nýrna. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Harvoni samhliða elvitegravíri/ kóbísistati/ emtricitabíni/ tenófóvír dísóproxíl fúmarati eða tenófóvír dísóproxíl fúmarati og örvuðum HIV próteasahemli með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvíri. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tenófóvír dísóproxíl fúmarat, emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða elvitegravír/ kóbísistat/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat hvað varðar ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi.

Notkun ásamt HMG-CoA redúktasahemlum

Samhliða lyfjagjöf Harvoni og HMG-CoA redúktasahemla (statína) getur aukið verulega styrk statínsins, sem eykur hættu á vöðvakvillum og rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).

Samhliða sýking HCV (lifrabólguveira C)/HBV (lifrabólguveira B)

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Börn

Harvoni er ekki ráðlagt fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum hópi sjúklinga.

Hjálparefni

Harvoni inniheldur azólitarefnið (sunset yellow FCF) (E110), sem kann að valda ofnæmisviðbrögðum. Það inniheldur einnig laktósa. Þar af leiðandi skulu sjúklingar með galaktósaþþol, Lapp-laktasapurð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ekki taka þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Harvoni inniheldur ledípasvír og sófosbúvír kunna þær milliverkanir sem vart hefur orðið við í tengslum við þessi virku efni að koma fram með Harvoni.

Möguleikar á því að Harvoni hafi áhrif á önnur lyf

Ledípasvír er *in vitro* hemill lyfjaflutningsefnisins P-gp og BCRP-prótínsins og kann að auka frásog hvarfefna þessara flutningsefna sem gefin eru samhliða í þörmum. *In vitro* upplýsingar gefa til kynna að ledípasvír kunni að vera veikur virkir umbrotsensíma á borð við CYP3A4, CYP2C og UGT1A1. Dregið getur úr styrk efnasambanda sem eru hvarfefni þessara ensíma í blóðvökva þegar þau voru gefin samhliða ledípasvíri/sófosbúvíri. Ledípasvír *in vitro* hamlar CYP3A4 og UGT1A1 í þörmum. Lyf sem hafa þröngt lækningabil og umbrotna fyrir tilstilli þessara ísóensíma skal nota með varúð og hafa skal vandlegt eftirlit með þeim.

Möguleikar á því að önnur lyf hafi áhrif á Harvoni

Ledípasvír og sófosbúvír eru hvarfefni lyfjaflutningsefnisins P-gp og BCRP en það er GS-331007 ekki.

Lyf sem eru öflugir P-gp virkjar (rifampicín, rifabútín, jóhannesarjurt, karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín) kunna að draga verulega úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar ledípasvírs/sófosbúvírs og því er notkun þeirra með Harvoni frábending (sjá kafla 4.3). Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. oxkarbasepín) kunna að draga úr plasmabéttni ledípasvírs og sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Samtímis lyfjagjöf slíkra lyfja með Harvoni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Samhliða lyfjagjöf Harvoni með lyfjum sem hamla P-gp og/eða BCRP kann að auka styrk ledípasvírs og sófosbúvírs í blóðvökva án þess að auka styrk GS-331007 í blóðvökva; gefa má því Harvoni samhliða P-gp og/eða BCRP hemlum. Ekki er búist við klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum við ledípasvír/sófosbúvír af völdum CYP450 eða UGT1A1 ensíma.

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náíð eftirlit með INR-gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Harvoni stendur.

Milliverkanir milli Harvoni og annarra lyfja

Tafla 3 veitir lista yfir viðurkenndar eða hugsanlega klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir (þar sem 90% öryggismörk [CI] hlutfalls margfeldismeðaltals minnstu fervika [GLSM] voru innan við „↔“, ofan við „↑“ eða neðan við „↓“ fyrirfram ákveðin jafngildismörk). Þær lyfjamilliverkanir sem lýst er eru byggðar á rannsóknum sem voru annað hvort gerðar með ledípasvíri/sófosbúvíri, eða ledípasvíri og sófosbúvíri sem stökum efnum, eða þær eru fyrirsjáanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram með ledípasvíri/sófosbúvíri. Ekki kemur allt fram í töflunni.

Tafla 3: Milliverkanir milli Harvoni og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
LYF SEM DRAGA ÚR SÝRUMYNDUN		
<i>Sýrubindandi lyf</i>		Leysni ledípasvírs minnkar eftir því sem pH gildi hækkar. Búist er við því að lyf sem hækka pH gildi í maga lækki styrk ledípasvírs. Mælt er með að gefa sýrubindandi lyf og Harvoni með 4 klst. millibili.
T.d. ál- eða magnesíumhýdroxíð; kalsíumkarbónat	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hækkun pH gildis í maga)	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
H₂-viðtakablokkar		
Famótídín (40 mg stakur skammtur)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur) ^c / sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^{c,d} Famótídín skammtað samtímis Harvoni ^d Cimetídín ^e Nizatídín ^e Ranitídín ^e	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sófosbúvír ↑ 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) (Hækkun pH gildis í maga)	H ₂ -viðtakablokka má gefa samtímis eða á svipuðum tíma og Harvoni, í skammti sem ekki er stærri en sem nemur skömmtum sambærilegum við famótídín 40 mg tvisvar á dag.
Famótídín (40 mg stakur skammtur)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur) ^c / sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^{c,d} Famótídín skammtað 12 klst. fyrir Harvoni ^d	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sófosbúvír ↔ 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) (Hækkun pH gildis í maga)	
Prótonpumpuhemlar		
Ómeprazól (20 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur) ^c / sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^c Ómeprazól skammtað samtímis Harvoni Lansóprazól ^e Rabeprazól ^e Pantóprazól ^e Esómeprazól ^e	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sófosbúvír ↔ 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) (Hækkun pH gildis í maga)	Gefa má prótonpumpuhemla sem nemur skömmtum sambærilegum við ómeprazól 20 mg samtímis Harvoni. Ekki skal taka prótonpumpuhemla á undan Harvoni.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Amíóðarón	Milliverkun ekki rannsökuð.	Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er notað samhliða Harvoni (sjá kafla 4.4 og 4.8).
Dígoxín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætlun:</i> ↑ Dígoxín ↔ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hemlun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með dígoxíni kann að auka styrk dígoxíns. Sýna ber aðgát og mælt er með að hafa eftirlit með meðferðarstyrk dígoxíns við samhliða lyfjagjöf með Harvoni.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
SEGAVERNARLYF		
Dabigatran etexilat	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlun: ↑ Dabigatran ↔ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hemlun P-gp)	Mælt er með klínísku eftirliti, þar sem fylgst er með merkjum um blæðingu og blóðleysi, þegar dabigatran etexilat er gefið samhliða Harvoni. Blóðstorkupróf hjálpar til við að auðkenna sjúklinga með aukna hættu á blæðingu vegna aukinnar útsetningar fyrir dabigatran.
K-vítamínhemlar	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Harvoni stendur.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamasepín Fenýtóín Fenóbarbítal	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlun: ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með karbamasepíni, fenóbarbítali, fenýtóíni, öflugum P-gp virkjum í þörmum, er frábending (sjá kafla 4.3).
Oxkarbasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlun: ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með oxkarbasepíni er talin draga úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs, sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
LYF VIÐ MYKOBAKTERÍUM		
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur) ^d	Milliverkun ekki rannsókuð. <i>Áætluð:</i> Rifampicín ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Staðfest:</i> Ledípasvír ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með rifampicíni, öflugum P-gp virki í þörmum, er frábending (sjá kafla 4.3).
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^d	Milliverkun ekki rannsókuð. <i>Áætluð:</i> Rifampicín ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Staðfest:</i> Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (Virkjun P-gp)	
Rifabútín Rifapentín	Milliverkun ekki rannsókuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með rifabútíni, öflugum P-gp virkja í þörmum, er frábending (sjá kafla 4.3). Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rifapentíni er talin draga úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
HCV LYF		
Símeprévír (150 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (30 mg einu sinni á dag)	<p>Símeprévír ↑ C_{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledípasvír ↑ C_{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	Styrkur ledípasvírs, sófosbúvírs og símeprévírs eykst þegar símeprévír er gefið samhliða Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
Símeprévír ^h	<p>Símeprévír ↔ C_{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sófosbúvír ↑ 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 ANDVEIRULYF: BAKRITAHEMLAR		
Efavírenz/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^c / sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	<p>Efavírenz ↔ 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>Emtricitabín ↔ 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>Tenófóvír ↑ 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>Ledípasvír ↓ 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>Sófosbúvír ↔ 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>	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða efavírenz/ emtricitabíns/ tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Emtricitabín/ rilpivirín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^c / sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	<p>Emtricitabín</p> <p>↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)</p> <p>↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirín</p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)</p> <p>↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenófóvír</p> <p>↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39)</p> <p>↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)</p> <p>↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledípasvír</p> <p>↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sófosbúvír</p> <p>↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11)</p> <p>↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)</p> <p>↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða emtricitabíns/ rilpiviríns/ tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
Abakavír/ lamivúdín (600 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^c / sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	<p>Abakavír</p> <p>↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97)</p> <p>↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivúdín</p> <p>↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)</p> <p>↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledípasvír</p> <p>↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19)</p> <p>↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)</p> <p>↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sófosbúvír</p> <p>↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35)</p> <p>↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p>↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða abakavírs/ lamivúdíns er þörf.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
HIV ANDVEIRULYF: HIV PRÓTEASAHEMLAR		
Atazanavír örvað með ritonavíri (300 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^c / sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	<p>Atazanavír $\leftrightarrow C_{max}$ 1,07 (1,00; 1,15) \leftrightarrow AUC 1,33 (1,25; 1,42) $\uparrow C_{min}$ 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledípasvír $\uparrow C_{max}$ 1,98 (1,78; 2,20) \uparrow AUC 2,13 (1,89; 2,40) $\uparrow C_{min}$ 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sófosbúvír $\leftrightarrow C_{max}$ 0,96 (0,88; 1,05) \leftrightarrow AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 1,13 (1,08; 1,19) \leftrightarrow AUC 1,23 (1,18; 1,29) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða atazanavírs (örvað með ritonavíri) er þörf.</p> <p>Varðandi samsetninguna tenófóvír/emtricitabín + atazanavír/ritonavír, sjá upplýsingar hér á eftir.</p>
Atazanavír örvað með ritonavíri (300 mg/ 100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^c / sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^{c, d} Skammtað samtímis ^f	<p>Atazanavír $\leftrightarrow C_{max}$ 1,07 (0,99; 1,14) \leftrightarrow AUC 1,27 (1,18; 1,37) $\uparrow C_{min}$ 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavír $\leftrightarrow C_{max}$ 0,86 (0,79; 0,93) \leftrightarrow AUC 0,97 (0,89; 1,05) $\uparrow C_{min}$ 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabín $\leftrightarrow C_{max}$ 0,98 (0,94; 1,02) \leftrightarrow AUC 1,00 (0,97; 1,04) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenófóvír $\uparrow C_{max}$ 1,47 (1,37; 1,58) \leftrightarrow AUC 1,35 (1,29; 1,42) $\uparrow C_{min}$ 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledípasvír $\uparrow C_{max}$ 1,68 (1,54; 1,84) \uparrow AUC 1,96 (1,74; 2,21) $\uparrow C_{min}$ 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sófosbúvír $\leftrightarrow C_{max}$ 1,01 (0,88; 1,15) \leftrightarrow AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 1,17 (1,12; 1,23) \leftrightarrow AUC 1,31 (1,25; 1,36) $\uparrow C_{min}$ 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Þegar það var gefið með tenófóvír dísóproxíl fúmarati sem notað var samhliða atazanavíri/ritonavíri jók Harvoni styrk tenófóvírs.</p> <p>Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest.</p> <p>Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).</p> <p>Styrkur atazanavírs eykst einnig og hætta er á hækun bílirúbíngilda/gulu. Sú hætta er jafnvel meiri ef ríbavírinn er notað sem hluti af HCV meðferð.</p>

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^d	<p>Darunavír ↔ 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>Ledípasvír ↑ 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>Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða darunavírs (örvað með ritonavíri) er þörf.</p> <p>Varðandi samsetninguna tenófóvír/emtricitabín + darunavír/ritonavír, sjá upplýsingar hér á eftir.</p>
Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)	<p>Darunavír ↔ 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>Sófosbúvír ↑ 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>Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)^c/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)^{c, d}</p> <p>Skammtað samtímis^f</p>	<p>Darunavír ↔ 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>Ritonavír ↔ 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>Emtricitabín ↔ 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>Tenófóvír ↑ 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>Ledípasvír ↔ 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>Sófosbúvír ↓ 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>Þegar það var gefið með darunavíri/ritonavíri sem notað var samhliða tenófóvír dísóproxíl fúmarati jók Harvoni styrk tenófóvírs.</p> <p>Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest.</p> <p>Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Lopinavír örvað með ritonavíri + emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↑ Lopinavír ↑ Ritonavír ↔ Emtricitabín ↑ Tenófóvír ↑ Ledipasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Þegar það er gefið með lopinavíri/ritonavíri sem notað var samhliða tenófóvír dísóproxíl fúmarati er búist við að Harvoni auki styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).
Tipranavír örvað með ritonavíri	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Ledipasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Örvun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með tipranavíri (örvað með ritonavíri) er talin draga úr styrk ledípasvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
HIV ANDVEIRULYF: INTEGRASAHEMLAR		
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag)/ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^d	Raltegravír ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledípasvír ↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða raltegravírs er þörf.
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag)/sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^d	Raltegravír ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sófosbúvír ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Elvitegravír/ kóbísístat/ emtricitabín/ tenófovír dísóproxíl fúmarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^c / sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^c	<p>Milliverkun ekki rannsókuð.</p> <p>Áætluð: ↔ Emtricitabín ↑ Tenófovír</p> <p>Staðfest: Elvitegravír ↔ 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>Kóbísístat ↔ 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>Ledípasvír ↑ 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>Sófosbúvír ↑ 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>Þegar það er gefið með elvitegravíri/ kóbísístat/ emtricitabíni/ tenófovír dísóproxíl fúmarati er búist við að Harvoni auki styrk tenófovírs.</p> <p>Öryggi tenófovír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísístat) hefur ekki verið staðfest.</p> <p>Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).</p>
Dolutegravír	<p>Milliverkun ekki rannsókuð.</p> <p>Áætluð: ↔ Dolutegravír ↔ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007</p>	Engrar skammtaáðlögunar er þörf.
JURTALYF		
Jóhannesarjurt	<p>Milliverkun ekki rannsókuð.</p> <p>Áætluð: ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007</p> <p>(Virkjun P-gp)</p>	Notkun Harvoni með jóhannesarjurt, öflugum P-gp virkja í þörmum, er fráþending (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Rósúvastatín ⁸	<p>↑ Rósúvastatín</p> <p>(Hemlun lyfjaflutningsefnanna OATP og BCRP)</p>	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rósúvastatíni kann að auka verulega styrk rósúvastatíns (margföld aukning AUC) sem tengist aukinni hættu á vöðvakvillum á borð við rákvöðvalýsu. Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rósúvastatíni er fráþending (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Pravastatín ^g	↑ Pravastatín	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með pravastatíni kann að auka verulega styrk pravastatíns, sem tengist aukinni hættu á vöðvakvillum. Mælt er með klínísku og lífeðlisfræðilegu eftirliti hjá þessum sjúklingum og skammtaaðlögunar getur reynst þörf (sjá kafla 4.4).
Önnur statín	Áætluð: ↑ Statín	Ekki er hægt að útiloka milliverkanir með öðrum HMG-CoA redúktasahemlum. Þegar þeir eru gefnir samhliða Harvoni skal íhuga að minnka skammt statína og framkvæma skal vandlegt eftirlit með aukaverkunum af völdum statína (sjá kafla 4.4).
DEYFANDI VERKJALYF		
Metadon	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↔ Ledípasvír	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða metadons er þörf.
Metadon (Metadon viðhaldsmeðferð [30 til 130 mg/daglega])/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^d	R-metadon ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sófosbúvír ↓ 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)	
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín ^g	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↑ Ledípasvír ↔ Ciclosporin	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða cíklósporíns er þörf.
Cíklósporín (600 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^h	Cíklósporín ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sófosbúvír ↑ 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)	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Takrólímus	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↔ Ledípasvír	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða takrólímus er þörf.
Takrólímus (5 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^h	Takrólímus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sófosbúvír ↓ 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)	
GETNADARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Norgestimat/etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/etinýl estradíól 0,025 mg)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag) ^d	Nórelgestrómín ↔ 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) Etinýl estradíól ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Engrar skammtaaðlögunar getnaðarvarnarlyfja til inntöku er þörf.
Norgestimat/ etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinýl estradíól 0,025 mg)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^d	Nórelgestrómín ↔ 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) Etinýl estradíól ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Meðalhluftall (90% CI) lyfjahvarfa lyfja sem gefin eru samhliða öðru rannsóknarlyfinu eða báðum. Engin áhrif = 1,00

b. Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum

c. Gefið sem Harvoni

d. Mörk skorts á milliverkunum á lyfjahvörf 70-143%.

e. Þetta eru lyf innan sama flokks þar sem búast má við svipuðum milliverkunum.

f. Aðskilin lyfjagjöf (með 12 klst. millibili) með atazanavíri/ritonavíri + emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati eða darunavíri/ritonavíri + emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati og Harvoni gaf svipaðar niðurstöður.

g. Þessi rannsókn var framkvæmd með öðrum tveimur beinvirkum andveirulyfjum

h. Lífjafngildi/jafngildismörk 80-125%.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Þegar Harvoni er notað ásamt ríbavírini þarf að gæta ýtrustu varúðar til þess að forðast þungun hjá kvenkyns sjúklingum og kvenkyns mökum karlkyns sjúklinga. Sýnt hefur verið fram á veruleg áhrif

sem valda vansköpunum og/eða fósturdaða hjá öllum dýrategundum sem útsettar hafa verið fyrir ríbavírini. Konur á barneignaraldri eða karlkyns makar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir að henni lýkur eins og ráðlagt er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun ledípasvír, sófosbúvír eða Harvoni á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Engin veruleg áhrif á þroska fósturs hafa komið fram með ledípasvíri eða sófosbúvíri hjá rottum og kaninum. Þó hefur ekki tekist að meta fyllilega útsetningarmörk sem fram komu með sófosbúvíri hjá rottum í hlutfalli við útsetningu af ráðlögðum klínískum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Harvoni á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ledípasvír eða sófosbúvír og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að ledípasvír og umbrotsefni sófosbúvírs skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Þess vegna ættu konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Harvoni.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um menn hvað varðar áhrif Harvoni á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa ledípasvírs eða sófosbúvírs á frjósemi.

Ef ríbavírinn er gefið samhliða Harvoni gilda frábendingar varðandi notkun ríbavírins á meðgöngu og við brjóstagjöf (sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Harvoni (gefið eitt og sér eða ásamt ríbavírini) hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um það að þreyta var algengari hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír en þeim sem fengu lyfleysu.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Mat á öryggi ledípasvírs/sófosbúvírs er byggt á uppsöfnuðum upplýsingum úr þremur 3. stigs klínískum rannsóknum, (ION-3, ION-1 og ION-2), þar sem þátt tóku 215, 539 og 326 sjúklingar sem fengu ledípasvír/sófosbúvír í 8, 12 og 24 vikur, í þessari röð; og 216, 328 og 328 sjúklingar sem fengu ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírinn í samsettri meðferð í 8, 12 og 24 vikur, í þessari röð. Þessar rannsóknir fólu ekki í sér neinn samanburðarhóp sem fékk ekki ledípasvír/sófosbúvír. Frekari upplýsingar fólu í sér tvíblindan samanburð á öryggi ledípasvírs/sófosbúvírs (12 vikur) og lyfleysu hjá 155 sjúklingum með skorpulífur (sjá kafla 5.1).

Hlutfall sjúklinga sem hætti meðferð til frambúðar vegna aukaverkana var 0%, < 1% og 1% hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír í 8, 12 og 24 vikur, í þessari röð; og < 1%, 0% og 2% hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírinn í samsettri meðferð í 8, 12 og 24 vikur, í þessari röð.

Í klínískum rannsóknum voru þreyta og höfuðverkur algengari hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Þegar ledípasvír/sófosbúvír var

rannsakað ásamt ríbavírini voru algengustu aukaverkanirnar í samsettri meðferð ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírinn í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar varðandi meðferð með ríbavírini, án þess að vart yrði við aukna tíðni eða aukinn alvarleika aukaverkana sem búist er við.

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir með Harvoni (Tafla 4). Aukaverkanirnar eru skráðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkun og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 4: Aukaverkanir sem komið hafa fram í meðferð með Harvoni

Tíðni	Aukaverkun
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar	höfuðverkur
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar	útbrot
<i>Almennar aukaverkanir:</i>	
Mjög algengar	þreyta

Sjúklingar sem eru með vantempraða skorpulifur og/eða bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu

Öryggisupplýsingar varðandi ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini í 12 eða 24 vikur hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm og/eða sem hafa gengist undir lifrarígræðslu voru metnar í opinni rannsókn (SOLAR-1). Engar nýjar aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum sem voru með vantempraða skorpulifur og/eða höfðu gengist undir lifrarígræðslu og fengu ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini. Þrátt fyrir að aukaverkanir, þ.m.t. alvarlegar aukaverkanir, kæmu oft fram í þessari rannsókn en í rannsóknum þar sem sjúklingar með vantempraðan sjúkdóm og/eða sjúklingar sem höfðu gengist undir lifrarígræðslu voru ekki hafðir með, voru þær aukaverkanir sem fram komu eins og þær sem búist var við sem klínískum afleiðingum af langt gengnum lifrarsjúkdómi og/eða ígræðslu eða í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar varðandi meðferð með ríbavírini (sjá nákvæmar upplýsingar um rannsóknina í kafla 5.1).

Lækkun blóðrauða í < 10 g/dl og $< 8,5$ g/dl meðan á meðferð stóð kom fram hjá 39% og 13% af sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini, í þessari röð. Notkun ríbavírins var hætt hjá 19% sjúklinga.

Skipt var um ónæmisbælandi lyf hjá 10% þeirra sem fengu lifrarígræðslu.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Harvoni hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Takttruflanir

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar Harvoni er notað samhliða amíódaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stærstu skráðu skammtarnir af ledípasvíri og sófosbúvíri voru 120 mg tvisvar daglega í 10 daga og stakur 1.200 mg skammtur, í þessari röð. Í þessum rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum varð ekki vart við nein óæskileg áhrif við þessa skammta og aukaverkanir voru af svipaðri tíðni og alvarleika og tilkynnt var um í hópnum sem fengu lyfleysu. Áhrif af stærri skömmtum eru ekki þekkt.

Ekki er til neitt sérstakt mótefni gegn ofskömmtun Harvoni. Ef ofskömmtun verður þarf að hafa eftirlit með sjúklingi hvað varðar merki um eiturverkanir. Meðferð vegna ofskömmtunar Harvoni felst í almennum stuðningsaðgerðum svo sem eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Ólíklegt er að blóðskilun fjarlægi ledípasvír að miklu leyti þar sem ledípasvír binst verulega prótínum í blóðvökva. Með blóðskilun er hægt að fjarlægja megin umbrotsefni sófosbúvírs, GS-331007, á árangursríkan hátt, með 53% útdráttarhlutfalli.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beinvirkt andveirulyf; ATC-flokkur: J05AX65

Verkunarháttur

Ledípasvír er HCV hemill sem hefur áhrif á HCV NS5A prótínið, sem skiptir megin máli fyrir bæði RNA afritun og byggingu HCV veirueinda. Lífefnafræðileg staðfesting á hemlun NS5A af völdum ledípasvírs er ekki möguleg á þessu stigi þar sem NS5A hefur enga ensímvirgni. *In vitro* rannsóknir á ónæmi og víxlónæmi gefa til kynna að virkni ledípasvírs hafi fyrst og fremst áhrif á NS5A.

Sófosbúvír er hemill hjá öllum arfgerðum hvað varðar HCV NS5B RNA-háða RNA fjölliðu, sem skiptir megin máli við veirufjölgun. Sófosbúvír er nukleótíðaförlyf sem umbrotnar í frumum og myndar síðan lyfjafræðilega virkt úridínhlíðstæðuþrífosfat (GS-461203), sem getur sameinast HCV RNA fyrir tilstilli NS5B fjölliðunnar og stöðvar keðjuna. GS-461203 (virkt umbrotsefni sófosbúvírs) virkar ekki sem hemill á DNA manna og RNA fjölliðu og er heldur ekki hemill fyrir RNA fjölliðu hvatbera.

Virkni gegn veirum

EC₅₀ gildi ledípasvírs og sófosbúvírs gegn afritum í fullri lengd eða blendningsafritum sem fólu í sér NS5A og NS5B raðir úr klínískum stofnum koma fram á töflu 5. 40% sermi manna hafði engin áhrif á virkni sófosbúvírs gegn HCV en minnkaði virkni ledípasvírs gegn HCV 12-falt gegn HCV afritum af arfgerð 1a.

Tafla 5: Virkni ledípasvírs og sófosbúvírs gegn blendlingsafritum

Arfgerð afrita	Virkni ledípasvírs (EC ₅₀ , nM)		Virkni sófosbúvírs (EC ₅₀ , nM)	
	Stöðug afrit	NS5A tímabundin afrit Miðgildi (á bilinu) ^a	Stöðug afrit	NS5B tímabundin afrit Miðgildi (á bilinu) ^a
Arfgerð 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Arfgerð 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Arfgerð 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Arfgerð 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Arfgerð 3a	168	-	50	81 (24-181)
Arfgerð 4a	0,39	-	40	-
Arfgerð 4d	0,60	-	-	-
Arfgerð 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Arfgerð 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Arfgerð 6e	264 ^b	-	-	-

a. Tímabundin afrit sem bera NS5A eða NS5B úr stofnum sjúklinga.

b. Blendlingsafrit sem bera NS5A gen af arfgerð 2b, 5a, 6a og 6e voru notuð til þess að prófa ledípasvír en blendlingsafrit sem bera NS5B gen af arfgerð 2b, 5a eða 6a voru notuð til þess að prófa sófosbúvír.

Ónæmi

Við frumuræktun

HCV afrit með minnkað næmi gagnvart ledípasvíri hafa verið valin í frumuræktun fyrir arfgerðir 1a og 1b. Minnkað næmi fyrir ledípasvíri var sett í samhengi við megin NS5A skiptihvarfið Y93H bæði hjá arfgerð 1a og 1b. Auk þess myndaðist Q30E skiptihvarf hjá afritum af arfgerð 1a. Stökkbreytingar NS5A RAV með endurröðun sýndu að skiptihvörf sem ollu vægi breytingar sem nam > 100 og ≤ 1.000 hvað varðar næmi gagnvart ledípasvíri eru Q30H/R, L31I/M/V, P32L og Y93T í arfgerð 1a og P58D og Y93S í arfgerð 1b; og skiptihvörf sem ollu vægi breytingar sem nam > 1.000 eru M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S í arfgerð 1a og A92K og Y93H í arfgerð 1b.

HCV afrit með minnkað næmi gagnvart sófosbúvíri hafa verið valin í frumuræktun fyrir margar arfgerðir, svo sem 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Minnkað næmi fyrir sófosbúvíri var sett í samhengi við megin NS5B skiptihvarfið S282T hjá öllum arfgerðum afrita sem rannsakaðar voru. Stökkbreytingar S282T skiptihvarfsins með endurröðun í afritum á 8 arfgerðum dró 2 til 18-falt úr næmi fyrir sófosbúvíri og dró úr veirufjöldun sem nam 89% til 99% samanborið við samsvarandi villigerð.

Í klínískum rannsóknum – Arfgerð 1

Í safngreiningu á sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír í 3. stigs rannsóknum, (ION-3, ION-1 og ION-2), gátu 37 sjúklingar (29 með arfgerð 1a og 8 með arfgerð 1b) tekið þátt í greiningu á ónæmi vegna veirubrests eða vegna þess að notkun rannsóknarlyfsins var hætt snemma og þar sem þeir voru með HCV RNA > 1.000 a.e./ml. NS5A og NS5B upplýsingar um djúpa raðgreiningu (viðmiðunargildi mælingar var 1%) eftir grunnviðmið lágu fyrir hjá 37/37 og 36/37 sjúklingum, í þessari röð.

Afbrigði NS5A (RAV) í tengslum við ónæmi komu fram í stofnum eftir grunnviðmið úr 29/37 (22/29 af arfgerð 1a og 7/8 af arfgerð 1b) sjúklingum sem náðu ekki varanlegri veirusvörun (SVR). Af þeim 29 sjúklingum sem voru með arfgerð 1a og voru tækir í ónæmisprófun voru 22/29 (76%) sjúklingar með eitt eða fleiri NS5A RAV staðsett á K24, M28, Q30, L31, S38 og Y93 þegar brestur átti sér stað, en þeir 7/29 sem eftir voru sýndu ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað. Algengustu afbrigðin voru Q30R, Y93H og L31M. Af þeim 8 sjúklingum með arfgerð 1b sem voru tækir í prófun á ónæmi voru 7/8 (88%) með eitt eða fleiri NS5A RAV staðsett á L31 og Y93 þegar brestur átti sér stað, en 1/8 sjúklingur hafði ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað. Algengasta afbrigðið var Y93H. Af þeim 8 sjúklingum sem höfðu ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað fengu 7 sjúklingar meðferð í 8 vikur (n = 3 með ledípasvíri/sófosbúvíri; n = 4 með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríabavírinn) og 1 sjúklingur fékk ledípasvír/sófosbúvír í 12 vikur. Í svipgerðargreiningum sýndu stofnar eftir grunnviðmið úr sjúklingum sem voru með NS5A RAV þegar brestur átti sér stað 20- til að minnsta kosti 243-falt (stærsti skammtur sem var prófaður) minnkað næmi gagnvart ledípasvíri. Stökkbreytingar Y93H skiptihvarfsins með endurröðun bæði hjá arfgerð 1a og 1b auk Q30R og L31M skiptihvarfsins í arfgerð 1a dró verulega úr næmi fyrir ledípasvíri (vægi breytingar á EC₅₀ gildi var á bilinu 544-falt til 1.677-falt).

Skiptihvarf S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri í NS5B greindist ekki í neinum stofnum með veirubrest úr 3. stigs rannsóknunum. Hins vegar greindist NS5B S282T skiptihvarf ásamt NS5A skiptihvörfunum L31M, Y93H og Q30L hjá einum sjúklingi þegar brestur átti sér stað eftir 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 2. stigs rannsókn (LONESTAR). Þessi sjúklingur var í kjölfarið meðhöndlaður að nýju með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírinn í 24 vikur og náði SVR að lokinni endurmeðferð.

Í SIRIUS rannsókninni (sjá „Verkun og öryggi“, hér á eftir) fengu 5 sjúklingar með sýkingu af arfgerð 1 bakslag eftir meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri, með eða án ríbavírins. Vart varð við NS5A RAV við bakslag hjá 5/5 sjúklingum (fyrir arfgerð 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] og Q30R [n = 1]; fyrir arfgerð 1b: Y93H [n = 3]).

Í SOLAR-1 rannsókninni (sjá „Verkun og öryggi“, hér á eftir) fengu 13 sjúklingar með sýkingu af arfgerð 1 bakslag eftir meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírinni. Vart varð við NS5A RAV við bakslag hjá 11/13 sjúklingum (fyrir arfgerð 1a: Q30R eingöngu [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; fyrir arfgerð 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

Í klínískum rannsóknum – Arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6

NS5A RAV: Enginn sjúklingur með sýkingu af arfgerð 2 fékk bakslag í klínísku rannsókninni og því liggja engin gögn fyrir um NS5A RAV þegar brestur átti sér stað.

Hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 3 og með veirubrest, kom myndun NS5A RAV (þ.m.t. aukning á RAV við grunnviðmið) yfirleitt ekki fram þegar brestur átti sér stað (n = 17).

Aðeins fáir sjúklingar með sýkingu af arfgerð 4, 5 og 6 hafa verið metnir (samtals 5 sjúklingar með brest). NS5A skiptihvarfið Y93C kom fram í HCV hjá 1 sjúklingi (arfgerð 4) en NS5A RAV við grunnviðmið kom fram þegar brestur átti sér stað hjá öllum sjúklingum.

NS5B RAV: NS5B skiptihvarfið S282T kom fram hjá 1/17 sjúklingum með HCV af arfgerð 3 og veirubrest og hjá 1/3, 1/1 og 1/1 sjúklingum með HCV af arfgerðum 4, 5 og 6 og veirubrest, í þeirri röð.

Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunnviðmið á meðferðarárangur

Arfgerð 1

Greiningar voru framkvæmdar til þess að kanna tengsl milli NS5A RAV við grunnviðmið og meðferðarárangurs. Í safngreiningu á 3. stigs rannsóknunum voru 16% sjúklinga með greinanleg NS5A RAV við grunnviðmið í þýðisraðgreiningu eða djúpri raðgreiningu, burtséð frá undirflokki. NS5A RAV við grunnviðmið voru til staðar í of miklu magni hjá sjúklingum sem fengu bakslag í 3. stigs rannsóknunum (sjá „Verkun og öryggi“).

Eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri (án ríbavírins) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð (armur 1 í ION-2 rannsókninni) náðist SVR hjá 4/4 sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli vægi breytingar með ledípasvíri sem nam ≤ 100 . Í sama meðferðararmi kom fram bakslag hjá 4/13 (31%) sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli vægi breytingar sem nam > 100 , samanborið við 3/95 (3%) hjá þeim höfðu ekkert RAV við grunnviðmið eða sem höfðu RAV sem olli vægi breytingar sem nam ≤ 100 .

Eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírinni hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð og voru með tempraða skorpulífur (SIRIUS, n = 77) náðist SVR12 hjá 8/8 sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli > 100 -falt minnkuðu næmi fyrir ledípasvíri.

NS5A RAV hópurinn sem sýndi > 100 -falda breytingu voru eftirfarandi skiptihvörf í arfgerð 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) eða í arfgerð 1b (Y93H). Hlutfall þeirra sem sýndu slík NS5A RAV við grunnviðmið við djúpa raðgreiningu var allt frá því að vera mjög lágt (viðmiðunargildi mælingar = 1%) í það að vera hátt (meginhluti í blóðvökva).

Skiptihvarf S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri greindist ekki í NS5B röð við grunnviðmið hjá neinum sjúklingi í 3. stigs rannsóknunum við þýðisraðgreiningu eða djúpa raðgreiningu. SVR var náð hjá öllum 24 sjúklingunum (n = 20 með L159F+C316N; n = 1 með L159F; og n = 3 með N142T) sem voru með afbrigði við grunnviðmið í tengslum við ónæmi gagnvart NS5B nukleósíðahemlum.

Eftir meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini í 12 vikur hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir lifrarígræðslu og voru með tempraðan lifrarsjúkdóm (SOLAR-1), kom ekki fram bakslag hjá neinum þeirra sjúklinga (n = 8) með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli vægi breytingar með ledípasvíri sem nam > 100. Eftir meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini í 12 vikur hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm (burtséð frá stöðu lifrarígræðslu), kom fram bakslag hjá 3/7 sjúklingum sem voru frá upphafi með NS5A RAV sem olli > 100-faldri minnkun á næmi fyrir ledípasvíri, samanborið við 4/68 hjá þeim voru frá upphafi ekki með RAV eða með RAV sem olli ≤ 100-faldri minnkun á næmi fyrir ledípasvíri.

Arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6

Vegna smæðar rannsóknanna hafa áhrif NS5A RAV við grunnviðmið á meðferðarárangur sjúklinga með arfgerðir 2, 3, 4, 5 eða 6 CHC ekki verið metin að fullu. Enginn verulegur munur á niðurstöðum kom fram eftir því hvort NS5A RAV við grunnviðmið var til staðar eða ekki.

Víxlónæmi

Ledípasvír hafði fulla virkni gegn skiptihvarfi S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri í NS5B en öll skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart ledípasvíri í NS5A voru fullkomlega næm fyrir sófosbúvíri. Bæði sófosbúvír og ledípasvír voru fyllilega virk gegn skiptihvörfum sem tengdust ónæmi fyrir öðrum beinvirkun andveirulyfjum með aðra verkunarhætti, svo sem NS5B sem ekki eru nukleósíðahemlar og NS3 próteasahemlar. NS5A skiptihvörf sem valda ónæmi gagnvart ledípasvíri kunna að draga úr virkni annarra NS5A hemla gegn veirum.

Verkun og öryggi

Verkun Harvoni (ledípasvír [LDV]/sófosbúvír [SOF]) var metin í þremur opnum 3. stigs rannsóknum þar sem upplýsingar lágu fyrir um alls 1.950 sjúklinga með arfgerð 1 CHC. Ein af 3. stigs rannsóknunum þremur var framkvæmd á sjúklingum sem voru ekki með skorpulífur og sem höfðu ekki fengið meðferð (ION-3); ein rannsókn á sjúklingum sem voru með eða voru ekki með skorpulífur og sem höfðu ekki fengið meðferð (ION-1); og ein rannsókn á sjúklingum sem voru með eða voru ekki með skorpulífur sem fengu meðferðarbrest með fyrri meðferðaráætlun með interferóni, þar með taldar meðferðaráætlunum með HCV próteasahemli (ION-2). Sjúklingar í þessum rannsóknum voru með tempraðan lifrarsjúkdóm. Í öllum þremur 3. stigs rannsóknum var verkun ledípasvírs/sófosbúvírs með eða án ríbavírins metin.

Lengd meðferðar var fyrirfram ákveðin í hverri rannsókn. HCV RNA gildi í blóðvökva voru mæld í klínískum rannsóknum þar sem stuðst var við COBAS TaqMan HCV próf (útgáfu 2.0), til notkunar ásamt High Pure System. Prófið hafði lægri magngreiningarmörkin (LLOQ, *lower limit of quantification*) 25 a.e./ml. Varanleg veirusvörun (SVR, *sustained virologic response*) var megin endapunkturinn við að ákvarða lækningarhlutfall HCV og var skilgreind sem HCV RNA innan við LLOQ 12 vikum eftir að meðferð var hætt.

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð og eru ekki með skorpulífur – ION-3 (rannsókn 0108) – arfgerð 1

Í ION-3 var mat lagt á 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri, með eða án ríbavírins og 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð og eru ekki með skorpulífur af arfgerð 1 CHC. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 í einn af þremur meðferðarhópum og lagskipt eftir HCV arfgerð (1a samanborið við 1b).

Tafla 6: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-3 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	LDV/SOF 8 vikur (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 216)	LDV/SOF 12 vikur (n = 216)	ALLS (n = 647)
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Karlkyn	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Hvítir	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Arfgerð 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
IL28CC arfgerð	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>METAVIR skor mælt með FibroTest prófi^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)
Ekki hægt að túlka	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. Einn sjúklingur í LDV/SOF 8 vikna meðferðarminum var ekki með staðfesta undirgerð af arfgerð 1.

b. Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tafla 7: Svörunartíðni í ION-3 rannsókninni

	LDV/SOF 8 vikur (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 216)	LDV/SOF 12 vikur (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>			
Veirufraðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/215	0/216	0/216
Bakslag ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Annað ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Arfgerð</i>			
Arfgerð 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Arfgerð 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufraðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

8 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins reyndist ekki síðri en 8 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri ásamt ríbavírini (meðferðarmunur 0,9%; 95% öryggisbil: -3,9% til 5,7%) og 12 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri (meðferðarmunur -2,3%; 97,5% öryggisbil: -7,2% til 3,6%). Hjá sjúklingum með HCV RNA < 6 milljón a.e./ml við grunnviðmið reyndist SVR vera 97% (119/123) eftir 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri og 96% (126/131) eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri.

Tafla 8: Bakslagstíðni eftir einkennum við grunnviðmið í ION-3 rannsókninni, þýði með veirufræðilegan meðferðarrest*

	LDV/SOF 8 vikur (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 210)	LDV/SOF 12 vikur (n = 211)
<i>Kyn</i>			
Karlkyn	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Kvenkyn	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 arfgerð</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Annað en CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV RNA við grunnviðmið^a</i>			
HCV RNA < 6 milljón a.e./ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 milljón a.e./ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Sjúklingar sem komu ekki í eftirfylgni eða drógu samþykki til baka eru ekki hafðir með.

a. HCV RNA gildi voru metin með Roche TaqMan prófi. HCV RNA gildi sjúklings geta verið mismunandi frá einni skoðun til annarrar.

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð og eru með eða án skorpulifrar – ION-1 (rannsókn 0102) – arfgerð 1

ION-1 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem verið var að meta 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með eða án ríbavírins hjá 865 sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með CHC af arfgerð 1, þar með talið þeim sem eru með skorpulifur (slembiraðað 1:1:1:1). Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulifur var til staðar og HCV arfgerð (1a samanborið við 1b).

Tafla 9: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-1 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	LDV/SOF 12 vikur (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 vikur (n = 217)	LDV/SOF 24 vikur (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 vikur (n = 217)	ALLS (n = 865)
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Karlkyn	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Hvítir	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Arfgerð 1a ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC arfgerð	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>METAVIR skor mælt með FibroTest prófi^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)
Ekki hægt að túlka	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Tveir sjúklingar í LDV/SOF 12 vikna meðferðarminum, einn sjúklingur í LDV/SOF+RBV 12 vikna meðferðarminum, tveir sjúklingar í LDV/SOF 24 vikna meðferðarminum og tveir sjúklingar í LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðarminum voru ekki með staðfesta undirgerð af arfgerð 1.

b. Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tafla 10: Svörunartíðni í ION-1 rannsókninni

	LDV/SOF 12 vikur (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 217)	LDV/SOF 24 vikur (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>				
Veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Bakslag ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Annað ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>SVR tíðni fyrir valda undirhópa</i>				
<i>Arfgerð</i>				
Arfgerð 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Arfgerð 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Skorpulífur^d</i>				
Nei	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Já	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. Einn sjúklingur var útilokaður frá LDV/SOF 12 vikna meðferðarminum og einn sjúklingur var útilokaður frá LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðarminum þar sem báðir sjúklingarnir voru sýktir af CHC af arfgerð 4.

b. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

c. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

d. Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulífur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

Fullorðnir sem hafa þegar fengið meðferð og eru með eða án skorpulífrar – ION-2 (rannsókn 0109) – arfgerð 1

ION-2 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem metin var 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með eða án ribavírins (slembiraðað 1:1:1:1) hjá HCV sýktum sjúklingum af arfgerð 1, með eða án skorpulífrar, sem fengu meðferðarrest með fyrri meðferðaráætlun með interferóni, þar með talið meðferðaráætlunum með HCV próteasahemli. Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulífur var til staðar, eftir HCV arfgerð (1a samanborið við 1b) og svörun við fyrri HCV meðferð (bakslag/gegnumbrot samanborið við skort á svörun).

Tafla 11: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-2 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 vikur (n = 111)	LDV/SOF 24 vikur (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 vikur (n = 111)	ALLS (n = 440)
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Karlkyn	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Hvítir	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Arfgerð 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Fyrri HCV meðferð</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV próteasahemill + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
IL28CC arfgerð	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>METAVIR skor mælt með FibroTest prófi^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)
Ekki hægt að túlka	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. Einn sjúklingur í LDV/SOF 24 vikna meðferðarminum og einn sjúklingur í LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðarminum höfðu áður orðið fyrir meðferðarrest í meðferðaráætlun með ópegýleruðu interferóni.

b. Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Table 12: Svörunartíðni í ION-2 rannsókninni

	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 111)	LDV/SOF 24 vikur (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>				
Veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Bakslag ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Annað ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>SVR tíðni hjá völdum undirhópum</i>				
<i>Arfgerð</i>				
Arfgerð 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Arfgerð 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Skorpulífur</i>				
Nei	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Já ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Fyrri HCV meðferð</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV próteasahemill + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

c. Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulífur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

d. Metavir skor = 4 eða Ishak skor ≥ 5 samkvæmt lifrarsýni, eða FibroTest skor sem nemur > 0,75 og (APRI) > 2.

Tafla 13 sýnir bakslagstíðni 12 vikna meðferðaráætlana (með eða án ríbavírins) fyrir valda undirhópa (sjá einnig kafla hér á undan, „Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunnviðmið á meðferðarárangur“). Hjá sjúklingum án skorpulífur kom bakslag aðeins fram ef um var að ræða NS5A RAV við grunnviðmið og meðan á meðferð stóð með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins. Hjá sjúklingum með skorpulífur kom bakslag fram með báðum meðferðaráætlunum og burtséð frá því hvort um var að ræða NS5A RAV við grunnviðmið eða ekki.

Tafla 13: Bakslagstíðni fyrir valda undirhópa í rannsókn ION-2

	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 111)	LDV/SOF 24 vikur (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 111)
Fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun við lok meðferðar	108	111	109	110
<i>Skorpulífur</i>				
Nei	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Já	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Skiptihvarf í NS5A við grunnviðmið í tengslum við ónæmi^c</i>				
Nei	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Já	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. Þessir 4 einstaklingar sem fengu bakslag en voru ekki með skorpulífur sýndu allir fjölbrigðni við grunnviðmið í tengslum við ónæmi.

b. Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulífur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

c. Í greiningunni (með djúpri raðgreiningu) kom fram fjölbrigðni í NS5A í tengslum við ónæmi sem olli > 2,5-faldri breytingu á 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 fyrir arfgerð 1a og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S fyrir arfgerð 1b HCV sýkingar).

d. 3/3 af þessum sjúklingum voru með skorpulífur.

e. 0/4 af þessum sjúklingum voru með skorpulífur.

f. Fyrir einn sjúkling sem náði veiruálagi < LLOQ í lok meðferðar skorti NS5A upplýsingar við grunnviðmið og var hann útilokaður frá greiningunni.

Fullorðnir með skorpulífur sem hafa þegar fengið meðferð – SIRIUS – arfgerð 1

Í SIRIUS tóku þátt sjúklingar með tempraða skorpulífur sem fyrst höfðu fengið meðferðarbrest með pegýleruðu interferóni (PEG-IFN) + ríbavírini og síðan fengið meðferðarbrest með pegýleruðu interferóni + ríbavírini + NS3/4A próteasahemli. Skorpulífur var skilgreind samkvæmt sýni, Fibroscan (> 12,5 kPa) eða FibroTest > 0,75 og AST:hlutfallsstuðli blóðflagna (APRI) sem nam > 2.

Í rannsókninni (tvíblindri og með samanburði við lyfleysu) var lagt mat á 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri (með lyfleysu í stað ríbavírins) samanborið við 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini. Sjúklingar í seinni meðferðarminum fengu lyfleysu (í stað ledípasvírs/sófosbúvírs og ríbavírins) fyrstu 12 vikurnar og síðan virka blindaða meðferð næstu 12 vikurnar. Sjúklingum var lagskipt eftir HCV arfgerð (1a samanborið við 1b) og fyrri meðferðarsvörun (hvort HCV RNA < LLOQ var náð).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið voru svipuð í meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 56 ár (á bilinu: 23 til 77); 74% sjúklinga voru karlkyns; 97% voru hvítir; 63% voru með sýkingu af arfgerð 1a HCV og 94% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT).

Af þeim 155 sjúklingum sem voru skráðir hætti 1 sjúklingur meðferð meðan hann fékk lyfleysu. Af þeim 154 sem eftir voru náðu alls 149 sjúklingar SVR12 í báðum meðferðarhópum; 96% (74/77) sjúklinga í hópnum sem fékk ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini í 12 vikur og 97% (75/77) sjúklinga í hópnum sem fékk ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur. Allir sjúklingarnir 5 sem ekki náðu SVR12 fengu bakslag eftir að hafa sýnt svörun í lok meðferðar (sjá kaflann „Ónæmi“ – „Í klínískum rannsóknum“ hér að ofan).

Fullorðnir sem hafa þegar fengið meðferð en fengið meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN

Verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN er staðfest af tveimur klínískum rannsóknum. Í rannsókn 1118 voru 44 sjúklingar með sýkingu af arfgerð 1, þ.m.t. 12 sjúklingar með skorpulífur, sem áður höfðu fengið meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini + PEG-IFN eða með sófosbúvíri + ríbavírini meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírini í 12 vikur; SVR var 100% (44/44). Í rannsókn ION-4 tóku þátt 13 sjúklingar sem voru samhliða sýktir af HCV/HIV af arfgerð 1, þ.m.t. 1 sjúklingur með skorpulífur, og fengu meðferðarbrest með meðferðaráætlun með sófosbúvíri + ríbavírini; SVR var 100% (13/13) eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri.

Fullorðnir sem eru samhliða sýktir af HCV/HIV– ION-4

ION-4 var opin klínísk rannsókn til þess að meta öryggi og verkun 12 vikna meðferðar með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins hjá sjúklingum með HCV sem höfðu ekki fengið meðferð og sem höfðu fengið meðferð. Sjúklingarnir voru með CHC af arfgerð 1 eða 4 og voru einnig sýktir af HIV-1. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð höfðu fengið meðferðarbrest með PEG-IFN + ríbavírini ± HCV próteasahemli eða sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN. Sjúklingarnir voru í stöðugri HIV-1 andretroveirumeðferð sem fól í sér emtricitabín/tenófovír dísóproxíl fúmarat gefið ásamt efavírenz, rilpivíríni eða raltegravíri.

Miðgildi aldurs var 52 ár (á bilinu: 26 til 72); 82% sjúklinganna voru karlkyns; 61% voru hvítir; 34% voru svartir; 75% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a; 2% voru með sýkingu af arfgerð 4; 76% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); og 20% voru með tempraða skorpulífur. Fimmtíu og fimm prósent (55%) sjúklinganna höfðu fengið meðferð.

Tafla 14: Svörunartíðni í ION-4 rannsókninni.

	LDV/SOF 12 vikur (n = 335)
SVR	96% (321/335) ^a
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>	
Veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	< 1% (2/335)
Bakslag ^b	3% (10/333)
Annað ^c	< 1% (2/335)
<i>SVR tíðni hjá völdum undirhópum</i>	
Sjúklingar með skorpulifur	94% (63/67)
Sjúklingar sem hafa fengið meðferð og eru með skorpulifur	98% (46/47)

a. 8 sjúklingar með HCV sýkingu af arfgerð 4 voru skráðir í rannsóknina þar sem 8/8 náðu SVR12.

b. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

c. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Fullorðnir sem eru samhliða sýktir af HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE var opin rannsókn til þess að meta 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri hjá 50 sjúklingum með CHC af arfgerð 1 sem voru samhliða sýktir af HIV. Enginn sjúklingur hafði fengið HCV meðferð og enginn var með skorpulifur, 26% (13/50) sjúklingar höfðu ekki fengið retróveirulyf gegn HIV og 74% (37/50) sjúklinga fengu samhliða retróveirulyf gegn HIV. Þegar bráðabrigðagreiningin fór fram höfðu 40 sjúklingar náð 12 vikum eftir meðferð og SVR12 var 98% (39/40).

Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu og hafa gengist undir lifrarígræðslu – SOLAR-1

SOLAR-1 er opin, fjölsetra rannsókn þar sem lagt er mat á 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírini hjá sjúklingum með CHC af arfgerð 1 eða 4 sem eru með langt kominn lifrarsjúkdóm og/eða hafa gengist undir lifrarígræðslu. Verið er að meta sjö sjúklingahópa (sjúklinga með vantempraða skorpulifur [CPT B og C] fyrir ígræðslu; eftir ígræðslu, engin skorpulifur; eftir ígræðslu, CPT A; eftir ígræðslu CPT B; eftir ígræðslu CPT C; eftir ígræðslu, gallteppulifrabólga ásamt bandvefsmýndun [FCH, *fibrosing cholestatic hepatitis*]). Sjúklingar með CPT skor > 12 voru ekki hafðir með.

Tafla 15: Svörunartíðni (SVR12) í SOLAR-1 rannsókninni

	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 168)^a		LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 163)^a	
	SVR	Bakslag	SVR	Bakslag
<i>Fyrir ígræðslu</i>				
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)
<i>Eftir ígræðslu</i>				
Metavir skor F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A ^b	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B ^b	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C ^b	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FCH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Sex sjúklingar (1 í 12 vikna og 5 í 24 vikna meðferðarhópnum) með HCV RNA < LLOQ við síðustu mælingu fyrir ígræðslu, fengu ígræðslu fyrir SVR12 og voru ekki hafðir með í greiningum á SVR12 og bakslagi. Aðeins sjúklingar sem sýndu SVR12 eða bakslag voru hafðir með í greiningum á bakslagi.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = CPT skor 5-6 (temprað), CPT B = CPT skor 7-9 (vantemprað), CPT C = CPT skor 10-12 (vantemprað).

Af 169 sjúklingum með vantempraða skorpulifur (CPT B eða C fyrir eða eftir ígræðslu) voru sjúklingar sem náðu SVR12 og voru með fyrirliggjandi rannsóknarupplýsingar eftir meðferðarviku 12 (t.d. að frátöldum sjúklingum sem dóu, fengu ígræðslu eða sem upplýsingar vantaði um á þessum tímamarki) metnir með tilliti til breytinga á MELD (*model for end stage liver disease*) og CPT skorum.

Breyting á MELD skori: 53% (72/135) og 21% (28/135) sýndu fram á framför eða enga breytingu á MELD skori frá grunnviðmiði fram að viku 4 eftir meðferð, í þessari röð; af 35 sjúklingum með MELD skor sem nam ≥ 15 við grunnviðmið voru 63% (22/35) með MELD skor sem nam < 15 í viku 12 eftir meðferð. Framför MELD skora var að miklu leyti vegna framfarar hvað varðar heildarbílirúbíngildi.

Breyting á CPT: 59% (79/133) og 34% (45/133) sýndu fram á framför eða enga breytingu á CPT skorum frá grunnviðmiði fram að viku 12 eftir meðferð, í þessari röð; af 39 sjúklingum með CPT C skorpulifur við grunnviðmið voru 56% (22/39) með CPT B skorpulifur í viku 12 eftir meðferð; af 99 sjúklingum með CPT B skorpulifur við grunnviðmið voru 29% (27/92) með CPT A skorpulifur í viku 12 eftir meðferð. Framför CPT skora var að miklu leyti vegna framfarar hvað varðar heildarbílirúbíngildi og albúmín.

Verkun og öryggi – hvað varðar arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6 (sjá einnig kafla 4.4)

Ledípasvír/sófosbúvír hefur verið metið m.t.t. meðferðar við sýkingum sem ekki eru af arfgerð 1 í litlum 2. stigs rannsóknum, eins og tekið er saman hér á eftir.

Sjúklingar með eða án skorpulifrar, sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða sem höfðu áður fengið meðferðarrest eftir meðferð með PEG-IFN + ríbavírini +/- HCV próteasahemlum, voru skráðir í klínísku rannsóknirnar.

Meðferð við sýkingu af arfgerðum 2, 4, 5 og 6 samanstóð af ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins, gefnu í 12 vikur (tafla 16). Við sýkingu af arfgerð 3 var ledípasvír/sófosbúvír gefið með eða án ríbavírins, einnig í 12 vikur (tafla 17).

Tafla 16: Svörunartíðni (SVR12) með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerðum 2, 4, 5 og 6

Rannsókn	GT	n	TE ^a	SVR12		Bakslag ^b
				Heildar	Skorpulifur	
Rannsókn 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Rannsókn 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Rannsókn 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Rannsókn 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a. TE: Fjöldi sjúklinga sem höfðu fengið meðferð.

b. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA $<$ LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

Tafla 17: Svörunartíðni (SVR12) hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 vikur		LDV/SOF 12 vikur	
	SVR	Bakslag ^a	SVR	Bakslag ^a
<i>Hafa ekki fengið meðferð</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Sjúklingar án skorpulifrar	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Sjúklingar með skorpulifur	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Hafa fengið meðferð</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Sjúklingar án skorpulifrar	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Sjúklingar með skorpulifur	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: Ekki rannsakað (*Not studied*).

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA $<$ LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ledípasvíri/sófosbúvíri hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð langvinnrar lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í kjölfar inntöku ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum með HCV sýkingu kom miðgildi hámarksstyrks ledípasvírs í blóðvökva fram 4,0 klst. eftir skömmtun. Sófosbúvír frásogaðist hratt og miðgildi hámarksstyrks í blóðvökva kom fram ~ 1 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksstyrks GS 331007 í blóðvökva kom fram 4 klst. eftir skömmtun.

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með HCV sýkingu var faldmeðaltal AUC_{0-24} við stöðugt ástand fyrir ledípasvír ($n = 2.113$), sófosbúvír ($n = 1.542$) og GS-331007 ($n = 2.113$) 7.290, 1.320 og 12.000 ng•klst./ml, í þessari röð. C_{max} við stöðugt ástand fyrir ledípasvír, sófosbúvír og GS-331007 var 323, 618 og 707 ng/ml, í þessari röð. Sófosbúvír og GS-331007 sýndu svipað AUC_{0-24} og C_{max} hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með HCV sýkingu. Í samanburði við heilbrigða einstaklinga ($n = 191$) sýndi ledípasvír AUC_{0-24} og C_{max} sem voru 24% og 32% lægri, í þessari röð, hjá HCV sýktum sjúklingum. AUC gildi ledípasvírs er í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 3 til 100 mg. AUC gildi sófosbúvírs og GS-331007 eru nánast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 200 mg til 400 mg.

Áhrif matar

Samanborið við töku á fastandi maga jók lyfjagjöf staks skammts af ledípasvíri/sófosbúvíri með miðlungs fituríkri eða fituríkri máltíð AUC_{0-inf} gildi sófosbúvírs u.þ.b. 2-falt, en hafði ekki mikil áhrif á C_{max} gildi sófosbúvírs. Útsetning fyrir GS-331007 og ledípasvíri varð ekki fyrir breytingum við þessar gerðir máltíða Harvoni má gefa án hliðsjónar af mat.

Dreifing

Ledípasvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur > 99,8%. Í kjölfar staks 90 mg skammts af [^{14}C]-ledípasvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall ^{14}C -geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva á bilinu 0,51 til 0,66.

Sófosbúvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur u.þ.b. 61-65% og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er yfir bilinu 1 $\mu\text{g/ml}$ til 20 $\mu\text{g/ml}$. Prótínbinding GS-331007 var í lágmarki í blóðvökva manna. Í kjölfar staks 400 mg skammts af [^{14}C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva u.þ.b. 0,7.

Umbrot

In vitro varð ekki vart við nein greinanleg umbrot ledípasvírs í CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 hjá mönnum. Komið hefur í ljós að það verður fyrir hægu oxandi umbroti fyrir tilstilli óþekkts verkunarmáta. Í kjölfar staks 90 mg skammts af [^{14}C]-ledípasvíri var almenn útsetning fyrir ledípasvíri nánast eingöngu af völdum móðurlyfsins (> 98%). Óbreytt ledípasvír er einnig megin efnið sem kemur fram í hægðum.

Sófosbúvír umbrotnar verulega í lifur og myndar lyfjafræðilega virkt núkleósíðahliðstæðuþrífosfat GS-461203. Virka umbrotsefnið kemur ekki fram. Virkunarleið umbrota felur í sér raðvatnsrof karboxýester hlutans sem hvatast fyrir tilstilli katepsíns A úr mönnum eða karboxýlesterasa 1 og klofnun fosfóramídats fyrir tilstilli histidíntríad núkleótíðbindipróteins 1 og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pírimídín núkleótíða. Affosfórun veldur myndun núkleósíðaumbrotsefnisins GS-331007 sem ekki getur endurfosfórást á viðunandi hátt og skortir verkun gegn HCV *in vitro*. Hvað varðar ledípasvír/sófosbúvír er GS-331007 u.þ.b. 85% heildarútsetningar.

Brotthvarf

Í kjölfar staks skammts sem nam 90 mg til inntöku af [¹⁴C]-ledípasvíri, endurheimtist að meðaltali 87% af [¹⁴C]-geislavirkni í hægðum og þvagi, en mestur hluti geislavirks skammts endurheimtist í hægðum (86%). Óbreytt ledípasvír sem skildist út með hægðum var að meðaltali 70% af gefnum skammti og oxandi umbrotsefnið M19 var 2,2% af skammtinum. Þessar upplýsingar gefa til kynna að útskilnaður óbreytts ledípasvírs með galli sé megin brotthvarfsleið en að útskilnaður um nýru sé minniháttar leið (u.þ.b. 1%). Meðal helmingunartími ledípasvírs hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum í kjölfar lyfjagjafar með ledípasvíri/sófosbúvíri á fastandi maga var 47 klst.

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [¹⁴C]-sófosbúvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 92% af skammtinum í heild, eða u.þ.b. 80%, 14% og 2,5% í þvagi, hægðum og útöndun, í þessari röð. Meirihluti þess skammts sófosbúvírs sem kom fram í þvagi var GS-331007 (78%) en 3,5% voru endurheimt sem sófosbúvír. Þessar upplýsingar gefa til kynna að úthreinsun um nýru sé megin brotthvarfsleið GS-331007 þar sem stór hluti verður fyrir virkri seytingu. Meðal helmingunartími sófosbúvírs og GS-331007 í kjölfar lyfjagjafar með ledípasvíri/sófosbúvíri var 0,5 og 27 klst., í þessari röð.

Hvorki ledípasvír né sófosbúvír eru hvarfefni fyrir flutningsefni upptöku í lifur, lífrænna katjóna (OCT) 1, fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP) 1B1 eða OATP1B3. GS-331007 er ekki hvarfefni fyrir flutningsefni í nýrum, þ.m.t. flutningsefni fyrir lífrænar anjónir (OAT)1, OAT3 eða OCT2.

Möguleikar á því að ledípasvír/sófosbúvír hafi áhrif á önnur lyf *in vitro*

Við styrk sem kemur fram í klíníska fasanum er ledípasvír ekki hemill á flutningsefni lifrar, þ.m.t. OATP 1B1 eða 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 flutningsefni (*multidrug and toxic compound extrusion transporter*), MRP-prótín 2 (*multidrug resistance protein*) eða MRP4. Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar lyfjaflutningsefnanna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og GS-331007 er ekki hemill OAT1, OCT2 og MATE1.

Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar eða virkjar CYP eða úridín tvífosfat glúkúronósýltransferasa (UGT) 1A1 ensíma.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kynþáttur og kyn

Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahlvörfum vegna kynþáttar hvað varðar ledípasvír, sófosbúvír eða GS-331007. Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahlvörfum vegna kyns hvað varðar sófosbúvír eða GS-331007. AUC og C_{max} gildi ledípasvírs voru 77% og 58% hærri, í þessari röð, hjá konum en körlum; hins vegar var samhengið milli kyns og ledípasvírs ekki talið klínískt marktækt.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndi að á aldursbilinu (18 til 80 ára) sem skoðað var hafði aldur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ledípasvíri, sófosbúvíri eða GS-331007. Klínískar rannsóknir á ledípasvíri/sófosbúvíri fóru fram á 235 sjúklingum (8,6% af heildarfjölda sjúklinga) sem voru 65 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf ledípasvírs voru rannsökuð með stökum 90 mg skammti af ledípasvíri hjá HCV neikvæðum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault, miðgildi [á bilinu] CrCl 22 [17-29] ml/mín.). Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahlvörfum ledípasvírs hjá heilbrigðum sjúklingum annars vegar og einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hins vegar.

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum sjúklingum með vægt (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/mín./1,73m²), í meðallagi alvarlega (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) og sjúklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri. Samanborið við sjúklinga með

eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR > 80 ml/mín./1,73 m²), voru AUC_{0-inf} gildi fyrir sófosbúvír 61%, 107% og 171% hærra við vægt, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, en AUC_{0-inf} gildi fyrir GS-331007 voru 55%, 88% og 451% hærra, í þessari röð. Hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD), samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, reyndust AUC_{0-inf} gildi fyrir sófosbúvír vera 28% hærra þegar sófosbúvír var skammtað 1 klst. fyrir blóðskilun samanborið við 60% hærra þegar sófosbúvír var skammtað 1 klst. eftir blóðskilun. AUC_{0-inf} fyrir GS-331007 hjá sjúklingum með lokastig nýrnabilunar (ESRD), skammtað ásamt sófosbúvíri 1 klst. fyrir eða 1 klst. eftir blóðskilun var að minnsta kosti 10-falt og 20-falt herra, í þessari röð. GS-331007 er fjarlæggt á árangursríkan hátt með blóðskilun og hefur útdrattarstuðul sem nemur u.þ.b. 53%. Í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri fjarlægir blóðskilun í 4 klst. u.þ.b. 18% af gefnum skammti. Öryggi og verkun sófosbúvírs hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða lokastigs nýrnabilun (ESRD).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf ledípasvírs voru rannsökuð með stökum 90 mg skammti af ledípasvíri hjá HCV neikvæðum sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur C). Útsetning ledípasvírs í blóðvökva (AUC_{inf}) var svipuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi í samanburðarhóp. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulifur hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ledípasvíri.

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC₀₋₂₄ gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærra við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC₀₋₂₄ gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærra, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulifur hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007.

Líkamsþyngd

Líkamsþyngd hafði ekki veruleg áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Útsetning fyrir ledípasvíri minnkar eftir því sem líkamsþyngd eykst en þessi áhrif eru ekki talin klínískt marktæk.

Börn

Lyfjahlvörf ledípasvírs, sófosbúvírs og GS-331007 hafa ekki verið staðfest hjá börnum (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ledípasvír

Ekkí varð vart við eiturvekanir í neinu markklíffæri í rannsóknum með ledípasvíri hjá rottum og hundum við AUC útsetningu sem nam u.þ.b. 7 sinnum útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Ledípasvír olli ekki eiturvekunum á erfðafni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eítílfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr rottum.

Ledípasvír olli ekki krabbameinsvaldandi áhrifum í rasH2 rannsókninni á genskeyttum músum sem stóð í 6 mánuði, við útsetningu sem var allt að 26-falt meiri en útsetning hjá mönnum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum eru enn í gangi.

Ledípasvír hafði engar aukaverkanir á æxlun og frjósemi. Hjá kvenkyns rottum dró lítillega úr meðalfjölda gulbúa og hreiðrunarstöðum við útsetningu móður sem var 6-föld á við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Á því stigi þar sem ekkí varð vart við nein áhrif nam AUC útsetning fyrir ledípasvíri u.þ.b. 7- og 3-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt, hjá karldýrum og kvendýrum, í þessari röð.

Ekki varð vart við nein fósturskemmandi áhrif í rannsóknum á eiturvekunum á þroska með ledípasvíri hjá rottum og kanínum.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir fæðingu, við skammta sem ollu eiturvekunum á móður, varð vart við minni meðallíkamsþyngd og þyngdaraukningu hjá afkvæmum rotta ef um útsetningu var að ræða í legi (með skömmtun móður) og við mjólkurgjöf (með móðurmjólk) við útsetningu móður sem nam 4 sinnum útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Engin áhrif komu fram á lifun, líkamlegan þroska og atferlisþroska og æxlunargetu hjá afkvæmum þegar móðir varð fyrir svipaðri útsetningu og útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Við lyfjagjöf hjá mjólkandi rottum greindist ledípasvír í blóðvökva rotta sem voru á spena, líklega vegna útskilnaðar ledípasvírs með mjólk.

Sófosbúvír

Í rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, ollu stórir skammtar af 1:1 fjöhlverfublöndu aukaverkunum á lifur (hundar) og hjarta (rottur) og aukaverkunum í þörmum (hundar). Ekki var hægt að greina útsetningu fyrir sófosbúvíri í rannsóknum á nagdýrum, líklega vegna mikillar esteravirkni; hins vegar var útsetning fyrir megin umbrotsefninu GS-331007 við skammta sem valda aukaverkunum 16 sinnum (rottur) og 71 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í rannsóknum á langvinnum eiturvekunum við útsetningu sem var 5 sinnum (rottur) og 16 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í 2 ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum við útsetningu sem var 17 sinnum (mýs) og 9 sinnum (rottur) meiri en klínísk útsetning.

Sófosbúvír olli ekki eiturvekunum á erfðaeftni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eítillfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr músum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum gáfu ekki til kynna nein krabbameinsvaldandi áhrif sófosbúvírs þegar það er gefið í skömmtum allt að 600 mg/kg/dag hjá músum og 750 mg/kg/dag hjá rottum. Útsetning fyrir GS-331007 í þessum rannsóknum var allt að 17 sinnum (mýs) og 9 sinnum (rottur) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Sófosbúvír hafði engin áhrif á lífvænleika fóstura eða fósturvísa eða á frjósemi hjá rottum og reyndist ekki hafa vanskapandi áhrif í rannsóknum á þroska hjá rottum og kanínum. Ekki var tilkynnt um neinar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska hjá afkvæmum rotta. Í rannsóknum á kanínum var útsetningin fyrir sófosbúvíri 6 sinnum sú útsetning sem búist var við. Í rannsóknum á rottum var ekki unnt að ákvarða útsetningu fyrir sófosbúvíri en útsetningarmörk byggð á megin umbrotsefni hjá mönnum voru u.þ.b. 5 sinnum meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Afleitt efni sófosbúvírs fluttist í gegnum legköku hjá þunguðum rottum og yfir í mjólk hjá mjólkandi rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kópóvidon

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellúlósi

Króskarmellósanatríum

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnésíumsterat

Filmuhúð
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð
Makrógól 3350
Talkúm
Appelsínugult litarefni (sunset yellow FCF) (E110)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Harvoni töflur fást í (HDPE) glösum úr þéttu pólýetýleni með pólýprópýlen barnaöryggisloki sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur með þurrkefni úr kísilhlaupi og pólýester vafning.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur með 84 (3 glös með 28) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja mat á endurkomu lifrarfrumukrabbameins sem tengist Harvoni verður markaðsleyfishafinn að gera og senda inn niðurstöður framsýnnar öryggisrannsóknar með gögnum úr þýði (cohort) sem inniheldur vel skilgreindan hóp sjúklinga, á grunni samþykkrar rannsóknaráætlunar. Leggja skal fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar fyrir:	annan ársfjórðung 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN GLASS OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur
ledípasvír/sófosbúvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg ledípasvír og 400 mg sófosbúvír.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og appelsínugult litarefni (sunset yellow FCF) (E110). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur.
84 (3 glös með 28) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/958/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/958/002 84 (3 glös með 28) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Harvoni [Aðeins ytri umbúðir]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur ledípasvír/sófosbúvír

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Harvoni og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Harvoni
3. Hvernig nota á Harvoni
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Harvoni
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Harvoni og við hverju það er notað

Harvoni er lyf sem inniheldur virku innihaldsefni ledípasvír og sófosbúvír í stakri töflu. Það er gefið til þess að meðhöndla langvinna (langtíma) sýkingu af völdum lifrabólguveiru C hjá fullorðnum einstaklingum 18 ára og eldri.

Lifrabólga C er veirusýking í lifur. Virku innihaldsefni í lyfinu vinna saman með því að blokka tvö ólík prótín sem veiran þarf á að halda til þess að vaxa og fjölga sér og gera líkamanum þannig mögulegt að losna endanlega við sýkinguna.

Harvoni er stundum tekið með öðru lyfi, ríbavírini.

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla með hinum lyfjunum sem þú munt taka með Harvoni. Ef spurningar vakna um lyfin skal spyrja lækninn eða lyfjafraeðing.

2. Áður en byrjað er að nota Harvoni

Ekki má nota Harvoni

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir ledípasvíri, sófosbúvíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

→Ef þetta á við um þig **skaltu ekki taka Harvoni og láta lækninn vita tafarlaust.**

- **Ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:**

- **rifampicín og rifabútín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berklum).
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum* – jurtalyf notað við þunglyndi);

- **karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).
- **rósúvastatín** (lyf notað til að meðhöndla hátt kólesteról).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn veit hvort eitthvað af eftirfarandi á við um þig. Það verður tekið til greina áður en meðferð er hafin með Harvoni.

- **Aðrir lifrarkvillar** auk lifrabólgu C, t.d.:
 - **ef þú bíður eftir lifrarigræðslu;**
 - **ef þú ert með,** eða hefur verið með, **lifrabólgu B** veirusýkingu, þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér;
- **Nýrnakvillar,** þar sem Harvoni hefur ekki verið fyllilega prófað á sjúklingum með alvarlega nýrnakvilla;
- **Áframhaldandi meðferð við HIV sýkingu,** þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Harvoni er notað ef:

- Þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíódarón til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt (læknirinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf).

Segðu læknum strax frá því ef þú tekur lyf við hjartakvillum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- mæði
- sundl
- hjartsláttarónot
- yfirlið

Blóðrannsóknir

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með Harvoni. Þetta er til þess að:

- Gera læknum kleift að ákveða hvort þú skulir taka Harvoni og hversu lengi;
- Gera læknum kleift að staðfesta að meðferðin hafi virkað og að þú sért laus við lifrabólguveiru C.

Börn og unglíngar

Ekki gefa þetta lyf börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Notkun Harvoni hjá börnum og unglíngum hefur enn ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Harvoni

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að læknirinn þurfi að taka blóðþrúfur oft til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Ef óvissa er um töku annarra lyfja skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing.

Tiltekin lyf skal ekki taka með Harvoni.

- **Ekki má taka önnur lyf sem innihalda sófosbúvír, eitt virku efnanna í Harvoni.**

- **Ekki má taka nein af þessum lyfjum með Harvoni:**
 - **rífapentín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berkla);
 - **oxkarbasepín** (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog);
 - **símeprevír** (lyf notað til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C);
 - **típranavír** (lyf notað til að meðhöndla HIV sýkingu).

Taka Harvoni með einhverju þessara lyfja kann að skerða virkni Harvoni eða gera einhverjar aukaverkanir lyfjanna verri.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver eftirtalinna lyfja eru tekin:

- **amíódarón**, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt;
- **tenófóvír dísóproxíl fúmarat** eða lyf sem innihalda tenófóvír dísóproxíl fúmarat, notað til að meðhöndla HIV sýkingu;
- **dígoxín**, notað til að meðhöndla hjartakvilla;
- **dabígatran**, notað til blóðþynningar;
- **statín**, notuð til að meðhöndla hátt kólesteról.

Ef Harvoni er tekið með einhverjum af þessum lyfjum getur það valdið því að lyf sem þú tekur virka ekki á réttan hátt eða aukaverkanir kunna að versna. Hugsanlegt er að lækinn verði að gefa þér annað lyf eða aðlaga skammtinn af lyfinu sem þú tekur.

- **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi** ef þú tekur lyf sem eru notuð til þess að meðhöndla **magasár, brjóstsviða eða vélindabakflæði**. Þar á meðal eru:
 - sýrubindandi lyf (svo sem ál-/magnesiumhýdroxíð eða kalsíumkarbónat). Þau skal taka að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 4 klst. eftir Harvoni.
 - prótonpumpuhemlar (svo sem ómeprazol, lansoprazól, rabeprazol, pantoprazól og esómeprazol). Þau skal taka á sama tíma og Harvoni. Takið ekki prótonpumpuhemla á undan Harvoni. Læknirinn kann að láta þig fá annað lyf eða breyta skammtinum af lyfinu sem þú tekur.
 - H₂-viðtakablokkar (svo sem famótídín, cimetidín, nizatídín eða ranitídín). Læknirinn kann að láta þig fá annað lyf eða aðlaga skammtinum af lyfinu sem þú tekur.

Þessi lyf kunna að draga úr magni ledípasvírs í blóðinu. Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja mun læknirinn annað hvort láta þig fá annað lyf við magasárum, brjóstsviða eða vélindabakflæði, eða ráðleggja þér hvernig og hvenær megi taka lyfið.

Meðganga og getnaðarvarnir

Áhrif Harvoni á meðgöngu eru ekki þekkt. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Forðast verður þungun ef Harvoni er tekið ásamt ríbavírini. Ríbavírinn getur haft mjög skaðleg áhrif á ófætt barn. Þess vegna verður þú og maki þinn að gera sérstakar varúðarráðstafanir við ástundun kynlífs ef hætta er á að þú verðir þunguð.

- Þú eða maki þinn verðið að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með Harvoni ásamt ríbavírini og í nokkurn tíma eftir það. Mjög mikilvægt er að lesa mjög vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Spurðu lækinn um getnaðarvörn sem hentar þér.
- Ef þú eða maki þinn verður þunguð meðan á meðferð stendur með Harvoni og ríbavírini eða á næstu mánuðum á eftir verður að hafa tafarlaust samband við lækinn.

Brjóstgjöf

Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur með Harvoni. Ekki er þekkt hvort ledípasvír eða sófosbúvír, virku innihaldsefni tvö í Harvoni, berast í brjóstamjólk hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Ekki aka eða stjórna vélum ef þú finnur fyrir þreytu eftir töku lyfsins.

Harvoni inniheldur laktósa

- **Láttu lækninn vita ef þú ert með laktósaóþol eða óþol gagnvart öðrum sykrum.** Harvoni inniheldur laktósaeyndrat. Ef þú ert með laktósaóþol eða ef þér hefur verið sagt að þú sért með óþol gagnvart öðrum sykrum skaltu tala við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.

Harvoni inniheldur appelsínugult litarefni (sunset yellow FCF) (E110)

- **Láttu lækninn vita ef þú ert með ofnæmi fyrir** appelsínugulu litarefni (sunset yellow FCF) sem einnig er kallað „E110“ áður en þú tekur þetta lyf.

3. Hvernig nota á Harvoni

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur er **ein tafla einu sinni á dag**. Læknirinn mun segja þér hve margar vikur þú átt að nota Harvoni.

Gleypa skal töfluna í heilu lagi með eða án matar. Ekki tryggja, mylja eða brjóta töfluna vegna þess að hún er mjög beisk á bragðið. Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú átt erfitt með að gleypa töflur.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf skaltu taka það að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir Harvoni.

Ef þú tekur prótonpumpuhemil skaltu taka hann á sama tíma og Harvoni. Takið ekki á undan Harvoni.

Ef þú kastar upp eftir töku Harvoni kann það að hafa áhrif á magn Harvoni í blóðinu. Þetta kann að skerða virkni Harvoni.

- Ef þú kastar upp **innan við 5 klst. eftir** töku Harvoni skaltu taka aðra töflu.
- Ef þú kastar upp **meira en 5 klst. eftir** töku Harvoni þarftu ekki að taka aðra töflu fyrr en komið er að næstu töflutöku samkvæmt áætlun.

Ef tekinn er stærri skammtur af Harvoni en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn eða næstu bráðavakt til þess að fá ráðleggingar. Hafðu töfluglasið með þér svo auðvelt sé að lýsa því hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Harvoni

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti.

Ef þú gleymir skammti skaltu reikna út hversu langt er síðan þú tókst Harvoni síðast:

- **Ef það uppgötvast innan 18 klst.** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Harvoni verður að taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Síðan skal taka næsta skammt á þínum venjulegum tíma.
- **Ef liðið hafa 18 klst. eða meira** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Harvoni skal bíða og taka næsta skammt á sama tíma og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar með stuttu millibili).

Ekki má hætta að taka Harvoni

Ekki má hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi fyrirmæli um slíkt. Mjög mikilvægt er að klára alla meðferðina til þess að lyfin fái sem besta möguleika á því að virka og meðhöndla sýkinguna af völdum lifrabólguveiru C.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum. Ef þú tekur Harvoni getur verið að þú finnst fyrir einni eða fleiri af þeim aukaverkunum sem fram koma hér á eftir:

Mjög algengar aukaverkanir

(kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- þreyta

Algengar aukaverkanir

(kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- útbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.** Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Harvoni

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Harvoni inniheldur

- **Virku innihaldsefni** eru ledípasvír og sófosbúvír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg ledípasvír og 400 mg sófosbúvír.

- **Önnur innihaldsefni**

Töflukjarni:

Kópóvidon, laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellúlósi, króskarmellósanatríum, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð, makrógól 3350, talkúm, appelsínugult litarefni (sunset yellow FCF) (E110).

Lýsing á útliti Harvoni og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru appelsínugular, tígullaga töflur, ígreyphtar með „GSI“ á annarri hliðinni og „7985” á hinni. Taflan er 19 mm löng og 10 mm breið.

Hvert glas inniheldur þurrkefni úr kísilhlaupi sem geyma þarf í glasinu til þess að vernda töflurnar. Þurrkefni úr kísilhlaupi er í sérstökum skammtapoka eða hylki og það má ekki gleypa.

Eftirfarandi pakkingastærðir eru fáanlegar:

- ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum
- ytri öskjur með 3 glösum með 28 (84) filmuhúðuðum töflum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Bretland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.