

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 90 mg/400 mg tablett, filmdrasjerte

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg ledipasvir og 400 mg sofosbuvir.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 156,8 mg laktose (som monohydrat) og 261 mikrogram paraoransje FCF aluminiumslakk.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert.

Oransje, diamantformede, filmdrasjerte tablett som måler 19 mm x 10 mm, med “GSI” gravert på den ene siden og “7985” på den andre siden.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Harvoni er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For aktivitet som er spesifikk for hepatitt C-virus (HCV) genotype, se pkt. 4.4 og 5.1.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med Harvoni bør initieres og overvåkes av en lege med erfaring med behandling av pasienter med CHC.

#### Dosering

Den anbefalte dosen av Harvoni er én tablett, én gang daglig med eller uten mat (se pkt. 5.2).

**Tabell 1: Anbefalt behandlingsvarighet for Harvoni og anbefalt bruk av samtidig administrert ribavirin for visse undergrupper**

Pasientpopulasjon*	Behandling og varighet
<i>Pasienter med CHC-genotype 1, 4, 5 eller 6</i>	
Pasienter uten cirrhose	Harvoni i 12 uker. - Harvoni i 8 uker kan vurderes hos tidligere ubehandlet genotype 1-infiserte pasienter (se pkt. 5.1, ION-3-studien).  - Harvoni + ribavirin i 12 uker eller Harvoni (uten ribavirin) i 24 uker bør vurderes hos tidligere behandlede pasienter med usikre alternativer for påfølgende rebehandling (se pkt. 4.4).
Pasienter med kompensert cirrhose	Harvoni + ribavirin i 12 uker eller Harvoni (uten ribavirin) i 24 uker.  - Harvoni (uten ribavirin) i 12 uker kan vurderes for pasienter som anses å ha lav risiko for klinisk sykdomsprogresjon og som har alternativer for påfølgende rebehandling (se pkt. 4.4).
Pasienter som har hatt levertransplantasjon, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Harvoni + ribavirin i 12 uker (se pkt. 5.1). - Harvoni (uten ribavirin) i 12 uker (hos pasienter uten cirrhose) eller 24 uker (hos pasienter med cirrhose) kan vurderes for pasienter som er uegnet for, eller intolerante overfor, ribavirin.
Pasienter med dekompensert cirrhose, uavhengig av transplantasjonsstatus	Harvoni + ribavirin i 12 uker (se pkt. 5.1). - Harvoni (uten ribavirin) i 24 uker kan vurderes hos pasienter som er uegnet for, eller intolerante overfor, ribavirin.
<i>Pasienter med CHC-genotype 3</i>	
Pasienter med kompensert cirrhose og/eller tidligere mislykket behandling	Harvoni + ribavirin i 24 uker (se pkt. 4.4 og 5.1):

\*Inkluderer pasienter koinfisert med humant immunsviktvirus (HIV)

Ved bruk i kombinasjon med ribavirin kan du også se preparatomtalen til ribavirin.

Hos pasienter uten dekompensert cirrhose som behøver tillegg av ribavirin til behandlingsregimet (se tabell 1), er den daglige ribavirindosen vektbasert (< 75 kg = 1000 mg og ≥ 75 kg = 1200 mg) og administreres oralt i to doser, sammen med mat.

Hos pasienter med dekompensert cirrhose bør ribavirin administreres med en startdose på 600 mg daglig fordelt på flere doser. Hvis startdosen tolereres godt, kan dosen opptitreres til maksimalt 1000–1200 mg daglig (1000 mg for pasienter som veier < 75 kg og 1200 mg for pasienter som veier ≥ 75 kg). Hvis startdosen ikke tolereres godt, bør dosen reduseres som klinisk indisert basert på hemoglobinnivåene.

#### *Endring av ribavirindose hos pasienter som tar 1000–1200 mg daglig*

Hvis Harvoni brukes i kombinasjon med ribavirin og en pasient får alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres eller seponeres til bivirkningen dempes eller avtar i alvorlighetsgrad. I tabell 2 er det oppgitt retningslinjer for doseendringer og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon og hjertetilstand.

**Tabell 2: Retningslinjer for endring av ribavirindose for samtidig administrering med Harvoni**

Laboratorieverdier	Reduser ribavirindosen til 600 mg/dag hvis:	Seponer ribavirin hvis:
Hemoglobin hos pasienter uten hjertesykdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin hos pasienter med stabil hjertesykdom	≥ 2 g/dl nedgang i hemoglobin i løpet av hvilken som helst 4 ukers behandlingsperiode	< 12 g/dl til tross for 4 uker på redusert dose

Når ribavirin har vært tilbakeholdt på grunn av unormale laboratorieverdier eller kliniske tegn, kan man forsøke å gjenoppta ribavirin med 600 mg daglig og videre øke dosen til 800 mg daglig. Det er imidlertid ikke anbefalt at ribavirin økes til den opprinnelige dosen (1000 mg til 1200 mg daglig).

Pasienter bør få instruksjoner om at dersom oppkast forekommer innen 5 timer etter dosering, skal en ny tablett tas. Dersom oppkast forekommer mer enn 5 timer etter dosering, trengs det ikke noen ekstra dose (se pkt. 5.1).

Hvis det hoppes over en dose og det er innen 18 timer etter normal tid, skal pasienter instrueres om å ta tablettene så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Hvis det har gått mer enn 18 timer, skal pasienten instrueres om å vente og ta neste dose til vanlig tid. Pasienter skal instrueres om ikke å ta dobbelt dose.

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er berettiget for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering av Harvoni er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerheten av ledipasvir/sofosbuvir er ikke vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) eller terminal nyresykdom (ESRD) som trenger hemodialyse (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering av Harvoni er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av ledipasvir/sofosbuvir er fastslått hos pasienter med dekompensert cirrhose (se pkt. 5.1).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Harvoni hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pasienter bør instrueres om å svelge tablettene hel med eller uten mat. På grunn av den bitre smaken anbefales det at den filmdrasjerte tablettene ikke tygges eller knuses (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med rosuvastatin (se pkt. 4.5).

#### Bruk sammen med potente P-gp-induktorer

Legemidler som er potente P-glykoprotein (P-gp)-induktorer i tarmen (rifampicin, rifabutin, johannesurt [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital og fenytoin). Samtidig administrering vil redusere plasmakonsentrasjonene av ledipasvir og sofosbuvir signifikant og kan føre til tap av effekt av Harvoni (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Harvoni skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder sofosbuvir.

##### Genotype-spesifikk aktivitet

For anbefalte regimer med forskjellige HCV-genotyper kan du se pkt. 4.2. For genotype-spesifikk virologisk og klinisk aktivitet kan du se pkt. 5.1.

Kliniske data som støtter bruk av Harvoni hos pasienter infisert med HCV-genotype 3, er begrenset (se pkt. 5.1). Den relative effekten av et 12 ukers regime bestående av ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med et 24 ukers regime med sofosbuvir + ribavirin, har ikke blitt undersøkt. En konservativ 24 ukers behandling anbefales hos alle behandlingserfarne pasienter med genotype 3 og hos behandlingsnaive pasienter med genotype 3 som har cirrhose (se pkt. 4.2).

Kliniske data som støtter bruk av Harvoni hos pasienter infisert med HCV-genotype 2 og 6, er begrenset (se pkt. 5.1).

##### Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Harvoni og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Mekanismen er ikke klarlagt.

I de kliniske studiene som undersøkte kombinasjonsbehandlingen med sofosbuvir og de direktevirkende antivirale midler, var samtidig behandling med amiodaron begrenset. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk er potensielt livstruende. Amiodaron bør kun startes hos pasienter som behandles med Harvoni når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved oppstart med Harvoni. Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerlig i 48 timer i egnede kliniske omgivelser.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Harvoni, overvåkes på en egnet måte.

Alle pasienter som får Harvoni i kombinasjon med amiodaron, enten alene eller sammen med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen, bør i tillegg advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og bør oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

##### Behandling av pasienter med tidligere eksponering for HCV direkte virkende antivirale midler

Hos pasienter som mislykkes med behandling med ledipasvir/sofosbuvir, er resistensseleksjon overfor NS5A-mutasjoner som reduserer følsomhet for ledipasvir, sett hos flertallet av tilfeller (se pkt. 5.1). Begrensede data indikerer at slike NS5A-mutasjoner ikke går tilbake ved langvarig oppfølging. Det finnes i dag ingen data som støtter effekten av rebehandling av pasienter som har mislyktes med ledipasvir/sofosbuvir med et påfølgende regime som inneholder en NS5A-hemmer. Likeledes finnes det i dag ingen data som støtter effekten av NS3/4A-proteasehemmere hos pasienter som har mislyktes med tidligere behandling som inneholdt en NS3/4A-proteasehemmer. Slike pasienter kan derfor være avhengig av andre legemiddelklasser for behandling av HCV-infeksjon. Derfor bør lengre behandling vurderes for pasienter med usikre alternativer for påfølgende rebehandling.

##### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Harvoni er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerheten av Harvoni er ikke vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) eller terminal nyresykdom (ESRD) som trengte hemodialyse. Når Harvoni brukes i kombinasjon med ribavirin, kan du også se preparatomtalen til ribavirin for pasienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/minutt (se pkt. 5.2).

### Pasienter med dekompensert cirrhose og/eller som venter på levertransplantasjon eller som har hatt levertransplantasjon

Effekten av ledipasvir/sofosbuvir hos genotype 5 og genotype 6 HCV-infiserte pasienter med dekompensert cirrhose og/eller som venter på levertransplantasjon eller som har hatt levertransplantasjon, er ikke undersøkt. Behandling med Harvoni skal vurderes ut ifra potensielle fordeler og risikoer for den individuelle pasienten.

### Bruk sammen med moderate P-gp-induktorer

Legemidler som er moderate induktorer av P-gp i tarmen (f.eks. okskarbazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonene av ledipasvir og sofosbuvir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering av slike legemidler og Harvoni anbefales ikke (se pkt. 4.5).

### Bruk sammen med visse HIV-antiretrovirale regimer

Det er påvist at Harvoni øker tenofovireksponeringen, særlig ved bruk sammen med et HIV-regime som inneholder tenofovirdisoproksilfumarat og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat). Sikkerheten av tenofovirdisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker er ikke fastslått. Potensielle risikoer og fordeler forbundet med samtidig administrering av Harvoni og kombinasjonstabletten med fast dose, som inneholder elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat eller tenofovirdisoproksilfumarat gitt samtidig med en forsterket HIV-proteasehemmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) bør vurderes, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyredysfunksjon. Pasienter som mottar Harvoni sammen med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat eller med tenofovirdisoproksilfumarat og en forsterket HIV-proteasehemmer, bør overvåkes for tenofovir-assosierte bivirkninger. Se preparatomtalene for tenofovirdisoproksilfumarat, emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat for anbefalinger vedrørende nyreovervåking.

### Bruk sammen med HMG-CoA-reduktasehemmere

Samtidig administrering av Harvoni og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) kan øke konsentrasjonen av statinen betydelig, noe som øker risikoen for myopati og rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

### Koinfeksjon med HCV/HBV (hepatitt B-virus)

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

### Pediatrisk populasjon

Bruk av Harvoni anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år fordi sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

### Hjelpestoffer

Harvoni inneholder azofargestoffet paraoransje FCF aluminiumslakk (E110) som kan gi allergiske reaksjoner. Det inneholder også laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (*Lapp lactase deficiency*) eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør derfor ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Etttersom Harvoni inneholder ledipasvir og sofosbuvir vil alle interaksjoner som har blitt identifisert med disse virkestoffene individuelt, kunne forekomme med Harvoni.

### Potensial for at Harvoni påvirker andre legemidler

Ledipasvir er en *in vitro*-hemmer av legemiddeltransportøren P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP) og kan føre til økt intestinal absorpsjon av samtidig administrerte substrater for disse transportørene. *In vitro*-data indikerer at ledipasvir kan være en svak induktor av metaboliserende

enzymer som CYP3A4, CYP2C og UGT1A1. Stoffer som er substrater av disse enzymene, kan ha redusert plasmakonsentrasjon ved samtidig administrering med ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* ledipasvir hemmer intestinal CYP3A4 og UGT1A1. Legemidler som har et smalt terapeutisk område, og som metaboliseres av disse isoenzymene, bør brukes med forsiktighet og overvåkes nøye.

#### Potensial for at andre legemidler påvirker Harvoni

Ledipasvir og sofosbuvir er substrater av legemiddeltransportøren P-gp og BCRP, mens GS-331007 ikke er det.

Legemidler som er potente P-gp-induktorer (rifampicin, rifabutin, johannesurt, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) kan redusere plasmakonsentrasjonene av ledipasvir og sofosbuvir signifikant, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av ledipasvir/sofosbuvir, og er derfor kontraindisert sammen med Harvoni (se pkt. 4.3). Legemidler som er moderate P-gp-induktorer i tarmen (f.eks. okskarbazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonene av ledipasvir og sofosbuvir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering av slike legemidler og Harvoni anbefales ikke (se pkt. 4.4). Samtidig administrering med legemidler som hemmer P-gp og/eller BCRP kan øke plasmakonsentrasjonene av ledipasvir og sofosbuvir uten at plasmakonsentrasjonen av GS-331007 økes; Harvoni kan administreres samtidig med P-gp- og/eller BCRP-hemmere. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner med ledipasvir/sofosbuvir mediert av CYP450- eller UGT1A1-enzymene forventes ikke.

#### Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

Etttersom leverfunksjonen kan forandre seg under behandling med Harvoni, er nøye overvåking av INR anbefalt.

#### Interaksjoner mellom Harvoni og andre legemidler

Tabell 3 gir en liste over etablerte eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner (hvor 90 % konfidensintervall [KI] av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold [GLSM, *geometric least-squares mean*] var innenfor “↔”, over “↑” eller under “↓” det forhåndsbestemte ekvivalensområdet). Legemiddelinteraksjonene som beskrives, er basert på studier utført med enten ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir og sofosbuvir som enkeltstoffer, eller er forutsagte legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen er ikke altomfattende.

**Tabell 3: Interaksjoner mellom Harvoni og andre legemidler**

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
<b>SYREREDUSERENDE MIDLER</b>		
		Ledipasvirs vannløselighet reduseres etterhvert som pH øker. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir.
<i>Antacida</i>		
f.eks. Aluminium- eller magnesiumhydroksid; kalsiumkarbonat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Økt gastrisk pH)	Det anbefales å skille administrering av syrenøytraliserende midler og Harvoni med 4 timer.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
<i>H<sub>2</sub>-reseptorantagonister</i>		
Famotidin (40 mg enkeltdose)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) <sup>c, d</sup>  Famotidin dosert samtidig med Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidin <sup>e</sup> Nizatidin <sup>e</sup> Ranitidin <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Økt gastrisk pH)	H <sub>2</sub> -reseptorantagonister kan administreres samtidig med eller forskjøvet fra Harvoni ved en dose som ikke overskrider doser som kan sammenlignes med famotidin 40 mg to ganger daglig.
Famotidin (40 mg enkeltdose)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) <sup>c, d</sup>  Famotidin dosert 12 timer før Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (Økt gastrisk pH)	
<i>Protonpumpehemmere</i>		
Omeprazol (20 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) <sup>c</sup>  Omeprazol dosert samtidig med Harvoni  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Økt gastrisk pH)	Protonpumpehemmerdoser som kan sammenlignes med omeprazol 20 mg kan administreres samtidig med Harvoni. Protonpumpehemmere skal ikke tas før Harvoni.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Amiodaron	Interaksjon ikke studert.	Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Harvoni (se pkt. 4.4 og 4.8).
Digoksin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Hemming av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni og digoksin kan øke konsentrasjonen av digoksin. Det må utvises forsiktighet, og overvåking av terapeutisk konsentrasjon anbefales ved samtidig administrering med Harvoni.



Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
<b>ANTIKOAGULANTER</b>		
Dabigatraneteksilat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Hemming av P-gp)	Klinisk overvåking for å se etter tegn på blødning og anemi, anbefales når dabigatraneteksilat administreres samtidig med Harvoni. En koagulasjonstest bidrar til å identifisere pasienter med økt blødningsrisiko på grunn av økt eksponering av dabigatran.
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.	Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Harvoni.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Karbamazepin Fenytoin Fenobarbital	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med karbamazepin, fenobarbital og fenytoin, potente P-gp-induktorer i tarmen (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni og okskarbazepin forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir og sofosbuvir som fører til redusert terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) <sup>d</sup>	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Observert:</i> Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med rifampicin, en potent P-gp-induktor i tarmen (se pkt. 4.3).

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelv. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdose) <sup>d</sup>	<p>Interaksjon ikke studert</p> <p><i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Observert:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03)</p> <p>(Induksjon av P-gp)</p>	
Rifabutin Rifapentin	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induksjon av P-gp)</p>	<p>Harvoni er kontraindisert sammen med rifabutin, en potent P-gp-induktor i tarmen (se pkt. 4.3).</p> <p>Samtidig administrering av Harvoni med rifapentin forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir og sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Harvoni. Slik samtidig administrering anbefales ikke.</p>
<b>HCV-PRODUKTER</b>		
Simeprevir (150 mg én gang daglig)/ ledipasvir (30 mg én gang daglig)	<p>Simeprevir ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	<p>Konsentrasjoner av ledipasvir, sofosbuvir og simeprevir økes når simeprevir administreres samtidig med Harvoni. Samtidig administrering anbefales ikke.</p>
Simeprevir <sup>h</sup>	<p>Simeprevir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
<b>ANTIVIRALE HIV-MIDLER: REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE</b>		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofoviridisoproksilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg én gang daglig) <sup>c, d</sup>	<p>Efavirenz  ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97)  ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96)  ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabin  ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21)  ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir  ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04)  ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23)  ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir  ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23)  ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96)  ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97)  ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller efavirenz/ emtricitabin/ tenofoviridisoproksilfumarat er nødvendig.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofoviridisoproksilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg én gang daglig) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabin  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)  ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)  ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir  ↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)  ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)  ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)  ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)  ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)  ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)  ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)  ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller emtricitabin/ rilpivirin/ tenofoviridisoproksilfumarat er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg én gang daglig) <sup>c, d</sup>	<p>Abakavir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller abakavir/ lamivudin er nødvendig.
<b>ANTIVIRALE HIV-MIDLER: HIV-PROTEASEHEMMERE</b>		
Atazanavir forsterket med ritonavir (300 mg/ 100 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg én gang daglig) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller atazanavir (forsterket med ritonavir) er nødvendig.  For kombinasjonen av tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, se nedenfor.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
<p>Atazanavir forsterket med ritonavir (300 mg/ 100 mg én gang daglig) + emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig)<sup>c, d</sup></p> <p>Dosert samtidig<sup>f</sup></p>	<p><b>Atazanavir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14)  ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37)  ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p><b>Ritonavir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93)  ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05)  ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p><b>Emtricitabin</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02)  ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p><b>Tenofovir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58)  ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42)  ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p><b>Ledipasvir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84)  ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21)  ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p><b>Sofosbuvir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15)  ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23)  ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36)  ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Når det ble gitt med tenofoviridisoproksilfumarat brukt samtidig med atazanavir/ritonavir, økte Harvoni konsentrasjonen av tenofovir.</p> <p>Sikkerheten av tenofoviridisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p> <p>Atazanavir-konsentrasjoner øker også, med risiko for økning i bilirubinnivåer/ikterus. Denne risikoen er enda høyere hvis ribavirin brukes som en del av HCV-behandlingen.</p>
<p>Darunavir forsterket med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig)<sup>d</sup></p>	<p><b>Darunavir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19)  ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p><b>Ledipasvir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56)  ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49)  ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Ingen dosejustering av Harvoni eller darunavir (forsterket med ritonavir) er nødvendig.</p> <p>For kombinasjonen av tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, se nedenfor.</p>
<p>Darunavir forsterket med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang daglig)/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig)</p>	<p><b>Darunavir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01)  ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)  ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><b>Sofosbuvir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)  ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)  ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
<p>Darunavir forsterket med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang daglig) + emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig)<sup>c, d</sup></p> <p>Dosert samtidig<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabin ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Når det ble gitt med darunavir/ritonavir brukt samtidig med tenofovirdisoproksilfumarat, økte Harvoni konsentrasjonen av tenofovir.</p> <p>Sikkerheten av tenofovirdisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>
<p>Lopinavir forsterket med ritonavir + emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat</p>	<p>Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Når det blir gitt med lopinavir/ritonavir brukt samtidig med tenofovirdisoproksilfumarat, er det forventet at Harvoni øker konsentrasjonen av tenofovir.</p> <p>Sikkerheten av tenofovirdisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>
<p>Tipranavir forsterket med ritonavir</p>	<p>Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induksjon av P-gp)</p>	<p>Samtidig administrering av Harvoni med tipranavir (forsterket med ritonavir) forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Harvoni. Samtidig administrering anbefales ikke.</p>

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
<b>ANTIVIRALE HIV-MIDLER: INTEGRASEHEMMERE</b>		
Raltegravir (400 mg to ganger daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir  ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02)  ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02)  ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipasvir  ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00)  ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00)  ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller raltegravir er nødvendig.
Raltegravir (400 mg to ganger daglig)/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir  ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75)  ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91)  ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08)  ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19)  ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovirdisoproksilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg én gang daglig) <sup>c</sup>	<p>Interaksjon ikke studert.  <i>Forventet:</i>  ↔ Emtricitabin  ↑ Tenofovir</p> <p><i>Observert:</i>  Elvitegravir  ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95)  ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09)  ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobicistat  ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32)  ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70)  ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir  ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75)  ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94)  ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir  ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56)  ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007  ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44)  ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48)  ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Når det blir gitt med elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovirdisoproksilfumarat, er det forventet at Harvoni øker konsentrasjonen av tenofovir.</p> <p>Sikkerheten av tenofovirdisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interaksjon ikke studert.  <i>Forventet:</i>  ↔ Dolutegravir  ↔ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
<b>URTE-KOSTTILSKUDD</b>		
Johannesurt	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med johannesurt, en potent P-gp-induktor i tarmen (se pkt. 4.3).
<b>HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE</b>		
Rosuvastatin <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatin  (Hemming av legemiddeltransportørene OATP og BCRP)	Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin kan øke konsentrasjonen av rosuvastatin betydelig (flere gangers økning i AUC), noe som er forbundet med en økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Pravastatin <sup>g</sup>	↑ Pravastatin	Samtidig administrering av Harvoni med pravastatin kan øke konsentrasjonen av pravastatin betydelig, noe som er forbundet med en økt risiko for myopati. Klinisk og biokjemisk kontroll anbefales hos disse pasientene og en dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.4).
Andre statiner	<i>Forventet:</i> ↑ Statiner	Det kan ikke utelukkes interaksjoner med andre HMG-CoA-reduktasehemmere. Ved samtidig administrasjon med Harvoni skal en redusert dose av statiner vurderes, og det skal iverksettes tett overvåking av statin-bivirkninger (se pkt. 4.4).
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Metadon	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosejustering av Harvoni eller metadon er nødvendig.
Metadon (Metadon vedlikeholdsterapi [30 til 130 mg/daglig])/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig) <sup>d</sup>	R-metadon ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadon ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciklosporin <sup>g</sup>	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Ingen dosejustering av Harvoni eller ciklosporin er nødvendig.



Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Ciklosporin (600 mg enkeltdose)/sofosbuvir (400 mg enkeltdose) <sup>h</sup>	<p>Ciklosporin ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)</p>	
Takrolimus	<p>Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller takrolimus er nødvendig.
Takrolimus (5 mg enkeltdose)/sofosbuvir (400 mg enkeltdose) <sup>h</sup>	<p>Takrolimus ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)</p>	
<b>ORALE PREVENSMIDLER</b>		
Norgestimat/ etinyløstradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyløstradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C<sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)</p> <p>Norgestrel ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C<sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)</p> <p>Etinyløstradiol ↑ C<sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C<sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)</p>	Ingen dosejustering av orale prevensjonsmidler er nødvendig.
Norgestimat/ etinyløstradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyløstradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)</p> <p>Norgestrel ↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C<sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)</p> <p>Etinyløstradiol ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)</p>	

- a. Gjennomsnittlig forhold (90 % KI) for de farmakokinetiske parameterne til legemidler samtidig administrert med bare ett studielegemiddel eller i kombinasjon med begge studielegemidlene. Ingen effekt = 1,00.
- b. Alle interaksjonsstudier er gjort med friske forsøkspersoner.
- c. Administrert som Harvoni.
- d. Mangel på farmakokinetiske interaksjonsområder 70–143 %.
- e. Dette er legemidler i samme klasse hvor lignende interaksjoner kunne forutsies.
- f. Forskjøvet administrering (12 timers mellomrom) av atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat eller darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat og Harvoni ga lignende resultater.
- g. Denne studien ble utført i nærvær av to andre direkte virkende antivirale midler.
- h. Bioekvivalens/ekvivalensområde 80–125 %.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Når Harvoni brukes i kombinasjon med ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller kvinnelige partnere til mannlige pasienter. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er vist hos alle dyrearter eksponert for ribavirin. Fertile kvinner eller deres mannlige partnere må bruke en sikker form for prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen som anbefalt i preparatomtalen for ribavirin. Det henvises til preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av ledipasvir, sofosbuvir eller Harvoni hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Det er ikke observert noen signifikante effekter på føtal utvikling med ledipasvir eller sofosbuvir hos rotter og kaniner. Det har imidlertid ikke vært mulig å estimere fullt ut eksponeringsmarginene som ble oppnådd for sofosbuvir i rotte i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Harvoni under graviditet.

##### Amming

Det er ukjent om ledipasvir eller sofosbuvir og dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av ledipasvir og metabolitter fra sofosbuvir i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Harvoni skal derfor ikke brukes ved amming.

##### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data fra mennesker på effekten av Harvoni på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av ledipasvir eller sofosbuvir på fertilitet.

Dersom ribavirin administreres samtidig med Harvoni, gjelder kontraindikasjonene vedrørende bruk av ribavirin under graviditet og amming (se også preparatomtale for ribavirin).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Harvoni (administrert alene eller i kombinasjon med ribavirin) har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal imidlertid opplyses om at tretthet var vanligere hos pasienter behandlet med ledipasvir/sofosbuvir sammenlignet med placebo.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsvurderingen av ledipasvir/sofosbuvir er basert på samlede data fra tre kliniske fase 3-studier (ION-3, ION-1 og ION-2), som inkluderte 215, 539 og 326 pasienter som fikk ledipasvir/sofosbuvir i henholdsvis 8, 12 og 24 uker; og 216, 328 og 328 pasienter som fikk kombinasjonsbehandling av ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i henholdsvis 8, 12 og 24 uker. Disse studiene inkluderte ikke noen kontrollgrupper som ikke fikk ledipasvir/sofosbuvir. Ytterligere data inkluderer en dobbeltblind sammenligning av sikkerheten til ledipasvir/sofosbuvir (12 uker) og placebo hos 155 cirrhotiske pasienter (se pkt. 5.1).

Behandlingen ble permanent seponert på grunn av bivirkninger hos 0 %, < 1 % og 1 % av pasientene som fikk ledipasvir/sofosbuvir i henholdsvis 8, 12 og 24 uker, og hos < 1 %, 0 % og 2 % av pasientene som fikk ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin kombinasjonsbehandling i henholdsvis 8, 12 og 24 uker.

I kliniske studier var tretthet og hodepine vanligere hos pasienter behandlet med ledipasvir/sofosbuvir sammenlignet med placebo. Når ledipasvir/sofosbuvir ble studert sammen med ribavirin, var den hyppigste bivirkningen ved kombinasjonsbehandlingen med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til ribavirin uten at hyppigheten eller alvorlighetsgraden av de forventede bivirkningene økte.

Følgende bivirkninger er identifisert for Harvoni (tabell 4). Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 4: Bivirkninger identifisert for Harvoni**

Frekvens	Bivirkninger
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige	hodepine
<i>Hud og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige	utslett
<i>Generelle lidelser:</i>	
Svært vanlige	tretthet

### Pasienter med dekompensert cirrhose og/eller som venter på levertransplantasjon eller som har hatt levertransplantasjon

Sikkerhetsprofilen til ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin i 12 eller 24 uker hos pasienter med dekompensert leversykdom og/eller de som har hatt levertransplantasjon, ble evaluert i en åpen studie (SOLAR-1). Ingen nye bivirkninger ble påvist blant pasienter med dekompensert cirrhose og/eller de som har hatt levertransplantasjon, og som fikk ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin. Selv om bivirkninger, inkludert alvorlige bivirkninger, forekom hyppigere i denne studien sammenlignet med studier som ekskluderte dekompenserte pasienter og/eller pasienter som har hatt levertransplantasjon, var de bivirkningene som ble observert, de forventede kliniske følgesykdommene av fremskreden leversykdom og/eller transplantasjon eller i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til ribavirin (se pkt. 5.1 for detaljer om denne studien).

Nedgang i hemoglobin til  $< 10$  g/dl og  $< 8,5$  g/dl under behandlingen forekom hos henholdsvis 39 % og 13 % av pasientene behandlet med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin. Ribavirin ble seponert hos 19 % av pasientene.

De immunsuppressive legemidlene ble modifisert hos 10 % av transplantasjonsmottakerne.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Harvoni hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Hjertearytmier

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Harvoni og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

De høyeste dokumenterte dosene av ledipasvir og sofosbuvir var henholdsvis 120 mg to ganger daglig i 10 dager, og en enkeltdose på 1200 mg. I disse studiene av friske forsøkspersoner ble ingen uheldige effekter observert ved disse doseringsnivåene, og bivirkningene lignet i frekvens og alvorlighetsgrad på de som ble rapportert i placebogrupperne. Effektene av høyere doser er ikke kjent.

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig ved overdosering med Harvoni. Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på forgiftning. Behandling av overdosering med Harvoni består av generelle støttetiltak, inkludert overvåkning av vitale tegn i tillegg til observasjon av pasientens kliniske tilstand. Det er ikke sannsynlig at hemodialyse resulterer i signifikant fjerning av ledipasvir ettersom ledipasvir er sterkt bundet til plasmaproteiner. Hemodialyse kan effektivt fjerne den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir, GS-331007, med et ekstraksjonsforhold på 53 %.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AX65

#### Virkningsmekanisme

Ledipasvir er en HCV-hemmer som påvirker HCV NS5A-proteinet, som er svært viktig for både RNA-replikasjon og dannelsen av HCV-virioner. Biokjemisk bekreftelse på NS5A-hemming forårsaket av ledipasvir er ikke mulig på nåværende tidspunkt ettersom NS5A ikke har noen enzymatisk funksjon. *In vitro*-resistensseleksjon og kryssresistensstudier indikerer at NS5A er målet for ledipasvirs virkningsmekanisme.

Sofosbuvir er en pan-genotypisk hemmer av den HCV NS5B RNA-avhengige RNA-polymerasen, som er svært viktig for viral replikasjon. Sofosbuvir er et nukleotid prodrug som gjennomgår intracellulær metabolisme med dannelse av farmakologisk aktivt uridinanalogtrifosfat (GS-461203), som kan inkorporeres i HCV RNA av NS5B-polymerase og medføre kjedeterminering. GS-461203 (den aktive metabolitten til sofosbuvir) er ikke en hemmer verken av humane DNA- og RNA-polymeraser, eller av mitokondriell RNA-polymerase.

#### Antiviral aktivitet

EC<sub>50</sub>-verdier for ledipasvir og sofosbuvir mot fullengde eller kimeriske replika som kodet for NS5A- og NS5B-sekvenser fra kliniske isolater, er oppgitt i Tabell 5. Forekomsten av 40 % humant serum hadde ingen effekt på anti-HCV-aktiviteten til sofosbuvir, men reduserte anti-HCV-aktiviteten til ledipasvir 12 ganger mot genotype 1a HCV-replika.

**Tabell 5: Aktivitet til ledipasvir og sofosbuvir mot kimeriske replika**

Replika genotype	Ledipasvir-aktivitet (EC <sub>50</sub> , nM)		Sofosbuvir-aktivitet (EC <sub>50</sub> , nM)	
	Stabile replika	NS5A flyktige replika Median (område) <sup>a</sup>	Stabile replika	NS5B flyktige replika Median (område) <sup>a</sup>
Genotype 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotype 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotype 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotype 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotype 4a	0,39	-	40	-
Genotype 4d	0,60	-	-	-
Genotype 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotype 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotype 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Flyktige replika som er bærere av NS5A eller NS5B fra pasientisolater.

b. De kimeriske replika som er bærere av NS5A-gener fra genotype 2b, 5a, 6a og 6e, ble brukt til å teste ledipasvir, mens de kimeriske replika som er bærere av NS5B-gener fra genotype 2b, 5a eller 6a, ble brukt til å teste sofosbuvir.

## Resistens

### *I cellekultur*

HCV-replika med redusert følsomhet for ledipasvir har vært studert i cellekulturer av genotype 1a og 1b. Redusert følsomhet for ledipasvir ble satt i sammenheng med den primære NS5A-substitusjonen Y93H i både genotype 1a og 1b. I tillegg utviklet det seg en Q30E-substitusjon i genotype 1a-replika. Stedsrettet mutagenitet av NS5A RAV-er viste at substitusjoner overførte en mangedobling > 100 og ≤ 1000 i følsomhet for ledipasvir er Q30H/R, L31I/M/V, P32L og Y93T i genotype 1a, og P58D og Y93S i genotype 1b; og substitusjoner som overførte en mangedobling > 1000 er M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S i genotype 1a, og A92K og Y93H i genotype 1b.

HCV-replika med redusert følsomhet for sofosbuvir har vært studert i cellekulturer av flere genotyper, inkludert 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Redusert følsomhet for sofosbuvir ble satt i sammenheng med den primære NS5B-substitusjonen S282T i alle replika av genotyper som ble undersøkt. Stedsrettet mutagenitet av S282T-substitusjonen i replika av 8 genotyper ga 2 til 18 ganger redusert følsomhet for sofosbuvir og reduserte den virale replikasjonskapasiteten med 89 % til 99 % sammenlignet med korresponderende villtype.

### *I kliniske studier – Genotype 1*

I en samlet analyse av pasienter som mottok ledipasvir/sofosbuvir i fase 3-studier (ION-3, ION-1 og ION-2), kvalifiserte 37 av pasientene (29 med genotype 1a og 8 med genotype 1b) til resistensanalyse på grunn av virologisk svikt eller tidlig seponering av studielegemiddel og en HCV RNA > 1000 IE/ml. Dypsekvenseringsdata (analysegrenseverdi på 1 %) for NS5A og NS5B etter baseline var tilgjengelige fra henholdsvis 37/37 og 36/37 pasienter.

De NS5A-resistensassosierte variantene (RAV-er) ble observert i isolater etter baseline fra 29/37 pasienter (22/29 genotype 1a og 7/8 genotype 1b) som ikke oppnådde opprettholdt virologisk respons (SVR, *sustained virologic response*). Av 29 pasienter med genotype 1a som kvalifiserte for resistenstesting, hadde 22/29 (76 %) pasienter én eller flere NS5A RAV-er ved posisjonene K24, M28, Q30, L31, S38 og Y93 ved tidspunkt for svikt, mens de gjenværende 7/29 pasientene ikke hadde påvist NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt. De vanligste variantene var Q30R, Y93H og L31M. Av de 8 pasientene med genotype 1b som kvalifiserte for resistenstesting, hadde 7/8 (88 %) én eller flere NS5A RAV-er ved posisjonene L31 og Y93 ved tidspunkt for svikt, mens 1/8 pasienter hadde ingen NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt. Den vanligste varianten var Y93H. Av de 8 pasientene som ikke hadde NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt, fikk 7 pasienter behandling i 8 uker (n = 3 med ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) og 1 pasient fikk ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker. I fenotypiske analyser viste isolater etter baseline fra pasienter som hadde NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt 20 til minst 243 ganger (den høyeste testede dosen) redusert følsomhet for ledipasvir. Stedsrettet mutagenitet av Y93H-substitusjon i både genotype 1a og

1b samt Q30R- og L31M-substitusjonen i genotype 1a ga høye nivåer av redusert følsomhet for ledipasvir (endring i EC<sub>50</sub> i området fra 544 ganger til 1677 ganger).

Den sofosbuvir-resistensassosierte substitusjonen S282T i NS5B ble ikke funnet i noe virologisk sviktisolat fra fase 3-studiene. NS5B S282T-substitusjonen i kombinasjon med NS5A-substitusjonene L31M, Y93H og Q30L ble imidlertid funnet hos én pasient ved tidspunkt for svikt etter 8 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir i en fase 2-studie (LONESTAR). Denne pasienten ble deretter behandlet på nytt med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 24 uker og oppnådde SVR etter ny behandling.

I SIRIUS-studien (se “Klinisk effekt og sikkerhet” nedenfor) hadde 5 pasienter med genotype 1-infeksjon tilbakefall etter behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller uten ribavirin. NS5A RAV-er ble sett ved tilbakefall hos 5/5 pasienter (for genotype 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] og Q30R [n = 1]; for genotype 1b: Y93H [n = 3]).

I SOLAR-1-studien (se “Klinisk effekt og sikkerhet” nedenfor) hadde 13 pasienter med genotype 1-infeksjon tilbakefall etter behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin. NS5A RAV-er ble sett ved tidspunktet for tilbakefall hos 11/13 pasienter (for genotype 1a: Q30R alene [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; for genotype 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

#### *I kliniske studier – Genotype 2, 3, 4, 5 og 6*

NS5A RAV-er: Ingen genotype 2-infiserte pasienter hadde tilbakefall i den kliniske studien, og det er derfor ingen data vedrørende NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt.

Hos genotype 3-infiserte pasienter som hadde virologisk svikt, ble utvikling av NS5A RAV-er (inkludert økning av RAV-er som var tilstede ved baseline) vanligvis ikke funnet ved tidspunkt for svikt (n = 17).

Ved genotype 4-, 5- og 6-infeksjon har kun et lite antall pasienter blitt evaluert (totalt 5 pasienter med svikt). NS5A-substitusjonen Y93C dukket opp i HCV hos 1 pasient (genotype 4), mens NS5A RAV-er som var tilstede ved baseline, ble observert ved tidspunkt for svikt hos alle pasienter.

NS5B RAV-er: NS5B-substitusjonen S282T dukket opp i HCV hos 1/17 av genotype 3-svikt, og i HCV hos 1/3, 1/1 og 1/1 av henholdsvis genotype 4-, 5- og 6-svikt.

#### Effekt av baseline HCV-resistensassosierte varianter på behandlingsresultat

##### *Genotype 1*

Det ble utført analyser for å utforske assosiasjonen mellom forhåndseksisterende baseline NS5A RAV-er og behandlingsresultat. I den samlede analysen av fase 3-studier hadde 16 % av pasientene baseline NS5A RAV-er identifisert ved populasjons- eller dypsekvensering uavhengig av undertype. Baseline NS5A RAV-er var overrepresentert hos pasienter med tilbakefall i fase 3-studiene (se “Klinisk effekt og sikkerhet”).

Etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir (uten ribavirin) hos behandlingserfarne pasienter (gren 1 av ION-2-studien), oppnådde 4/4 pasienter med baseline NS5A RAV-er som overførte en mangedobling av ledipasvir på  $\leq 100$ , SVR. For den samme behandlingsgrenen, pasienter med baseline NS5A RAV-er som overførte en mangedobling på  $> 100$ , oppsto det tilbakefall hos 4/13 (31 %), sammenlignet med 3/95 (3 %) hos pasienter uten noen baseline RAV-er eller RAV-er som overførte en mangedobling på  $\leq 100$ .

Etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin hos behandlingserfarne pasienter med kompensert cirrhose (SIRIUS, n = 77), hadde 8/8 pasienter med baseline NS5A RAV-er som overførte  $> 100$  ganger redusert følsomhet mot ledipasvir, oppnådd SVR12.

Gruppen med NS5A RAV-er som ga  $> 100$  gangers endring, og som ble observert hos pasienter, var følgende substitusjoner hos genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) eller hos

genotype 1b (Y93H). Forekomsten av slike baseline NS5A RAV-er sett ved dypsekvensering, varierte fra svært lav (grenseverdi for analyse = 1 %) til høy (hoveddelen av plasmapopulasjonen).

Den sofosbuvir-resistensassosierte substitusjonen S282T ble ikke funnet i baseline NS5B-sekvensen hos noen pasienter i fase 3-studier ved populasjons- eller dypsekvensering. SVR ble oppnådd hos alle de 24 pasientene (n = 20 med L159F+C316N; n = 1 med L159F; og n = 3 med N142T) som hadde baselinevarianter forbundet med resistens mot NS5B-nukleosidhemmere.

Etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin hos pasienter med kompensert leversykdom (SOLAR-1) som har hatt levertransplantasjon, hadde ingen (n = 8) av pasientene med baseline NS5A RAV-er som overførte en mangedobling av ledipasvir på > 100, hatt tilbakefall. Etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin hos pasienter med dekompensert sykdom (uavhengig av levertransplantasjonsstatus) hadde 3/7 pasienter med baseline NS5A RAV-er som overførte > 100 ganger redusert følsomhet mot ledipasvir hatt tilbakefall, sammenlignet med 4/68 hos pasienter uten noen baseline RAV-er eller RAV-er som overførte ≤ 100 ganger redusert følsomhet mot ledipasvir.

#### *Genotype 2, 3, 4, 5 og 6*

På grunn av de begrensede studiestørrelsene er effekten av baseline NS5A RAV-er på behandlingsresultatet for pasienter med CHC-genotype 2, 3, 4, 5 eller 6 ikke fullt ut evaluert. Det ble ikke observert noen større forskjeller i resultat ved tilstedeværelse eller fravær av baseline NS5A RAV-er.

#### Kryssresistens

Ledipasvir var fullstendig aktiv mot den sofosbuvir-resistensassosierte substitusjonen S282T i NS5B, mens alle ledipasvir-resistensassosierte substitusjoner i NS5A var fullstendig følsomme overfor sofosbuvir. Både sofosbuvir og ledipasvir var fullstendig aktive mot substitusjoner assosiert med resistens mot andre direkte virkende antivirale legemidler med andre virkningsmekanismer, som NS5B ikke-nukleosidhemmere og NS3-proteasehemmere. NS5A-substitusjonene som gir resistens mot ledipasvir, kan redusere den antivirale aktiviteten av andre NS5A-hemmere.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) ble evaluert i tre åpne fase 3-studier med data tilgjengelig fra totalt 1950 pasienter med CHC-genotype 1. De tre fase 3-studiene inkluderte én studie utført hos behandlingsnaive pasienter uten cirrhose (ION-3), én studie utført hos behandlingsnaive pasienter med og uten cirrhose (ION-1) og én studie utført med pasienter med og uten cirrhose med tidligere behandlingssvikt med et interferonbasert regime, inkludert regimer som inneholder en HCV-proteasehemmer (ION-2). Pasienter i disse studiene hadde kompensert leversykdom. Alle de tre fase 3-studiene evaluerte effekten av ledipasvir/sofosbuvir med eller uten ribavirin.

Behandlingsvarigheten var fast i hver studie. Serum HCV RNA-nivåer i plasma ble målt i de kliniske studiene ved bruk av COBAS TaqMan HCV-test (versjon 2.0), for bruk med *High Pure System*. Analysen hadde en nedre grenseverdi for kvantifisering (LLOQ, *lower limit of quantification*) på 25 IE/ml. SVR var det primære endepunktet for å fastslå HCV-kureringsfrekvens som i alle studiene ble definert som HCV RNA mindre enn LLOQ 12 uker etter behandlingsslutt.

#### *Behandlingsnaive voksne uten cirrhose – ION-3 (studie 0108) – Genotype 1*

ION-3 evaluerte 8 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller uten ribavirin og 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos behandlingsnaive pasienter uten cirrhose med CHC-genotype 1. Pasientene ble randomisert i et 1:1:1-forhold til én av de tre behandlingsgruppene og stratifisert etter HCV-genotype (1a *kontra* 1b).

**Tabell 6: Demografi og baselinekarakteristikker i studien ION-3**

Pasientdisposisjon	LDV/SOF 8 uker (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 uker (n = 216)	LDV/SOF 12 uker (n = 216)	TOTALT (n = 647)
Alder (år): median (område)	53 (22–75)	51 (21–71)	53 (20–71)	52 (20–75)
Hannkjønn	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rase: Svart/ afro-amerikaner	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Hvit	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotype 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) <sup>a</sup>
IL28CC genotype	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>FibroTest-bestemt metavir-skår<sup>b</sup></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)
Kunne ikke tolkes	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. En pasient i LDV/SOF 8-ukers behandlingsgrenen hadde ikke en bekreftet genotype 1-undertype.

b. Ikke-manglende FibroTest-resultater er kartlagt til metavir-skår i henhold til: 0–0,31 = F0-F1; 0,32–0,58 = F2; 0,59–1,00 = F3-F4.

**Tabell 7: Responsrater i studien ION-3**

	LDV/SOF 8 uker (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 uker (n = 216)	LDV/SOF 12 uker (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Resultater for pasienter uten SVR</i>			
Virologisk svikt under behandling	0/215	0/216	0/216
Tilbakefall <sup>a</sup>	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Annet <sup>b</sup>	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotype</i>			
Genotype 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotype 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR og som ikke tilfredstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

Behandlingen på 8 uker med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin var ikke dårligere enn behandlingen på 8 uker med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin (behandlingsforskjell 0,9 %; 95 % konfidensintervall: -3,9 % til 5,7 %) og behandlingen på 12 uker med ledipasvir/sofosbuvir (behandlingsforskjell -2,3 %, 97,5 % konfidensintervall: -7,2 % til 3,6 %). Blant pasienter med en baseline HCV RNA < 6 millioner IE/ml, var SVR 97 % (119/123) etter 8 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir og 96 % (126/131) etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

**Tabell 8: Tilbakefallsratene i forhold til baselinekarakteristikker ION-3-studien, virologisk svikt-populasjon\***

	LDV/SOF 8 uker (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 uker (n = 210)	LDV/SOF 12 uker (n = 211)
<i>Kjønn</i>			
Mann	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Kvinne	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28 genotype</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Ikke-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Baseline HCV RNA<sup>a</sup></i>			
HCV RNA < 6 millioner IE/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV RNA ≥ 6 millioner IE/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

\* Pasienter som ikke kunne følges opp eller som trakk tilbake samtykket er ekskludert.

a. HCV RNA-verdier ble bestemt ved bruk av Roche TaqMan-analysen; en pasients HCV RNA kan variere mellom undersøkelsene.



*Behandlingsnaive voksne med eller uten cirrhose – ION-1 (studie 0102) – Genotype 1*  
 ION-1 var en randomisert, åpen studie som evaluerte 12 og 24 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir, med eller uten ribavirin hos 865 behandlingsnaive pasienter med CHC-genotype 1 inkludert de med cirrhose (randomisert 1:1:1:1). Randomiseringen ble stratifisert etter tilstedeværelsen eller fraværet av cirrhose og HCV-genotype (1a kontra 1b).

**Tabell 9: Demografien og baselinekarakteristikkene i studien ION-1**

Pasientdisposisjon	LDV/SOF 12 uker (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 uker (n = 217)	LDV/SOF 24 uker (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 uker (n = 217)	TOTALT (n = 865)
Alder (år): median (område)	52 (18–75)	52 (18–78)	53 (22–80)	53 (24–77)	52 (18–80)
Hannkjønn	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rase: Svart/ afro-amerikaner	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Hvit	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotype 1a <sup>a</sup>	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC genotype	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>FibroTest-bestemt metavir-skår<sup>b</sup></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)
Kunne ikke tolkes	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. To pasienter i LDV/SOF 12-ukers behandlingsgrenen, én pasient i LDV/SOF+RBV 12-ukers behandlingsgrenen, to pasienter i LDV/SOF 24-ukers behandlingsgrenen og to pasienter i LDV/SOF+RBV 24-ukers behandlingsgrenen hadde ikke en bekreftet genotype 1-undertype.

b. Ikke-manglende FibroTest-resultater er kartlagt til metavir-skår i henhold til: 0–0,31 = F0–F1; 0,32–0,58 = F2; 0,59–1,00 = F3–F4.

**Tabell 10: Responrater i studien ION-1**

	LDV/SOF 12 uker (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 uker (n = 217)	LDV/SOF 24 uker (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 uker (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Resultater for pasienter uten SVR</i>				
Virologisk svikt under behandling	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Tilbakefall <sup>b</sup>	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Annet <sup>c</sup>	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>SVR-rater for utvalgte undergrupper</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotype 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Cirrhose<sup>d</sup></i>				
Nei	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Ja	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. Én pasient ble ekskludert fra LDV/SOF 12-ukers behandlingsgrenen og én pasient ble ekskludert fra LDV/SOF+RBV 24-ukers behandlingsgrenen, ettersom begge pasientene var infisert med genotype 4 CHC.

b. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

c. Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

d. Pasienter med manglende cirrhose-status ble ekskludert fra denne undergruppeanalysen.

*Tidligere behandlede voksne med eller uten cirrhose – ION-2 (studie 0109) - Genotype 1*

ION-2 var en randomisert, åpen studie som evaluerte 12 og 24 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med eller uten ribavirin (randomisert 1:1:1:1) hos genotype 1 HCV-infiserte pasienter med eller uten cirrhose med tidligere behandlingssvikt med et interferonbasert regime, inkludert regimer som inneholder en HCV-proteasehemmer. Randomiseringen ble stratifisert etter tilstedeværelsen eller fraværet av cirrhose, HCV-genotype (1a kontra 1b) og responsen på tidligere HCV-behandling (tilbakefall/gjennombrudd kontra ikke-respons).

**Tabell 11: Demografien og baselinekarakteristikkene i studien ION-2**

Pasientdisposisjon	LDV/SOF 12 uker (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 uker (n = 111)	LDV/SOF 24 uker (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 uker (n = 111)	TOTALT (n = 440)
Alder (år): median (område)	56 (24–67)	57 (27–75)	56 (25–68)	55 (28–70)	56 (24–75)
Hannkjønn	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rase: Svart/ afro-amerikaner	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Hvit	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotype 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Tidligere HCV-behandling</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) <sup>a</sup>
HCV-proteasehemmer + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) <sup>a</sup>
IL28CC genotype	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>FibroTest-bestemt metavir-skår<sup>b</sup></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)
Kunne ikke tolkes	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. Én pasient i LDV/SOF 24-ukers behandlingsgrenen og én pasient i LDV/SOF+RBV 24-ukers behandlingsgrenen hadde tidligere behandlingssvikt med et ikke-pegylert interferonbasert regime.

b. Ikke-manglende FibroTest-resultater er kartlagt til metavir-skår i henhold til: 0–0,31 = F0–F1; 0,32–0,58 = F2; 0,59–1,00 = F3–F4.

**Tabell 12: Responsrater i studien ION-2**

	LDV/SOF 12 uker (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 uker (n = 111)	LDV/SOF 24 uker (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 uker (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Resultat for pasienter uten SVR</i>				
Virologisk svikt under behandling	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Tilbakefall <sup>a</sup>	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Annet <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>SVR-rater for utvalgte undergrupper</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotype 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Cirrhose</i>				
Nei	95 % (83/87)	100 % (88/88) <sup>c</sup>	99 % (85/86) <sup>c</sup>	99 % (88/89)
Ja <sup>d</sup>	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Tidligere HCV-behandling</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-proteasehemmer + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

c. Pasienter med manglende cirrhose-status ble ekskludert fra denne undergruppeanalysen.

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

Tabell 13 fremstiller tilbakefallsrater med 12-ukersregimene (med eller uten ribavirin) for utvalgte undergrupper (se også tidligere avsnitt “Effekt av baseline HCV-resistensassosierte varianter på behandlingsresultat”). Hos ikke-cirrhotiske pasienter forekom tilbakefall kun ved tilstedeværelse av baseline NS5A RAV-er og under behandling med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin. Hos cirrhotiske pasienter forekom det tilbakefall med begge regimene og ved fravær og tilstedeværelse av baseline NS5A RAV-er.

**Tabell 13: Tilbakefallsrater for utvalgte undergrupper i studien ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 uker (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 uker (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 uker (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 uker (n = 111)</b>
Antall respondere ved behandlingsslutt	108	111	109	110
<i>Cirrhose</i>				
Nei	5 % (4/86) <sup>a</sup>	0 % (0/88) <sup>b</sup>	0 % (0/86) <sup>b</sup>	0 % (0/88)
Ja	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Tilstedeværelse av baseline NS5A-resistensassosierte substitusjoner<sup>c</sup></i>				
Nei	3 % (3/91) <sup>d</sup>	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) <sup>f</sup>
Ja	24 % (4/17) <sup>e</sup>	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Disse 4 ikke-cirrotiske tilbakefallene hadde alle baseline NS5A-resistensassosiert polymorfisme.

b. Pasienter med manglende cirrhose-status ble ekskludert fra denne undergruppeanalysen.

c. Analysen (med dypsekvensering) inkluderte NS5A-resistensassosiert polymorfisme som ga > 2,5 ganger endring i EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T og Y93C/F/H/N/S for genotype 1a og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S for genotype 1b HCV-infeksjon).

d. 3/3 av disse pasientene hadde cirrhose.

e. 0/4 av disse pasientene hadde cirrhose.

f. Én pasient som oppnådde en virusbelastning < LLOQ ved behandlingsslutt, hadde manglende baseline NS5A-data og ble ekskludert fra analysen.

#### *Tidligere behandlede voksne med cirrhose – SIRIUS – genotype 1*

SIRIUS inkluderte pasienter med kompensert cirrhose som først hadde behandlingssvikt med pegylert interferon (PEG-IFN) + ribavirin, og deretter hadde behandlingssvikt med et regime bestående av pegylert interferon + ribavirin + en NS3/4A-proteasehemmer. Cirrhose ble definert ved biopsi, Fibroscan (> 12,5 kPa) eller FibroTest > 0,75 og en ASAT/blodplate-ratio indeks (APRI) på > 2.

Studien (dobbelblind og placebokontrollert) evaluerte 24 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir (med ribavirin-placebo) kontra 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin. Pasienter i den sistnevnte behandlingsgrenen fikk placebo (for ledipasvir/sofosbuvir og ribavirin) i de første 12 ukene etterfulgt av aktivt blindet behandling i de påfølgende 12 ukene. Pasienter ble stratifisert etter HCV-genotype (1a kontra 1b) og tidligere behandlingsrespons (hvordist HCV RNA < LLOQ hadde blitt oppnådd).

Demografien og baselinekarakteristikkene ble balansert på tvers av de to behandlingsgruppene. Median alder var 56 år (område: 23 til 77); 74 % av pasientene var menn; 97 % var hvite; 63 % hadde genotype 1a HCV-infeksjon; 94 % hadde ikke-CC IL28B-alleler (CT eller TT).

Av de 155 inkluderte pasientene seponerte 1 pasient behandlingen på placebo. 149 av de gjenværende 154 pasientene oppnådde SVR12 på tvers av de to behandlingsgruppene; 96 % (74/77) av pasientene i 12-ukersgruppen med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin og 97 % (75/77) av pasientene i 24-ukersgruppen med ledipasvir/sofosbuvir. Alle de 5 pasientene som ikke oppnådde SVR12, hadde tilbakefall etter respons ved behandlingsslutt (se pkt. "Resistens – I kliniske studier" ovenfor).

#### *Tidligere behandlede voksne som har hatt behandlingssvikt med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN*

Effekten av ledipasvir/sofosbuvir hos pasienter med tidligere behandlingssvikt med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN, støttes av to kliniske studier. I studie 1118 ble 44 pasienter med genotype 1-infeksjon, inkludert 12 cirrotiske pasienter med tidligere behandlingssvikt med sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN eller med sofosbuvir + ribavirin, behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uker; SVR var 100 % (44/44). Studie ION-4 inkluderte 13 HCV/HIV-1 koinfiserte pasienter med genotype 1, inkludert 1 cirrotisk pasient, med tidligere behandlingssvikt med et sofosbuvir + ribavirin-regime; SVR var 100 % (13/13) etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

#### *HCV/HIV-koinfiserte voksne – ION-4*

ION-4 var en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerheten og effekten av 12 uker behandling med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin hos HCV-behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter med genotype 1 eller 4 CHC som var koinfisert med HIV-1. Behandlingserfarne pasienter hadde tidligere

behandlingssvikt med PEG-IFN + ribavirin ± en HCV-proteasehemmer eller sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Pasienter sto på en stabil HIV-1-antiretroviral behandling som inkluderte emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat, administrert med efavirenz, rilpivirin eller raltegravir.

Median alder var 52 år (område: 26 til 72); 82 % av pasientene var menn; 61 % var hvite; 34 % var svarte; 75 % hadde genotype 1a HCV-infeksjon, 2 % hadde genotype 4-infeksjon; 76 % hadde ikke-CC IL28B-alleler (CT eller TT), og 20 % hadde kompensert cirrhose. Femtifem prosent (55 %) av pasientene var behandlingserfarne.

**Tabell 14: Responrater i studien ION-4.**

	<b>LDV/SOF 12 uker (n = 335)</b>
SVR	96 % (321/335) <sup>a</sup>
<i>Resultat for pasienter uten SVR</i>	
Virologisk svikt under behandling	< 1 % (2/335)
Tilbakefall <sup>b</sup>	3 % (10/333)
Annet <sup>c</sup>	< 1 % (2/335)
<i>SVR-rater for utvalgte undergrupper</i>	
Pasienter med cirrhose	94 % (63/67)
Tidligere behandlede pasienter med cirrhose	98 % (46/47)

a. 8 pasienter med genotype 4 HCV-infeksjon ble inkludert i studien hvor 8/8 oppnådde SVR12.

b. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

c. Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR, og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

#### *HCV/HIV-koinfiserte voksne – ERADICATE*

ERADICATE var en åpen studie for å evaluere 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 50 pasienter med genotype 1 CHC koinfisert med HIV. Alle pasientene var behandlingsnaive for HCV-behandling uten cirrhose, 26 % (13/50) av pasientene var HIV-antiretroviralt naive og 74 % (37/50) av pasientene fikk samtidig HIV-antiretroviral behandling. Ved tidspunktet for interimanalysen var 40 pasienter ved 12 uker etter behandling og SVR12 var 98 % (39/40).

#### *Pasienter som venter på levertransplantasjon, eller har hatt levertransplantasjon – SOLAR-1*

SOLAR-1 er en åpen, multisenterstudie som evaluerte 12 og 24 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin hos pasienter med genotype 1 eller 4 CHC som hadde fremskreden leversykdom og/eller som hadde gjennomgått levertransplantasjon. Syv pasientpopulasjoner ble evaluert (pasienter med dekompensert cirrhose [CPT B og C] før transplantasjon; etter transplantasjon, ingen cirrhose; etter transplantasjon CPT A; etter transplantasjon CPT B; etter transplantasjon CPT C; etter transplantasjon fibrøs kolestatisk hepatitt [FCH]). Pasienter med en CPT-skår > 12 ble ekskludert.

**Tabell 15: Responsrater (SVR12) i studien SOLAR-1**

	LDV/SOF+RBV 12 uker (n = 168) <sup>a</sup>		LDV/SOF+RBV 24 uker (n = 163) <sup>a</sup>	
	SVR	Tilbakefall	SVR	Tilbakefall
Før transplantasjon				
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)
Etter transplantasjon				
Metavir-skår F0-F3	96 % (53/55)	3,6 % (2/55)	98 % (55/56)	0 % (0/55)
CPT A <sup>b</sup>	96 % (25/26)	0 % (0/25)	96 % (24/25)	0 % (0/24)
CPT B <sup>b</sup>	85 % (22/26)	4,3 % (1/23)	88 % (23/26)	0 % (0/23)
CPT C <sup>b</sup>	60 % (3/5)	40,0 % (2/5)	75 % (3/4)	25 % (1/4)
FCH	100 % (4/4)	0 % (0/4)	100 % (2/2)	0 % (0/2)

a. Seks pasienter (1 i 12-ukersbehandlingsgruppen, 5 i 24-ukersbehandlingsgruppen) med HCV RNA < LLOQ ved siste måling før transplantasjon, ble transplantert før SVR12 og ble ekskludert fra SVR12- og tilbakefallsanalyser. Kun pasienter som hadde SVR12 eller tilbakefall, ble inkludert i tilbakefallsanalyser.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = CPT-skår 5–6 (kompensert). CPT B = CPT-skår 7–9 (dekompensert), CPT C = CPT-skår 10–12 (dekompensert).

Av 169 pasienter med dekompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon CPT B eller C) ble de pasientene som oppnådde SVR12 og hadde tilgjengelige laboratoriedata for uke 12 etter behandling (f.eks. ekskludert pasienter som døde, ble transplantert eller som hadde manglende data ved dette tidspunktet), evaluert for endringer i MELD- og CPT-skår.

*Endring i MELD-skår:* Henholdsvis 53 % (72/135) og 21 % (28/135) hadde en forbedring eller ingen endring i MELD-skår fra baseline til uke 4 etter behandling; av de 35 pasientene som hadde MELD-skår på  $\geq 15$  ved baseline, hadde 63 % (22/35) en MELD-skår på  $< 15$  i uke 12 etter behandling. Den observerte forbedringen i MELD-skår ble hovedsakelig drevet av forbedringer i total bilirubin.

*Endring i CPT:* Henholdsvis 59 % (79/133) og 34 % (45/133) hadde en forbedring eller ingen endring i CPT-skår fra baseline til uke 12 etter behandling; av de 39 pasientene som hadde CPT C-cirrhose ved baseline, hadde 56 % (22/39) CPT B-cirrhose i uke 12 etter behandling; av de 99 pasientene som hadde CPT B-cirrhose ved baseline, hadde 29 % (27/92) CPT A-cirrhose i uke 12 etter behandling. Den observerte forbedringen i CPT-skår ble hovedsakelig drevet av forbedringer i total bilirubin og albumin.

*Klinisk effekt og sikkerhet ved genotype 2, 3, 4, 5 og 6 (se også pkt. 4.4)*

Ledipasvir/sofosbuvir er evaluert for behandling av ikke-genotype 1-infeksjon i små fase 2-studier, som oppsummert nedenfor.

De kliniske studiene inkluderte pasienter med eller uten cirrhose, som var behandlingsnaive eller som hadde tidligere behandlingssvikt etter behandling med PEG-IFN + ribavirin +/- en HCV-proteasehemmer.

Ved genotype 2-, 4-, 5- og 6-infeksjon bestod behandlingen av ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin, gitt i 12 uker (tabell 16). Ved genotype 3-infeksjon ble ledipasvir/sofosbuvir gitt med eller uten ribavirin, også i 12 uker (tabell 17).

**Tabell 16: Responsrater (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker hos pasienter med genotype 2, 4, 5 og 6 HCV-infeksjon**

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

a. TE: antall behandlingserfarne pasienter.

b. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

**Tabell 17: Responrater (SVR12) hos pasienter med genotype 3-infeksjon (ELECTRON-2)**

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

NS: ikke studert.

a. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

### *Pediatrik populasjon*

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ledipasvir/sofosbuvir i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter oral administrering av ledipasvir/sofosbuvir til HCV-infiserte pasienter ble median maksimale plasmakonsentrasjoner av ledipasvir observert ved 4,0 timer etter dosering. Sofosbuvir ble raskt absorbert, og median maksimale plasmakonsentrasjoner ble observert ~1 time etter dosering. Median maksimal plasmakonsentrasjon av GS-331007 ble observert ved 4 timer etter dosering.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos HCV-infiserte pasienter, var geometrisk gjennomsnittlig steady-state  $AUC_{0-24}$  for ledipasvir ( $n = 2113$ ), sofosbuvir ( $n = 1542$ ) og GS-331007 ( $n = 2113$ ) henholdsvis 7290, 1320 og 12 000 ng•t/ml. Steady-state  $C_{max}$  for ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 var henholdsvis 323, 618 og 707 ng/ml. Sofosbuvir og GS-331007  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  var tilsvarende hos friske voksne forsøkspersoner og pasienter med HCV-infeksjon. I forhold til friske forsøkspersoner ( $n = 191$ ) var ledipasvir  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  henholdsvis 24 % lavere og 32 % lavere hos HCV-infiserte pasienter. Ledipasvirs  $AUC$  er doseproporsjonal i doseområdet 3 til 100 mg.  $AUC$  for sofosbuvir og GS-331007 er nær doseproporsjonal i doseområdet 200 mg til 400 mg.

### *Effekten av mat*

I forhold til fastende tilstand økte administreringen av en enkeltdose med ledipasvir/sofosbuvir med et måltid med moderat fettinnhold eller et måltid med høyt fettinnhold  $AUC_{0-inf}$  for sofosbuvir omkring 2 ganger, men påvirket ikke sofosbuvir  $C_{max}$  nevneverdig. Eksponeringene for GS-331007 og ledipasvir ble ikke endret ved noen av måltidstypene. Harvoni kan administreres uten å ta hensyn til mat.

### Distribusjon

Ledipasvir er > 99,8 % bundet til humane plasmaproteiner. Etter en enkeltdose på 90 mg med [<sup>14</sup>C]-ledipasvir hos friske forsøkspersoner, var forholdet blod/plasma for [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet mellom 0,51 og 0,66.

Ca. 61–65 % av sofosbuvir er bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 1 mikrog/ml til 20 mikrog/ml. Proteinbindingen av GS-331007 var minimal i humant plasma. Etter en enkeltdose på 400 mg med [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir hos friske forsøkspersoner, var forholdet blod/plasma for [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet ca. 0,7.

### Biotransformasjon

*In vitro* ble ingen påviselig metabolisme av ledipasvir observert for humant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Bevis for langsom, oksidativ metabolisme via en ukjent mekanisme har blitt observert. Etter en enkeltdose på 90 mg [<sup>14</sup>C]-ledipasvir kunne den systemiske

eksponeringen nesten utelukkende tilskrives modersubstansen (> 98 %). Uendret ledipasvir er også hovedformen tilstede i feces.

Sofosbuvir metaboliseres i stor grad i leveren til farmakologisk aktivt nukleosidanalogs trifosfat GS-461203. Den aktive metabolitten er ikke observert. Den metabolske aktiveringsmekanismen omfatter sekvensiell hydrolyse av karboksylesterenheten, katalysert av humant katepsin A eller karboksylesterase 1 og fosforamidatspaltning av histidin triad nukleotidbindingsprotein 1 etterfulgt av fosforylering via pyrimidinnukleotidbiosynteseveien. Defosforylering resulterer i dannelselse av nukleosidmetabolitten GS-331007 som ikke effektivt kan refosforyleres og mangler anti-HCV aktivitet *in vitro*. Innen ledipasvir/sofosbuvir står GS-331007 for ca. 85 % av total systemisk eksponering.

### Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose med 90 mg [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, var den totale gjennomsnittlige utskillelsen av [<sup>14</sup>C]-radioaktiviteten i feces og urin 87 %, med det meste av den radioaktive dosen utskilt i feces (86 %). Uendret ledipasvir utskilt i feces sto for et gjennomsnitt på 70 % av den administrerte dosen, og den oksidative metabolitten M19 sto for 2,2 % av dosen. Disse dataene antyder at galleutskillelse av uendret ledipasvir er den viktigste eliminasjonsveien mens nyreutskillelse bidrar i liten grad (omkring 1 %). Median terminal halveringstid for ledipasvir hos friske forsøkspersoner etter administrering av ledipasvir/sofosbuvir i fastende tilstand var 47 timer.

Etter en oral enkeltdose med 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, var den totale gjennomsnittlige utskillelsen av dosen større enn 92 %, og bestod av ca. 80 %, 14 % og 2,5 % utskilt i henholdsvis urin, feces og utåndet luft. Mesteparten av sofosbuvirdosen som ble utskilt i urinen var GS-331007 (78 %) mens 3,5 % ble utskilt som sofosbuvir. Disse dataene indikerer at nyreclearance er den viktigste eliminasjonsveien for GS-331007 med en stor del aktivt utsondret. Mediane terminale halveringstider for sofosbuvir og GS-331007 etter administrering av ledipasvir/sofosbuvir var henholdsvis 0,5 og 27 timer.

Verken ledipasvir eller sofosbuvir er substrater for leveropptakstransportørene, organisk kation-transportør (OCT) 1, organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1 eller OATP1B3. GS-331007 er ikke et substrat for nyretransportører inkludert, organisk anion-transportør (OAT) 1 eller OAT3 eller OCT2.

### In vitro-potensial for at ledipasvir/sofosbuvir påvirker andre legemidler

Ved konsentrasjoner oppnådd ved klinisk bruk, er ikke ledipasvir en hemmer av levertransportører, inkludert OATP1B1 eller 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE (*multidrug and toxic compound extrusion*) 1, multiresistensprotein (MRP) 2 eller MRP4. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hemmere av legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, og GS-331007 er ikke en hemmer av OAT1, OCT2 og MATE1.

Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hemmere eller induktorer av CYP eller uridindifosfat-glukuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymet.

### Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

#### *Rase og kjønn*

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller som har med rase å gjøre er identifisert for ledipasvir, sofosbuvir eller GS-331007. Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller som har med kjønn å gjøre, er identifisert for sofosbuvir eller GS-331007. AUC og C<sub>max</sub> for ledipasvir var henholdsvis 77 % og 58 % høyere hos kvinner enn menn. Forholdet mellom kjønn og ledipasvir-eksponeringer ble imidlertid ikke ansett som klinisk relevant.

#### *Eldre*

Populasjonsanalyser av farmakokinetikken hos HCV-infiserte pasienter viste at innenfor det analyserte aldersområdet (18 til 80 år) hadde ikke alder klinisk relevant effekt på eksponeringen for ledipasvir, sofosbuvir eller GS-331007. Kliniske studier av ledipasvir/sofosbuvir inkluderte 235 pasienter (8,6 % av totalt antall pasienter) fra 65 år og oppover.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til ledipasvir ble studert med en enkeltdose på 90 mg ledipasvir hos HCV-negative pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt ved Cockcroft-Gault, median [område] CrCl 22 [17–29] ml/minutt). Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til ledipasvir ble observert mellom friske forsøkspersoner og pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert hos HCV-negative pasienter med lett (eGFR  $\geq$  50 og < 80 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>), moderat (eGFR  $\geq$  30 og < 50 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) og pasienter med ESRD som trengte hemodialyse, etter en enkeltdose med 400 mg sofosbuvir. I forhold til pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR > 80 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) var sofosbuvirs AUC<sub>0-inf</sub> 61 %, 107 % og 171 % høyere ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, mens GS-331007s AUC<sub>0-inf</sub> var henholdsvis 55 %, 88 % og 451 % høyere. Hos pasienter med ESRD, i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon, var sofosbuvirs AUC<sub>0-inf</sub> 28 % høyere når sofosbuvir ble dosert 1 time før hemodialyse, sammenlignet med 60 % høyere når sofosbuvir ble dosert 1 time etter hemodialyse. AUC<sub>0-inf</sub> for GS-331007 hos pasienter med ESRD administrert med sofosbuvir henholdsvis 1 time før eller 1 time etter hemodialyse var minst 10 ganger og 20 ganger høyere. GS-331007 er effektivt fjernet ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på omkring 53 %. Etter en enkeltdose på 400 mg med sofosbuvir, fjernet en 4 timers hemodialyse ca. 18 % av administrert sofosbuvir-dose. Sikkerheten og effekten av sofosbuvir har ikke blitt fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til ledipasvir ble studert med en enkeltdose på 90 mg ledipasvir hos HCV-negative pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-klasse C). Ledipasvirs plasmaeksponering (AUC<sub>inf</sub>) var tilsvarende hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og kontrollpasienter med normal leverfunksjon. Farmakokinetiske populasjonsanalyser hos HCV-infiserte pasienter indikerte at cirrhose ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for ledipasvir.

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert etter 7-dagers dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-infiserte pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-klasse B og C). I forhold til pasienter med normal leverfunksjon var sofosbuvirs AUC<sub>0-24</sub> 126 % og 143 % høyere ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens GS-331007s AUC<sub>0-24</sub> var henholdsvis 18 % og 9 % høyere. Farmakokinetiske populasjonsanalyser hos HCV-infiserte pasienter indikerte at cirrhose ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007.

#### *Kroppsvekt*

Kroppsvekt hadde ingen signifikant effekt på eksponeringen for sofosbuvir i henhold til en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Eksponering for ledipasvir synker med økende kroppsvekt, men effekten er ikke ansett som klinisk relevant.

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### Ledipasvir

Ingen målorganer for toksisitet ble identifisert i studier av rotte og hund med ledipasvir ved AUC-eksponeringer omkring 7 ganger human eksponering ved anbefalt klinisk dose.

Ledipasvir var ikke gentoksisk ved *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo*-mikronukleusanalyser hos rotter.



Ledipasvir var ikke karsinogent i den 6 måneder lange studien med genmodifiserte rasH2-mus, med eksponeringer som var opptil 26 ganger høyere i forhold til human eksponering. En studie vedrørende karsinogenitet hos rotter pågår.

Ledipasvir har ingen bivirkninger ved parring og fertilitet. Hos hunnrotter var det gjennomsnittlige antallet corpora lutea og implantasjonssteder litt redusert ved maternale eksponeringer 6 ganger eksponeringer hos mennesker ved anbefalt klinisk dose. Ved nivået der ingen effekt kunne observeres, var AUC-eksponeringen for ledipasvir hos henholdsvis hanner og hunner omkring 7 og 3 ganger den humane eksponeringen ved den anbefalte kliniske dosen.

Ingen teratogen effekt ble observert hos rotter og kaniner i studier av utviklingstoksisitet med ledipasvir.

I en pre- og postnatal studie av rotter, ved en maternaltoksisk dose, viste rotteavkommet en gjennomsnittlig redusert kroppsvekt og kroppsvektøkning ved eksponering *in utero* (via maternal dosering) og under diegiving (via morsmelk) ved en maternal eksponering 4 ganger eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen. Det var ingen effekter på overlevelse, fysisk og atferdsmessig utvikling eller reproduksjonsevne hos avkommet ved maternale eksponeringer som tilsvarte eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen.

Ved administrering til diegivende rotter ble ledipasvir påvist i plasma hos diende rotter sannsynligvis på grunn av utskillelse av ledipasvir i melk.

#### Sofosbuvir

I toksikologistudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder forårsaket høye doser av en 1:1 diastereomerisk blanding bivirkninger i lever (hund) og hjerte (rotte) og gastrointestinale reaksjoner (hund). Eksponering for sofosbuvir i gnagerstudier kunne ikke påvises, trolig på grunn av høy esteraseaktivitet. Eksponering for hovedmetabolitten GS-331007 ved dosen som gir bivirkninger, var likevel 16 ganger (rotte) og 71 ganger (hund) høyere enn den kliniske eksponeringen med 400 mg sofosbuvir. Funn i lever eller hjerte ble ikke observert i studier av kronisk toksisitet ved eksponeringer 5 ganger (rotte) og 16 ganger (hund) høyere enn den kliniske eksponeringen. Funn i lever eller hjerte ble ikke observert i de 2-årige karsinogenitetsstudiene ved eksponeringer 17 ganger (mus) og 9 ganger (rotte) høyere enn den kliniske eksponeringen.

Sofosbuvir var ikke gentoksisk ved *in vitro* eller *in vivo* analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo* mikronukleusanalyser hos mus.

Karsinogenitetsstudier av mus og rotter indikerer ikke noe potensial for karsinogenitet for sofosbuvir administrert i doser på opptil 600 mg/kg/dag hos mus og 750 mg/dag/kg hos rotter. Eksponering for GS-331007 i disse studiene var opptil 17 ganger (mus) og 9 ganger (rotter) høyere enn den kliniske eksponeringen med 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir hadde ingen effekt på embryo-føtal viabilitet eller på fertilitet hos rotter, og var ikke teratogent i utviklingsstudier av rotter og kaniner. Ingen bivirkninger på adferd, reproduksjon eller utvikling av avkom hos rotte ble rapportert. I studier av kaniner var eksponering for sofosbuvir 6 ganger den forventede kliniske eksponeringen. I studiene av rotter kunne ikke eksponering for sofosbuvir fastsettes, men eksponeringsmarginer basert på human hovedmetabolitt var ca. 5 ganger høyere enn den kliniske eksponeringen med 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-derivert materiale ble overført gjennom morkaken hos drektige rotter og til melken hos diegivende rotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Kopovidon

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Kolloidal vannfri silika

Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol

Titandioksid

Makrogol 3350

Talkum

Paraoransje FCF aluminiumslakk (E110)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Harvoni-tabletter er pakket i flasker av høytetthetspolyetylen (HDPE) med barnesikret polypropylen lukkeanordning, som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter med silikageltørremiddel og polyestervatt.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: ytteresker som inneholder 1 flaske med 28 filmdrasjerte tabletter og ytteresker med 84 (3 flasker med 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Storbritannia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. november 2014

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

### • Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

### • Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### • Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å evaluere tilbakefall av hepatocellulært karsinom som er assosiert med Harvoni, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv sikkerhetsstudie med data fra en kohort av en veldefinert gruppe pasienter, basert på en avtalt protokoll. Den endelige studierapporten skal sendes inn innen:	Andre kvartal 2021

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**MERKING PÅ FLASKE OG ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 90 mg/400 mg tablett, filmdrasjerte  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg ledipasvir og 400 mg sofosbuvir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og paraoransje FCF aluminiumslakk (E110). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tablett, filmdrasjerte.  
84 (3 flasker à 28) tablett, filmdrasjerte.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences International Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/958/001 28 tabletter, filmdrasjerte  
EU/1/14/958/002 84 (3 flasker à 28) tabletter, filmdrasjerte

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Harvoni [Kun på ytre emballasje]

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Harvoni 90 mg/400 mg tabletter, filmdrasjerte** ledipasvir/sofosbuvir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Harvoni er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Harvoni
3. Hvordan du bruker Harvoni
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Harvoni
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Harvoni er og hva det brukes mot**

Harvoni er et legemiddel som inneholder virkestoffene ledipasvir og sofosbuvir i én enkelt tablett. Den gis som behandling av kronisk (langvarig) hepatitt C-virusinfeksjon hos voksne som er 18 år og eldre.

Hepatitt C er en infeksjon i leveren som er forårsaket av et virus. Virkestoffene i legemidlet fungerer sammen ved å blokkere to ulike proteiner som viruset trenger for å vokse og reproducere seg selv, noe som gjør det mulig å fjerne infeksjonen permanent fra kroppen.

Harvoni brukes noen ganger sammen med et annet legemiddel, ribavirin.

Det er svært viktig at du også leser pakningsvedleggene til ethvert annet legemiddel du skal ta sammen med Harvoni. Dersom du har spørsmål vedrørende legemidlene dine, rådfør deg med lege eller apotek.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Harvoni**

##### **Bruk ikke Harvoni**

- **Dersom du er allergisk** overfor ledipasvir, sofosbuvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).

→ Hvis dette gjelder deg, **må du ikke ta Harvoni, og fortelle det til legen din umiddelbart.**

- **Hvis du tar noen av følgende legemidler:**
  - **rifampicin og rifabutin** (antibiotika som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose),
  - **johannesurt** (*Hypericum perforatum* – naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon),
  - **karbamazepin, fenobarbital og fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall),
  - **rosuvastatin** (et legemiddel som brukes til å behandle høyt kolesterol).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din vil vite om noe av det følgende gjelder for deg. Dette vil bli vurdert før behandling med Harvoni startes.

- **andre leverproblemer** bortsett fra hepatitt C, for eksempel
  - **hvis du venter på levertransplantasjon;**
  - **dersom du har eller har hatt** en infeksjon med **hepatitt B-virus**, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyer;
- **nyreproblemer**, ettersom Harvoni ikke er fullstendig undersøkt hos pasienter med alvorlige nyreproblemer;
- **pågående behandling for HIV-infeksjon**, ettersom legen kanskje ønsker å overvåke deg tettere.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Harvoni hvis:

- du for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme (legen din kan vurdere andre behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet).

**Informér legen din umiddelbart** dersom du bruker et legemiddel mot hjerterytme problemer og under behandling opplever følgende:

- kortpustethet
- ørhet
- hjertebank
- besvimelsesanfall

### Blodprøver

Legen vil ta blodprøve av deg før, under og etter behandling med Harvoni. Dette er for at:

- legen skal kunne bestemme om du skal ta Harvoni og hvor lenge.
- legen skal kunne bekrefte at behandlingen har virket og at du ikke lenger har hepatitt C-viruset.

### Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Bruk av Harvoni hos barn og ungdom er ennå ikke undersøkt.

### Andre legemidler og Harvoni

**Rådfør deg med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Blodfortynnende legemidler som warfarin og andre liknende legemidler (såkalte vitamin K-antagonister). Legen din kan trenge å ta hyppigere blodprøver av deg for å undersøke i hvilken grad blodet ditt levrer seg.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du er usikker på om du skal ta andre legemidler.

**Noen legemidler må ikke tas sammen med Harvoni.**

- **Ikke ta noen andre legemidler som inneholder sofosbuvir, et av virkestoffene i Harvoni.**

- **Ikke ta noen av disse legemidlene sammen med Harvoni:**
  - **rifapentin** (antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose),
  - **okskarbazepin** (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfallet),
  - **simeprevir** (et legemiddel som brukes til å behandle hepatitt C-infeksjon),
  - **tipranavir** (som brukes til å behandle HIV-infeksjon).

Bruk av Harvoni sammen med noen av disse kan gjøre at Harvoni ikke virker som det skal eller det kan forverre bivirkningene av legemidlene.

**Si fra til legen eller apoteket** dersom du tar noen av legemidlene nedenfor:

- **amiodaron** som brukes mot uregelmessig hjerterytme,
- **tenofovirdioproksilfumarat** eller noen andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksilfumarat, som brukes til å behandle HIV-infeksjon,
- **digoksin** som brukes til å behandle hjertelidelser,
- **dabigatran** som brukes til å fortynne blodet,
- **statiner** som brukes til å behandle høyt kolesterol.

Bruk av Harvoni sammen med noen av disse kan hindre legemidlene dine fra å virke som de skal, eller gjøre bivirkningene verre. Det kan hende at legen din er nødt til å gi deg et annet legemiddel eller justere dosen av legemidlet du tar.

- **Rådfør deg med lege eller apotek** dersom du tar legemidler som brukes til å behandle **magesår, halsbrann eller sure oppstøt**. Dette inkluderer:
  - syrenøytraliserende midler (som f.eks. aluminium/magnesiumhydroksid eller kalsiumkarbonat). Disse skal tas minst 4 timer før eller 4 timer etter Harvoni;
  - protonpumpehemmere (som f.eks. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Disse skal tas samtidig med Harvoni. Protonpumpehemmere skal ikke tas før Harvoni. Det kan hende legen din gir deg et annet legemiddel eller justerer dosen til legemidlet du tar;
  - H<sub>2</sub>-reseptorantagonister (som f.eks. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Det kan hende legen din gir deg et annet legemiddel eller justerer dosen til legemidlet du tar.

Disse legemidlene kan redusere mengden ledipasvir i blodet ditt. Hvis du tar ett eller flere av disse legemidlene, vil legen enten gi deg et annet legemiddel for magesår, halsbrann eller sure oppstøt, eller anbefale hvordan og når du tar det legemidlet.

### Graviditet og prevensjon

Effektene av Harvoni under graviditet er ikke kjent. Dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, må du rådføre deg med lege før du tar dette legemidlet.

Graviditet må unngås dersom Harvoni brukes sammen med ribavirin. Ribavirin kan være svært skadelig for et ufødt barn. Derfor må du og partneren din ta særskilte forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er sjanse for graviditet.

- Du eller partneren din må bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandlingen med Harvoni sammen med ribavirin og en stund etterpå. Det er svært viktig at du leser avsnittet "Graviditet" i pakningsvedlegget til ribavirin svært nøye. Spør legen om effektive prevensjonsmidler som passer for deg.
- Hvis du eller din partner blir gravid under Harvoni og ribavirin-behandling eller i månedene etterpå, må du kontakte lege umiddelbart.

### Amming

**Du må ikke amme under behandling med Harvoni.** Det er ukjent om ledipasvir eller sofosbuvir, de to virkestoffene i Harvoni, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

### Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner hvis du føler deg trett etter at du har tatt legemidlet.

### Harvoni inneholder laktose

- **Si fra til legen din dersom du er laktoseintolerant eller intolerant overfor andre sukkertyper.** Harvoni inneholder laktosemonohydrat. Dersom du er laktoseintolerant, eller dersom du har blitt fortalt at du har en intoleranse overfor andre sukkertyper, må du rådføre deg med legen din før du tar dette legemidlet.

### Harvoni inneholder paraoransje FCF aluminiumslakk (E110)

- **Si fra til legen din dersom du er allergisk** overfor paraoransje FCF aluminiumslakk, også kalt "E110", før du tar dette legemidlet.

## 3. Hvordan du bruker Harvoni

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### Anbefalt dose

Den anbefalte dosen er **én tablett daglig**. Legen vil fortelle deg i hvor mange uker du skal ta Harvoni.

Svelg tablettene hel med eller uten mat. Ikke tygg, knus eller del tablettene, da den smaker svært bittert. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du har problemer med å svelge tablettene.

**Dersom du tar et syrenøytraliserende middel**, må du ta det minst 4 timer før eller minst 4 timer etter Harvoni.

**Dersom du tar en protonpumpehemmer**, må du ta den samtidig med Harvoni. Må ikke tas før Harvoni.

**Dersom du blir syk (kaster opp) etter at du har tatt Harvoni**, kan det påvirke mengden av Harvoni i blodet ditt. Dette kan gjøre at Harvoni ikke virker som det skal.

- Dersom du blir syk (kaster opp) **mindre enn 5 timer etter** at du har tatt Harvoni, tar du en ny tablett.
- Dersom du blir syk (kaster opp) **mer enn 5 timer etter** at du har tatt Harvoni, trenger du ikke ta en ny tablett før den neste tablettene skal tas.

### Dersom du tar for mye av Harvoni

Dersom du tar mer enn anbefalt dose, skal du kontakte lege eller nærmeste akuttmottak umiddelbart, for å få råd om hva du skal gjøre. Ha flasken med deg slik at du enkelt kan beskrive hva du har tatt.

### Dersom du har glemt å ta Harvoni

Det er viktig å ikke glemme en dose med dette legemidlet.

Dersom du glemmer en dose, beregn hvor lenge det er siden du sist tok Harvoni:

- **Hvis du husker det innen 18 timer** etter at du skulle ha tatt Harvoni, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er 18 timer eller mer** etter at du skulle ha tatt Harvoni, vent og ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser tett etter hverandre).

### Ikke avbryt behandlingen med Harvoni

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet med mindre legen din sier at du skal gjøre det. Det er svært viktig at du fullfører hele behandlingsforløpet slik at legemidlet får best mulig sjanse til å kurere hepatitt C-virusinfeksjonen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger. Hvis du tar Harvoni, kan det hende du får én eller flere av bivirkningene nedenfor:

##### **Svært vanlige bivirkninger**

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- tretthet

##### **Vanlige bivirkninger**

(kan ramme opptil 1 av 10<sup>0</sup> personer)

- utslett

##### **Melding av bivirkninger**

**Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger**, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Harvoni

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter “EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

#### 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

##### **Sammensetning av Harvoni**

- **Virkestoffene er** ledipasvir og sofosbuvir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg ledipasvir og 400 mg sofosbuvir.
- **Andre innholdsstoffer er**  
*Tablettkjerne:*  
Kopovidon, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.

##### *Filmdrasjering:*

Polyvinylalkohol, titandioksid, makrogol 3350, talkum, paraoransje FCF aluminiumslakk (E110).

##### **Hvordan Harvoni ser ut og innholdet i pakningen**

De filmdrasjerte tablettene er oransje, diamantformede tabletter, med “GSI” gravert på den ene siden og “7985” på den andre siden. Tabletten er 19 mm lang og 10 mm bred.

Hver flaske inneholder et silikageltørremiddel som må oppbevares i flasken for å beskytte tablettene. Silikageltørremidlet oppbevares i en separat dosepose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- ytteresker som inneholder 1 flaske med 28 filmdrasjerte tabletter
- ytteresker som inneholder 3 flasker med 28 (84) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Storbritannia

#### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **Polska**

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + + 353 214 825999

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.