

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter
Harvoni 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 157 mg laktos (som monohydrat) och 47 mikrogram para-orange.

Harvoni 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 45 mg ledipasvir och 200 mg sofosbuvir.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 78 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter

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

Harvoni 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Vit, kapselformad, filmdragerad tablett med de ungefärliga måtten 14 mm x 7 mm, präglad med "GSI" på den ena sidan och med "HRV" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Harvoni är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder med kronisk hepatit C (CHC) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Rekommenderad dos av Harvoni för vuxna är 90 mg/400 mg en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Rekommenderad dos av Harvoni för pediatrika patienter från 3 års ålder är baserad på vikt (enligt beskrivning i tabell 2) och kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

En granulatformulering av Harvoni finns tillgänglig för behandling av kronisk HCV-infektion hos pediatrika patienter från 3 års ålder som har svårt att svälja filmdragerade tabletter. Se produktresumén för Harvoni 33,75 mg/150 mg eller 45 mg/200 mg granulat.

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

Patientpopulation (inklusive patienter med samtidig hiv-infektion)	Behandling och behandlingstid
<i>Vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder^a med CHC av genotyp 1, 4, 5 eller 6</i>	
Patienter utan cirros	Harvoni i 12 veckor. - Harvoni i 8 veckor kan övervägas hos tidigare obehandlade patienter infekterade med genotyp 1 (se avsnitt 5.1, studien ION-3).
Patienter med kompenserad cirros	Harvoni + ribavirin ^{b,c} i 12 veckor eller Harvoni (utan ribavirin) i 24 veckor. - Harvoni (utan ribavirin) i 12 veckor kan övervägas för patienter som bedöms ha låg risk för klinisk sjukdomsprogression och som har efterföljande ombehandlingsalternativ (se avsnitt 4.4).
Patienter som har genomgått levertransplantation utan cirros eller med kompenserad cirros	Harvoni + ribavirin ^{b,c} i 12 veckor (se avsnitt 5.1). - Harvoni (utan ribavirin) i 12 veckor (hos patienter utan cirros) eller 24 veckor (hos patienter med cirros) kan övervägas hos patienter där behandling med ribavirin är olämplig eller som inte tolererar ribavirin.
Patienter med dekompenenserad cirros oberoende av transplantationsstatus	Harvoni + ribavirin ^d i 12 veckor (se avsnitt 5.1). - Harvoni (utan ribavirin) i 24 veckor kan övervägas hos patienter där behandling med ribavirin är olämplig eller som inte tolererar ribavirin.
<i>Vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder^a med CHC av genotyp 3</i>	
Patienter med kompenserad cirros och/eller tidigare behandlingssvikt	Harvoni + ribavirin ^b i 24 veckor (se avsnitt 4.4 och 5.1).

a Se tabell 2 för rekommendationer om viktbaserad dosering av Harvoni för pediatrika patienter från 3 års ålder.

b Vuxna: viktbaserat ribavirin (< 75 kg = 1 000 mg och ≥ 75 kg = 1 200 mg) givet oralt fördelat på två doser med föda.

c Pediatrika patienter: se tabell 4 nedan för rekommendationer om dosering av ribavirin.

d För rekommendationer för dosering av ribavirin hos vuxna patienter med dekompenenserad cirros, se tabell 3 nedan.

Tabell 2: Dosering för pediatrika patienter från 3 års ålder som använder Harvoni tabletter*

Kroppsvikt (kg)	Dosering av Harvoni tabletter	Daglig dos av ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	en 90 mg/400 mg tablett en gång dagligen eller två 45 mg/200 mg tabletter en gång dagligen	90 mg/400 mg/dag
17 till < 35	en 45 mg/200 mg tablett en gång dagligen	45 mg/200 mg/dag

* Harvoni finns också tillgängligt som granulat för användning till pediatrika patienter med CHC från 3 års ålder (se avsnitt 5.1). Tabletter rekommenderas inte för patienter som väger < 17 kg. Se produktresumén för Harvoni 33,75 mg/150 mg eller 45 mg/200 mg granulat.

Tabell 3: Riktlinjer för dosering av ribavirin som administreras tillsammans med Harvoni till vuxna patienter med dekompenenserad cirros

Patient	Ribavirindos*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klass B-cirros före transplantation	1 000 mg per dag till patienter < 75 kg och 1 200 mg till patienter som väger ≥ 75 kg
CPT klass C-cirros före transplantation	Startdos om 600 mg, som kan titreras upp till högst 1 000/1 200 mg (1 000 mg till patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg till patienter som väger ≥ 75 kg) om behandlingen tolereras väl. Om startdosen inte tolereras väl ska dosen sänkas i enlighet med klinisk indikation på basis av hemoglobinvärdet.
CPT klass B- eller C-cirros efter transplantation	

* Om en mer normaliserad dos ribavirin (efter vikt och njurfunktion) inte kan användas av skäl som t.ex. tolerabilitet, ska behandling med Harvoni + ribavirin under 24 veckor övervägas för att minska risken för recidiv.

Se även produktresumén för ribavirin då ribavirin läggs till Harvoni hos vuxna.

För pediatrika patienter från 3 års ålder rekommenderas följande dosering av ribavirin, där ribavirin ges fördelat på två dagliga doser som tas med föda:

Tabell 4: Riktlinjer för dosering av ribavirin som administreras tillsammans med Harvoni till pediatrika patienter från 3 års ålder.

Kroppsvikt i kg	Ribavirindos*
< 47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-74	1000 mg/dag
> eller = 75	1200 mg/dag

* Den dagliga dosen av ribavirin är viktbaserad och ges oralt fördelat på två doser med föda.

Dosändring av ribavirin för vuxna som tar 1 000-1 200 mg dagligen

Om Harvoni används i kombination med ribavirin och en patient får en allvarlig biverkning som eventuellt är relaterad till ribavirin, ska ribavirindosen ändras eller sättas ut, om det är lämpligt, till dess att biverkningen klingar av eller svårighetsgraden minskar. Tabell 5 innehåller riktlinjer för ändringar och utsättning av dosen baserade på patientens hemoglobinvärde och hjärtstatus.

Tabell 5: Riktlinjer för dosändring av ribavirin vid samtidig administrering av Harvoni till vuxna

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

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

Pediatrisk population < 3 år

Säkerhet och effekt för Harvoni för pediatrika patienter i åldern < 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Missad dos

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Harvoni krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och dialyskrävande terminal njursjukdom (ESRD, *end stage renal disease*). Harvoni kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering med rosuvastatin (se avsnitt 4.5).

Användning med starka P-gp-inducerare

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Genotyp-specifik aktivitet

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

De kliniska data som stöder användningen av Harvoni till vuxna infekterade med HCV av genotyp 3 är begränsade (se avsnitt 5.1). Den relativa effekten av en 12 veckors regim bestående av ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, jämfört med en 24 veckors regim med sofosbuvir + ribavirin, har inte undersökts. En konservativ 24 veckors behandling rekommenderas för alla behandlingserfarna patienter med genotyp 3 och de behandlingsnaiva patienter med genotyp 3 som har cirros (se avsnitt 4.2). Vid genotyp 3-infektion bör användning av Harvoni (alltid i kombination med ribavirin) endast övervägas till patienter som anses ha hög risk för klinisk sjukdomsprogression och för vilka det inte finns alternativa behandlingsmöjligheter.

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

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Livshotande fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron. Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får därför bara ges till patienter som får Harvoni när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas en hjärtövervakning av patienten på sjukhus under de första 48 timmarna av samtidig administrering. Därefter ska övervakningen av hjärtfrekvensen ske dagligen på en öppenvårdsmottagning eller av patienterna själva, åtminstone under de första två veckorna av behandlingen.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även genomföras för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja behandling med Harvoni.

Alla patienter som samtidigt använder eller nyligen har använt amiodaron ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av HCV med direktverkande antivirala medel har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med direktverkande antivirala medel ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren

som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

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

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Behandling av patienter med tidigare exponering för direkt verkande virushämmande medel mot HCV

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och hemodialyskrävande ESRD. Harvoni kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2). Vid användning av Harvoni i kombination med ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

Vuxna med dekompenenserad cirros och/eller som väntar på eller har genomgått levertransplantation

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

Användning med måttliga P-gp-inducerare

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

Användning med vissa antiretrovirala regimer mot hiv

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

tenofovirassocierade biverkningar. Se produktresumén för tenofovirdisoproxilfumarat, emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat för rekommendationer om njurövervakning.

Användning med HMG-CoA-reduktashämmare

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

Pediatrik population

Harvoni rekommenderas inte för användning till pediatrika patienter < 3 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts hos denna population.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Harvonis potential att påverka andra läkemedel

Ledipasvir är en *in vitro*-hämmare av läkemedelstransportproteinet P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP) och kan öka den intestinala absorptionen av samtidigt administrerade substrat för dessa transportörer.

Andra läkemedels potential att påverka Harvoni

Ledipasvir och sofosbuvir är substrat för läkemedelstransportörerna P-gp och BCRP medan GS-331007 inte är det.

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

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Harvoni, rekommenderas en noggrann övervakning av värdena för INR (International Normalised Ratio).

Effekten av direktverkande antiviral behandling på läkemedel som metaboliseras av levern

Farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av levern (t.ex. immunhämmande medel som kalcineurinhämmare) kan påverkas av förändringar av leverfunktionen vid behandling med direktverkande antivirala läkemedel, relaterade till eliminering av hepatit C-virus.

Interaktioner mellan Harvoni och andra läkemedel

Tabell 6 innehåller en lista med fastställda eller potentiella kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner (där 90 % konfidensintervall [KI] för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärden låg inom "↔", låg över "↑" eller låg under "↓" de förutbestämda ekvivalensgränserna). De läkemedelsinteraktioner som beskrivs bygger på studier utförda med antingen ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir och sofosbuvir som enskilda substanser eller är förutsedda läkemedelsinteraktioner som kan förekomma med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 6: Interaktioner mellan Harvoni och andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
<i>SYRAREducerande LÄKEMEDEL</i>		
		Ledipasvirs löslighet minskar när pH ökar. Läkemedel som ökar pH i magsäcken förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir.
<i>Antacida</i>		
t.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid; kalciumkarbonat	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Ökat pH i magsäcken)	Det bör gå 4 timmar mellan administrering av antacida och Harvoni.
<i>H₂-receptorantagonister</i>		
Famotidin (40 mg engångsdos)/ ledipasvir (90 mg engångsdos) ^c / sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^{c, d} Famotidin doserat samtidigt med Harvoni ^d Cimetidin ^c Nizatidin ^c Ranitidin ^c	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Ökat pH i magsäcken)	H ₂ -receptorantagonister kan administreras samtidigt med eller med ett tidsintervall från Harvoni vid en dos som inte överstiger doser jämförbara med famotidin 40 mg två gånger dagligen.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Famotidin (40 mg engångsdos)/ ledipasvir (90 mg engångsdos) ^c / sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^{c, d} Famotidin doserat 12 timmar före Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Ökat pH i magsäcken)	
Protonpumpshämmare		
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg engångsdos) ^c / sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^c Omeprazol doserat samtidigt med Harvoni Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Ökat pH i magsäcken)	Doser av protonpumpshämmare jämförbara med omeprazol 20 mg kan administreras samtidigt med Harvoni. Protonpumpshämmare ska inte tas före Harvoni.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekt på amiodaron-sofosbuvir- och ledipasvirkoncentrationer är okänd.	Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi. Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Harvoni (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Digoxin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hämning av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med digoxin kan öka koncentrationen av digoxin. Försiktighet krävs och monitorering av terapeutisk koncentration av digoxin rekommenderas vid samtidig administrering med Harvoni.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hämning av P-gp)	Klinisk övervakning avseende tecken på blödning och anemi, rekommenderas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med Harvoni. Ett koagulationstest bidrar till att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av ökad dabigatranexponering.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Vitamin K-antagonister	Inga interaktionsstudier har utförts.	Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Harvoni.
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observerat:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med karbamazepin (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med oxkarbazepin förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg engångsdos) ^d	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observerat:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med rifampicin (se avsnitt 4.3).

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^d	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observerat:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (Induktion av P-gp)	
Rifabutin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observerat:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med rifabutin (se avsnitt 4.3).
Rifapentin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och sofosbuvir och medföra minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2,5 mg engångsdos)/ ledipasvir (90 mg engångsdos)	<i>Observerat:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering av Harvoni eller midazolam krävs.
Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)	Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Induktion av CYP3A) <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNDA TRANSKRIPTASHÄMMARE		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Ingen dosjustering av Harvoni eller efavirenz/ emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Ingen dosjustering av Harvoni eller emtricitabin/ rilpivirin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidsintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Ingen dosjustering av Harvoni eller abakavir/lamivudin krävs.
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE		
Atazanavir boosterat med ritonavir (300 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Ingen dosjustering av Harvoni eller atazanavir (ritonavirboosterat) krävs. Beträffande kombinationen tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, se nedan.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Atazanavir bostrat med ritonavir (300 mg/ 100 mg en gång dagligen) + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d} Doserade samtidigt ^f	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Vid administrering av tenofovirdisoproxilfumarat använt tillsammans med atazanavir/ritonavir ökar Harvoni koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4). Koncentrationen av atazanavir ökar också med risk för förhöjda bilirubinnivåer/ikterus. Den risken är ännu högre om ribavirin används som del i HCV-behandlingen.
Darunavir bostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^d	Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Ingen dosjustering av Harvoni eller darunavir (ritonavirbostrat) krävs. Beträffande kombinationen tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, se nedan.
Darunavir bostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)	Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidsintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Darunavir boostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ + emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)^{c, d} Doserade samtidigt^f	Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Vid administrering med darunavir/ritonavir använt tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat ökar Harvoni koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Lopinavir boostrat med ritonavir + emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Vid administrering av lopinavir/ritonavir använt tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat ökar Harvoni koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Tipranavir boostrat med ritonavir	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med tipranavir (ritonavirboostrat) förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och medföra minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidsintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE		
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Ingen dosjustering av Harvoni eller raltegravir krävs.
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^c / sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^c	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Observerat:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Vid administrering med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisopr oxilfumarat förväntas Harvoni öka koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofoviridisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Dolutegravir	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Ingen dosjustering krävs.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med johannesört (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Hämning av läkemedelstransportörerna OATP och BCRP)	Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin kan signifikant öka koncentrationen av rosuvastatin (flerfaldig ökning av AUC), vilket är associerat med ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Samtidig administrering av Harvoni med pravastatin kan signifikant öka koncentrationen av pravastatin, vilket är associerat med ökad risk för myopati. Klinisk och biokemisk kontroll rekommenderas för dessa patienter och en dosjustering kan bli nödvändig (se avsnitt 4.4).
Andra statiner	<i>Förväntat:</i> ↑ Statiner	Interaktioner med andra HMG-CoA-reduktashämmare kan inte uteslutas. Vid samtidig administrering med Harvoni ska sänkt statindos övervägas och noggrann övervakning med avseende på statinbiverkningar genomföras (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosjustering av Harvoni eller metadon krävs.
Metadon (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg/dagligen])/sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	R-metadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin ^g	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Ingen dosjustering av Harvoni eller ciklosporin krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann monitorering och potentiell dosjustering av ciklosporin behövas.
Ciklosporin (600 mg engångsdos)/sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^h	Ciklosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Takrolimus	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosjustering av Harvoni eller takrolimus krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann monitorering och potentiell dosjustering av takrolimus behövas.
Takrolimus (5 mg engångsdos)/sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^h	Takrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
P-PILLER		
Norgestimat/ etinylöstradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylöstradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinylöstradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Ingen dosjustering av p-piller krävs.
Norgestimat/ etinylöstradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylöstradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinylöstradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a Genomsnittlig kvot (90 % KI) för farmakokinetiska parametrar för läkemedel vid samtidig administrering med ett studieläkemedel eller i kombination med båda studieläkemedlen. Ingen effekt = 1,00.

b Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga.

c Administrerat som Harvoni.

d Gränser inom vilka ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 70-143 %.

e Dessa är läkemedel i en klass där likartade interaktioner kan förutses.

f Åtskild administrering (12 timmars intervall) av atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat och Harvoni gav likartade resultat.

g Denna studie utfördes i närvaro av ytterligare två direktverkande antivirala medel.

h Bioekvivalens-/ekvivalensgränser 80-125 %.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

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

Graviditet

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

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

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen hos vuxna

Säkerhetsbedömningen av Harvoni bygger i huvudsak på poolade kliniska fas 3-studier utan kontrollgrupp, hos 1952 patienter som fick Harvoni i 8, 12 eller 24 veckor (inklusive 872 patienter som fick Harvoni i kombination med ribavirin).

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

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats med Harvoni (tabell 7). Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 7: Biverkningar identifierade med Harvoni

Frekvens	Biverkning
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga	huvudvärk
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga	utslag
Okänd	angioödem
<i>Allmänna symtom:</i>	
Mycket vanliga	trötthet

Vuxna med dekompenenserad cirros och/eller som väntar på eller har genomgått levertransplantation

Säkerhetsprofilen för ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 eller 24 veckor hos vuxna med dekompenenserad leversjukdom och/eller de som har genomgått en levertransplantation utvärderades i två öppna studier (SOLAR-1 och SOLAR-2). Inga nya biverkningar upptäcktes i bland patienter med dekompenenserad cirros och/eller som hade genomgått en levertransplantation och som fick ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin. Även om biverkningar, inklusive allvarliga biverkningar, förekom oftare i den här studien jämfört med studier i vilka dekompenenserade patienter och/eller patienter som hade genomgått en levertransplantation exkluderades, var biverkningarna som observerades de förväntade kliniska följsjukdomarna av framskriden leversjukdom och/eller transplantation eller i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofilen för behandling med ribavirin (se avsnitt 5.1 för detaljer om denna studie).

Sänkningar av hemoglobin till < 10 g/dl och < 8,5 g/dl under behandling upplevdes av 39 % respektive 13 % av patienter behandlade med ledipasvir/ sofosbuvir med ribavirin. Behandling med ribavirin avbröts hos 15 % av patienterna.

Den immunsupprimerande behandlingen modifierades hos 7 % av de patienter som genomgått en levertransplantation.

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en öppen studie (studie 0154) administrerades ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor till 18 patienter med genotyp 1 CHC och som hade gravt nedsatt njurfunktion. Det sågs ingen tydligt förhöjd frekvens av biverkningar i denna begränsade uppsättning av kliniska säkerhetsdata, jämfört med vad som förväntas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Säkerheten för Harvoni har utvärderats i en 12 veckor lång, icke-kontrollerad studie (studie 4063) med 95 patienter som hade dialyskrävande ESRD. Under dessa förhållanden ökar exponeringen för sofosbuvirmetaboliten GS-331007 20-faldigt och överskrider de mängder vid vilka biverkningar har observerats i prekliniska prövningar. Det sågs ingen förhöjd frekvens av biverkningar och inget tydligt förhöjt antal dödsfall i denna begränsade uppsättning av kliniska säkerhetsdata, jämfört med vad som förväntas hos patienter med ESRD.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Harvoni för pediatrika patienter från 3 års ålder baseras på data från en öppen klinisk fas 2-studie (studie 1116) som omfattade 226 patienter som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 eller 24 veckor eller ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin under 24 veckor. De biverkningar som observerades var i överensstämmelse med dem som observerats i kliniska studier av ledipasvir/sofosbuvir hos vuxna (se tabell 7).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

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

Hudsjukdomar:

Okänd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AP51

Verkningsmekanism

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

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

Antiviral aktivitet

EC₅₀-värdena för ledipasvir och sofosbuvir mot fullängds- eller chimära NS5A- och NS5B-kodande replikoner från kliniska isolat anges i tabell 8. Närvaro av 40 % humant serum hade ingen effekt på sofosbuvirs HCV-hämmande aktivitet men minskade 12-faldigt ledipasvirs HCV-hämmande aktivitet mot HCV-replikoner från genotyp 1a.

Tabell 8: Ledipasvirs och sofosbuvirs aktivitet mot chimära replikoner

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

a Transienta NS5A- eller NS5B-bärande replikoner från patientisolat.

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

Resistens

I cellodling

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

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

I kliniska studier – Vuxna-genotyp 1

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

NS5A-resistensassocierade varianter (RAV) observerades i isolat från tidpunkter efter baseline från 29/37 patienter (22/29 genotyp 1a och 7/8 genotyp 1b) som inte uppnådde kvarstående virologiskt svar (*sustained virologic response*, SVR). Av de 29 patienter med genotyp 1a som var kvalificerade för resistensanalys hade 22/29 (76 %) patienter en eller flera NS5A-RAV i positionerna K24, M28, Q30, L31, S38 och Y93 vid svikt, medan ingen NS5A-RAV påvisades hos resterande 7/29 patienter vid svikt. De vanligaste varianterna var Q30R, Y93H och L31M. Av de 8 patienter med genotyp 1b som var kvalificerade för resistensanalys hade 7/8 (88 %) en eller flera NS5A-RAV i positionerna L31 och Y93 vid svikt, medan 1/8 patienter inte hade någon NS5A-RAV vid svikt. Den vanligaste varianten var Y93H. Av de 8 patienter som inte hade någon NS5A-RAV vid svikt fick 7 patienter 8 veckors behandling (n = 3 med ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) och 1 patient fick ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor. I fenotypanalyser visade isolat från tidpunkter efter

baseline från patienter som hade NS5A-RAV vid svikt 20- till en minst 243-faldigt (den högsta testade dosen) minskad känslighet för ledipasvir. Riktad mutagenes med Y93H-substitutionen i både genotyp 1a och 1b liksom Q30R- och L31M-substitutionen i genotyp 1a gav höga nivåer av minskad känslighet för ledipasvir (mellan 544-faldig och 1 677-faldig förändring av EC₅₀).

Hos transplanterade patienter med kompenserad leversjukdom, eller hos patienter med dekompenenserad leversjukdom antingen före eller efter transplantation (studierna SOLAR-1 och SOLAR-2), kunde återfall kopplas till påvisande av en eller flera av följande NS5A-RAV: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D och Y93H/C hos 12/14 patienter med genotyp 1a, samt L31M och Y93H/N hos 6/6 patienter med genotyp 1b.

NS5B-substitution E237G påvisades hos 3 patienter (1 med genotyp 1b och 2 med genotyp 1a) i fas 3-studierna (ION-3, ION-1 och ION-2) och hos 3 patienter med genotyp 1a-infektion i SOLAR-1- och SOLAR-2-studierna vid tiden för recidiv. E237G-substitutionen gav en 1,3-faldig minskning av känsligheten för sofosbuvir i replikonanalysen av genotyp 1a. Den kliniska betydelsen av denna substitution är för närvarande okänd.

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

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

I kliniska studier – Vuxna-genotyp 2, 3, 4, 5 och 6

NS5A-RAV: Inga patienter infekterade med genotyp 2 drabbades av recidiv i den kliniska studien och därför finns det inga data om NS5A-RAV vid tidpunkten för svikt.

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

Endast ett litet antal patienter infekterade med genotyp 4, 5 och 6 har utvärderats (totalt 5 patienter med svikt). NS5A-substitutionen Y93C utvecklades i HCV hos 1 patient (genotyp 4), medan NS5A-RAV som förelåg vid baseline observerades vid tidpunkten för svikt hos samtliga patienter. I SOLAR-2-studien utvecklade en patient med genotyp 4d NS5B-substitution E237G vid tidpunkten för recidiv. Den kliniska betydelsen av denna substitution är för närvarande okänd.

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

Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baseline på behandlingsresultat

Vuxna-Genotyp 1

Analysen utfördes för att undersöka sambandet mellan NS5A-RAV som förelåg vid baseline och behandlingsresultat. I den poolade analysen av fas 3-studierna hade 16 % av patienterna NS5A-RAV vid baseline identifierade med populations- eller djupsekvensering oavsett subtyp. NS5A-RAV vid baseline var överrepresenterade hos patienter som drabbades av recidiv i fas 3-studierna (se ”Klinisk effekt och säkerhet”).

Efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir (utan ribavirin) hos behandlingserfarna patienter (arm 1 i studien ION-2) uppnåddes SVR hos 4/4 patienter med NS5A-RAV vid baseline som

gav en ≤ 100 -faldig förändring av känsligheten för ledipasvir. I samma behandlingsarm inträffade recidiv hos 4/13 patienter (31 %) med NS5A-RAV vid baseline som gav en > 100 -faldig förändring, jämfört med 3/95 (3 %) av dem utan RAV vid baseline eller RAV som gav en ≤ 100 -faldig förändring.

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

Hos patienter med kompenserad leversjukdom som genomgått transplantation (studierna SOLAR-1 och SOLAR-2), inträffade inget recidiv hos patienter med NS5A-RAV vid baslinjen (n = 23) efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Hos patienter med dekompenenserad leversjukdom (före och efter transplantation) inträffade recidiv hos 4/16 patienter (25 %) med NS5A-RAV som gav en > 100 -faldig resistens efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, jämfört med 7/120 (6 %) av dem utan NS5A-RAV vid baseline eller RAV som gav en ≤ 100 -faldig förändring.

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

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

Vuxna-Genotyp 2, 3, 4, 5 och 6

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

Pediatrika patienter

Förekomst av NS5A- och/eller NS5B-RAV före behandling påverkade inte behandlingsresultatet eftersom alla patienter med RAV före behandling uppnådde SVR12 och SVR24. En 8-årig patient infekterad med HCV av genotyp 1a som inte uppnådde SVR12 hade inga nukleosida NS5A- eller NS5B-hämmar-RAV vid baseline och hade nyuppkommen NS5A-RAV Y93H vid återfall.

Korsresistens

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] utvärderades i tre öppna fas 3-studier med data tillgängliga från sammanlagt 1 950 patienter med CHC orsakad av infektion med HCV av genotyp 1. De tre fas 3-studierna omfattade en studie utförd på icke-cirrotiska behandlingsnaiva patienter (ION-3); en studie på cirrotiska och icke-cirrotiska behandlingsnaiva patienter (ION-1); och en studie på cirrotiska och icke-cirrotiska patienter med svikt under tidigare behandling med en interferonbaserad regimen, inklusive regimer innehållande en HCV-proteashämmare (ION-2). Patienter i

dess studier hade kompenserad leversjukdom. Alla tre fas 3-studier utvärderade effekten av ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin.

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

Behandlingsnaiva vuxna utan cirros – ION-3 (studie 0108) – genotyp 1

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

Tabell 9: Demografi och karakteristika vid baseline i studien ION-3

Patientgruppering	LDV/SOF 8 veckor (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 veckor (n = 216)	LDV/SOF 12 veckor (n = 216)	TOTALT (n = 647)
Ålder (år): median (intervall)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Manligt kön	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Kaukasier	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC-genotyp	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>FibroTest-bestämd Metavir-poäng^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Ej tolkningsbart	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a En patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 8 veckor hade inte en bekräftad subtyp av genotyp 1.

b Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 10: Svarsfrekvenser i studien ION-3

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

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

b Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

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

Tabell 11: Recidivfrekvenser per karakteristika vid baseline i studien ION-3, population med virologisk svikt*

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

* Patienter förlorade för uppföljning eller som återkallade samtycket exkluderades.

a HCV-RNA-värden bestämdes med Roches TaqMan-analys; en patients HCV-RNA kan variera från besök till besök.

Behandlingsnaiva vuxna med eller utan cirros – ION-1 (studie 0102) – genotyp 1

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

Tabell 12: Demografi och karakteristika vid baseline i studien ION-1

Patientgruppering	LDV/SOF 12 veckor (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 veckor (n = 217)	LDV/SOF 24 veckor (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 veckor (n = 217)	TOTALT (n = 865)
Ålder (år): median (intervall)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Manligt kön	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Kaukasier	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-genotyp	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>FibroTest-bestämd Metavir-poäng^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Ej tolkningsbart	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a Två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 12 veckor, en patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF + RBV i 12 veckor, två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 24 veckor och två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF+RBV i 24 veckor hade inte en bekräftad subtyp av genotyp 1.

b Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 13: Svarsfrekvenser i studien ION-1

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

a En patient exkluderades från behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 12 veckor och en patient exkluderades från behandlingsarmen som fick LDV/SOF+RBV i 24 veckor eftersom båda patienterna hade infektion med CHC av genotyp 4.

b Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

c Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

d Patienter som saknade cirrosstatus uteslöts från denna subgruppsanalys.

Tidigare behandlade vuxna med eller utan cirros – ION-2 (studie 0109) – genotyp 1

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

Tabell 14: Demografi och karakteristika vid baseline för studien ION-2

Patientgruppering	LDV/SOF 12 veckor (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 veckor (n = 111)	LDV/SOF 24 veckor (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 veckor (n = 111)	TOTALT (n = 440)
Ålder (år): median (intervall)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Manligt kön	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Kaukasier	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Tidigare HCV-behandling</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
HCV-proteashämmare + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC-genotyp	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>FibroTest-bestämd Metavir-poäng^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Ej tolkningsbart	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a En patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 24 veckor och en patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF+RBV i 24 veckor hade svikt på tidigare behandling med en regim baserad på icke-pegylerat interferon.

b Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 15: Svarsfrekvenser i studien ION-2

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

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

Tabell 16 visar recidivfrekvensen för 12 veckors regimerna (med eller utan ribavirin) för valda subgrupper (se även ovanstående avsnitt "Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baseline på behandlingsresultat"). Hos icke-cirrotiska patienter förekom recidiv endast i närvaro av NS5A-RAV vid baseline, och under behandling med ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin. Hos cirrotiska patienter förekom recidiv med båda regimerna, och i frånvaro och närvaro av NS5A-RAV vid baseline.

Tabell 16: Recidivfrekvens för valda subgrupper i studien ION-2

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

- a Dessa 4 icke-cirrotiska patienter med recidiv hade alla resistensassocierade NS5A-polymorfismer vid baseline.
b Patienter som saknade cirrosstatus uteslöts från denna subgruppsanalys.
c Analysen (genom djupsekvensering) inkluderade NS5A-resistensassocierade polymorfismer som gav 2,5-faldig förändring av EC50 (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T och Y93C/F/H/N/S för HCV-infektion av genotyp 1a och L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K och Y93C/H/N/S för HCV-infektion av genotyp 1b).
d 3/3 av dessa patienter hade cirros.
e 0/4 av dessa patienter hade cirros.
f En patient som uppnådde en virusbelastning < LLOQ vid slutet av behandlingen saknade NS5A-data vid baseline och uteslöts från analysen.

Tidigare behandlade vuxna med cirros – SIRIUS – genotyp 1

I SIRIUS ingick patienter med kompenserad cirros med initial behandlingssvikt av pegylerat interferon (PEG-IFN) + ribavirin och därefter en misslyckad behandlingsregim bestående av pegylerat

interferon + ribavirin + en NS3/4A-proteashämmare. Cirros bekräftades med biopsi, Fibroscan, (> 12,5 kPa) eller FibroTest > 0,75 och ett AST: platelet ratio index (APRI) på > 2.

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

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

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

Tidigare behandlade vuxna som haft svikt på sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN

Effekten av ledipasvir/sofosbuvir hos patienter som tidigare haft svikt på behandling med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN stöds av två kliniska studier. I studien I118 behandlades 44 patienter med infektion av genotyp 1, inklusive 12 cirrotiska patienter, som tidigare haft svikt behandling med på sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN eller med sofosbuvir + ribavirin, med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor. SVR var 100 % (44/44). I studien ION-4 rekryterades 13 patienter med samtidig infektion med HCV/hiv-1 med genotyp 1, inklusive 1 cirrotisk patient, som hade haft svikt på en regim med sofosbuvir + ribavirin. SVR var 100 % (13/13) efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

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

ION-4 var en öppen klinisk studie för att utvärdera säkerhet och effekt av 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin, hos, behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter med CHC av genotyp 1 eller 4 och samtidig infektion med hiv-1. Behandlingserfarna patienter hade behandlingssvikt på tidigare behandling med PEG-IFN + ribavirin ± en HCV-proteashämmare eller sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Patienter stod på stabil hiv-1 antiretroviral behandling som inkluderade emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat, administrerat med efavirenz, rilpivirin eller raltegravir.

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

Tabell 17: Svarsfrekvens i ION-4-studien

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

a 8 patienter med HCV-infektion av genotyp 4 rekryterades till studien varav 8/8 uppnådde SVR12.

b Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

c Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Vuxna med samtidig infektion med HCV/hiv – ERADICATE

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

Patienter som väntar på eller har genomgått levertransplantation – SOLAR-1 och SOLAR-2

SOLAR-1 och SOLAR-2 var två öppna kliniska studier som utvärderade 12 och 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin hos patienter med HCV av genotyp 1 och 4 som har genomgått levertransplantation och/eller har dekompenenserad leversjukdom. De två studierna hade identisk design. Patienterna rekryterades till en av sju grupper baserat på levertransplantationsstatus och leversviktens svårighetsgrad (se tabell 18). Patienter med CPT-klass > 12 exkluderades. Inom varje grupp randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 till att få ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 eller 24 veckor.

Demografi och karakteristiska vid baslinjen var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Bland de 670 behandlade patienterna var medianåldern 59 år (intervall: 21–81 år); 77 % av patienterna var män; 91 % var vita; genomsnittligt BMI-värde var 28 kg/m² (intervall: 18–49 kg/m²); 94 % och 6 % hade HCV av genotyp 1 respektive 4; 78 % av patienterna hade sviktat på en tidigare HCV-behandling. Av de patienter som hade dekompenenserad cirros (före eller efter transplantation) hade 64 % CPT-klass B och 36 % CPT-klass C vid screening, och 24 % hade ett MELD-värde (*model for end stage liver disease*) som översteg 15.

Tabell 18: Sammantagna svarsfrekvenser (SVR12) i studierna SOLAR-1 och SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 veckor (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 veckor (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
<i>Före transplantation</i>		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)

	LDV/SOF+RBV 12 veckor (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 veckor (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
<i>Efter transplantation</i>		
Metavir-poäng F0-F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)
CPT A ^c	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B ^c	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C ^c	57 % (4/7)	78 % (7/9)
FCH	100 % (7/7)	100 % (4/4)

a Tolv patienter, transplanterade före efterbehandling vecka 12 med HCV RNA < LLOQ vid sista mätningen före transplantationen, exkluderades..

b Två patienter, som inte hade dekompen­serad cirros och inte heller genomgått levertransplan­ta­tion, exkluderades på grund av att de inte uppfyllde inklusionskriterierna för någon av behandlingsgrupperna.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = fibrotiserande kolestatisk hepatit, CPT A = CPT-klass 5-6 (kompen­serad), CPT B = CPT-klass 7-9 (dekompen­serad), CPT C = CPT-klass 10-12 (dekompen­serad).

Fyrtio patienter med CHC av genotyp 4 rekryterades till studierna SOLAR-1 och SOLAR-2. SVR12 var 92 % (11/12) och 100 % (10/10) hos patienter som genomgått transplan­ta­tion utan dekompen­serad cirros, samt 60 % (6/10) och 75 % (6/8) hos patienterna med dekompen­serad cirros (före och efter levertransplan­ta­tion) som behandlades i 12 respektive 24 veckor. Av de 7 patienter som inte uppnådde SVR12 fick 3 recidiv, samtliga hade dekompen­serad cirros och behandlades med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor.

Förändring av MELD-värde och CPT-klass från baseline till vecka 12 efter behandlingen analyserades hos samtliga patienter med dekompen­serad cirros (före eller efter transplan­ta­tion) som uppnådde SVR12 och för vilka data fanns tillgängliga (n = 123) för att bedöma effekten av SVR12 på leverfunktionen.

Förändring i MELD: Hos de patienter som uppnådde SVR12 med 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, fick 57 % (70/123) respektive 19 % (23/123) en förbättring eller ingen förändring av MELD-värdet från baselinjen till vecka 12 efter behandlingen. Av de 32 patienter vars MELD-värde var ≥ 15 vid baslinjen hade 59 % (19/32) en MELD på < 15 12 veckor efter behandling. Observerade förbättringar i MELD orsakades i hög grad av förbättringar i totalt bilirubin.

Förändring i CPT-värde och -klass: Hos de patienter som uppnådde SVR12 med 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, fick 60 % (74/123) respektive 34 % (42/123) en förbättring eller ingen förändring av CPT-värdet från baslinjen till vecka 12 efter behandlingen. Av de 32 patienter som hade CPT C-cirros vid baslinjen hade 53 % (17/32) CPT B-cirros 12 veckor efter behandling. Av de 88 patienter som hade CPT B-cirros vid baslinjen hade 25 % (22/88) CPT A-cirros efter behandling vecka 12. Observerade förbättringar i CPT-klass orsakades i hög grad av förbättringar i totalt bilirubin och albumin.

Klinisk effekt och säkerhet för genotyp 2, 3, 4, 5 och 6 (se även avsnitt 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir har utvärderats för behandling av infektion med icke-genotyp 1 i små fas 2-studier, som sammanfattas nedan.

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

Vid infektion med genotyp 2, 4, 5 och 6 bestod behandlingen av ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin, givet i 12 veckor (tabell 19). Vid infektion med genotyp 3 gavs ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin, också i 12 veckor (tabell 20).

Tabell 19: Svarsfrekvenser (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor hos patienter infekterade med HCV av genotyp 2, 4, 5 och 6

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

a TE: antal tidigare behandlade patienter.

b Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

Tabell 20: Svarsfrekvenser (SVR12) hos patienter med infektion av genotyp 3 (ELECTRON-2)

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

NS: inte studerat.

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studie 0154 var en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 18 patienter infekterade med HCV av genotyp 1 och gravt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys. Vid baslinjen hade två patienter cirros och genomsnittligt eGFR var 24,9 ml/min (intervall: 9,0–39,6). SVR12 uppnåddes hos 18/18 patienter.

Studie 4063 var en öppen klinisk studie med tre grupper där 8, 12 och 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir utvärderades hos totalt 95 patienter med genotyp 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) eller 6 (2 %) CHC och dialyskrävande ESRD: 45 behandlingsnaiva patienter infekterade med HCV av genotyp 1 utan cirros som fick ledipasvir/sofosbuvir i 8 veckor; 31 behandlingserfarna patienter infekterade med HCV av genotyp 1, samt behandlingsnaiva eller behandlingserfarna patienter med infektion av genotyp 2, 5 och 6 utan cirros som fick ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor; samt 19 patienter infekterade med HCV av genotyp 1, 2 och 4 med kompenserad cirros som fick ledipasvir/sofosbuvir i 24 veckor. Av totalt 95 patienter hade 20 % av patienterna cirros vid baslinjen, 22 % var behandlingserfarna, 21 % hade genomgått en njurtransplantation, 92 % gick på hemodialys och 8 % gick på peritonealdialys; genomsnittstiden för dialys var 11,5 år (intervall: 0,2 till 43,0 år). SVR-frekvenserna för grupperna med 8, 12 och 24 veckors behandling av ledipasvir/sofosbuvir var 93 %, (42/45), 100 % (31/31) respektive 79 % (15/19). Av de 7 patienter som inte uppnådde SVR12 fanns ingen som upplevde virologisk svikt eller återfall.

Pediatrik population

Effekten av ledipasvir/sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter från 3 års ålder utvärderades i en öppen klinisk fas 2-studie som omfattade 226 patienter: 221 patienter med CHC av genotyp 1, 2 patienter med CHC av genotyp 3 och 3 patienter med CHC av genotyp 4 (studie 1116) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Patienter i åldern 12 till < 18 år:

Ledipasvir/sofosbuvir utvärderades hos 100 patienter i åldern 12 till < 18 år med HCV-infektion av genotyp 1. Totalt 80 patienter (n=80) var behandlingsnaiva, medan 20 patienter (n=20) var behandlingserfarna. Alla patienter behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor.

Demografi och karakteristika vid baslinjen balanserades mellan behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter. Medianåldern var 15 år (intervall: 12 till 17), 63 % av patienterna var flickor, 91 % var vita, 7 % var svarta och 2 % var asiater, 13 % var latinamerikaner, genomsnittlig vikt var 61,3 kg (intervall: 33,0 till 126,0 kg), 55 % hade baslinjenivåer av HCV-RNA som var större än eller lika med 800 000 IE/ml, 81 % hade HCV-infektion av genotyp 1a och 1 patient som var behandlingsnaiv hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (84 %) hade blivit infekterade genom vertikal transmission.

Andelen som uppnådde SVR12 var totalt 98 % (98 % [78/80] hos behandlingsnaiva patienter och 100 % [20/20] hos behandlingserfarna patienter). Totalt 2 av 100 patienter (2 %), båda behandlingsnaiva, uppnådde inte SVR12 (på grund av förlust av uppföljning). Ingen patient upplevde virologisk svikt.

Patienter i åldern 6 till < 12 år:

Ledipasvir/sofosbuvir utvärderades hos 92 patienter i åldern 6 till < 12 år med HCV-infektion av genotyp 1, 3 eller 4. Totalt 72 patienter (78 %) var behandlingsnaiva och 20 patienter (22 %) var behandlingserfarna. Åttionio av patienterna (87 patienter med HCV-infektion av genotyp 1 och 2 patienter med HCV-infektion av genotyp 4) behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor, 1 behandlingserfaren patient med HCV-infektion av genotyp 1 och cirros behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 24 veckor och 2 behandlingserfarna patienter med HCV-infektion av genotyp 3 behandlades med ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin under 24 veckor.

Medianåldern var 9 år (intervall: 6 till 11), 59 % av patienterna var pojkar, 79 % var vita, 8 % var svarta och 5 % var asiater, 10 % var latinamerikaner. Genomsnittlig vikt var 32,8 kg (intervall: 17,5 till 76,4 kg), 59 % hade baslinjenivåer av HCV-RNA som var större än eller lika med 800 000 IE/ml, 84 % hade HCV-infektion av genotyp 1a, 2 patienter (1 behandlingsnaiv, 1 behandlingserfaren) hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (97 %) hade blivit infekterade genom vertikal transmission.

Andelen som uppnådde SVR var 99 % totalt (99 % [88/89], 100 % [1/1] och 100 % [2/2] av patienterna som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor, ledipasvir/sofosbuvir under 24 veckor respektive ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin under 24 veckor). Den behandlingsnaiva patienten med HCV-infektion av genotyp 1 och cirros som behandlades med Harvoni under 12 veckor uppnådde inte SVR12 och fick återfall.

Patienter i åldern 3 till < 6 år:

Ledipasvir/sofosbuvir utvärderades hos 34 patienter i åldern 3 till < 6 år med HCV-infektion av genotyp 1 (n = 33) eller genotyp 4 (n = 1). Alla patienter var behandlingsnaiva och behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor. Medianåldern var 5 år (intervall: 3 till 5), 71 % av patienterna var flickor, 79 % var vita, 3 % var svarta och 6 % var asiater, 18 % var latinamerikaner, genomsnittlig vikt var 19,2 kg (intervall: 10,7 till 33,6 kg), 56 % hade baslinjenivåer av HCV-RNA som var större än eller lika med 800 000 IE/ml, 82 % hade HCV-infektion av genotyp 1a; ingen patient hade känd cirros. Alla patienter (100 %) hade blivit infekterade genom vertikal transmission.

Andelen som uppnådde SVR var totalt 97 % (97 % [32/33] av patienterna med HCV-infektion av genotyp 1 och 100 % [1/1] av patienterna med HCV-infektion av genotyp 4). En patient som avbröt studiebehandlingen i förtid efter fem dagar på grund av läkemedlets onormala smak uppnådde inte SVR.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Effekt av föda

Vid administrering av en engångsdos ledipasvir/sofosbuvir med en måttligt fettrik eller fettrik måltid ökade AUC_{0-inf} för sofosbuvir ungefär 2-faldigt men C_{max} för sofosbuvir påverkades inte signifikant jämfört med fasteförhållanden. Exponeringen för GS-331007 och ledipasvir förändrades inte av någondera måltiden. Harvoni kan administreras utan hänsyn till föda.

Distribution

Ledipasvir binds till > 99,8 % till humana plasmaproteiner. Efter en engångsdos på 90 mg av [^{14}C]-ledipasvir till friska frivilliga var blod:plasma-kvoten för [^{14}C]-radioaktivitet mellan 0,51 och 0,66.

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [^{14}C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen större än 92 %, varav cirka 80 % återvanns i urin, 14 % i feces och 2,5 % i

utandningsluft. Merparten av den del av sofosbuvirdosen som återvanns i urin förelåg som GS-331007 (78 %) medan 3,5 % återvanns som sofosbuvir. Dessa data visar att renalt clearance är den huvudsakliga elimineringsvägen för GS-331007 och en stor del utsöndras aktivt. Medianvärdet för terminal halveringstid för sofosbuvir och GS-331007 efter administrering av ledipasvir/sofosbuvir var 0,5 respektive 27 timmar.

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

Ledipasvirs/sofosbuvirs potential att påverka andra läkemedel *in vitro*

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

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

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Etnicitet och kön

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

I tabell 21 ges en sammanfattning av hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen för komponenterna i Harvoni, jämfört med försökspersoner som har normal njurfunktion, se beskrivning i nedanstående text.

Tabell 21: Hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen (AUC) för sofosbuvir, GS-331007 och ledipasvir jämfört med försökspersoner som har normal njurfunktion.

	HCV-negativa patienter					Patienter infekterade med HCV	
	Lätt nedsatt njurfunkt. (eGFR $\geq$ 50 och $<$ 80 ml/min/1,73 m ²)	Måttligt nedsatt njurfunkt. (eGFR $\geq$ 30 och $<$ 50 ml/min/1,73 m ²)	Gravt nedsatt njurfunkt. (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD		Gravt nedsatt njurfunkt. (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD
				Dosering 1 tim före dialys	Dosering 1 tim efter dialys		
Sofosbuvir	1,6 x ↑	2,1 x ↑	2,7 x ↑	1,3 x ↑	1,6 x ↑	~ 2 x ↑	1,9 x ↑
GS-331007	1,6 x ↑	1,9 x ↑	5,5 x ↑	$\geq$ 10 x ↑	$\geq$ 20 x ↑	~ 6 x ↑	23 x ↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 x ↑

↔ anger ingen klinisk relevant förändring av exponeringen för ledipasvir.

Farmakokinetiken för ledipasvir studerades med en engångsdos på 90 mg av ledipasvir hos HCV-negativa vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR $<$ 30 ml/min enligt Cockcroft-Gault, median [intervall] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa vuxna patienter med lätt (eGFR $\geq$ 50 och $<$ 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR $\geq$ 30 och $<$ 50 ml/min/1,73 m²), gravt nedsatt njurfunktion (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) och patienter med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg av sofosbuvir, i förhållande till patienter med normal njurfunktion (eGFR $>$ 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 53 %. Efter en engångsdos på 400 mg av sofosbuvir avlägsnade en 4 timmars hemodialys cirka 18 % av den administrerade sofosbuvirdosen.

Hos HCV-infekterade vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor (n = 18), stämde farmakokinetiken för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 överens med den som observerats hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 studerades hos HCV-infekterade vuxna patienter med dialyskrävande ESRD som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) i 8, 12 eller 24 veckor, och jämfördes med patienter utan nedsatt njurfunktion i fas 2-/3-prövningarna av ledipasvir/sofosbuvir.

Nedsatt leverfunktion

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

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade vuxna patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC₀₋₂₄ för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC₀₋₂₄ för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att cirros (vilket inkluderade dekompenenserad cirros) inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007.

Kroppsvikt

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

Pediatrisk population

Exponering för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 hos pediatrika patienter från 3 års ålder var liknande dem för vuxna i fas 2/3-studier, efter administrering av ledipasvir/sofosbuvir. 90% konfidensintervall för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärden för alla PK-parametrar av intresse låg inom de förutbestämda ekvivalensgränserna på mindre än 2-faldigt (50 % till 200 %), med undantag av C_{tau} för ledipasvir hos pediatrika patienter från 12 års ålder vilket var 84 % högre (90 % KI: 168 % till 203 %) och ansågs inte kliniskt relevant.

Farmakokinetiken för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 har inte fastställts för pediatrika patienter < 3 år (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ledipasvir

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

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

Ledipasvir var inte karcinogent i 26-veckorsstudien på transgena rasH2-möss och den 2 år långa karcinogenicitetsstudien på råtta vid exponeringar hos möss upp till 26 gånger högre och hos råtta 8 gånger högre än exponeringen hos människa.

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

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

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

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

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att ledipasvir potentiellt är mycket persistent och mycket bioackumulativ (vPvB) i miljön (se avsnitt 6.6).

Sofosbuvir

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råtta och hund orsakade höga doser av 1:1 diastereomisk blandning biverkningar i lever (hund), hjärta (råtta) och magtarmkanalen (hund). Exponering för sofosbuvir hos gnagare kunde inte påvisas, sannolikt på grund av hög esterasaktivitet. Exponering för den främsta metaboliten GS-331007 vid doser som orsakar biverkningar var dock 16 gånger (råtta) respektive 71 gånger (hund) högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir. Inga lever- eller hjärtfynd observerades i studier avseende kronisk toxicitet vid exponeringar 5 gånger (råtta) och 16 gånger (hund) högre än klinisk exponering. Inga lever- eller hjärtfynd observerades i de 2-åriga karcinogenicitetsstudierna vid exponeringar 17 gånger (mus) och 9 gånger (råtta) högre än klinisk exponering.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kopovidon
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Partiellt hydrolyserad polyvinylalkohol
Titandioxid
Makrogol
Talk
Paraorange (E110) (endast Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerad tablett)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

6 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter.
- och, endast för 90 mg/400 mg tabletter: ytterkartonger innehållande 84 (3 burkar med 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 november 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 01 augusti 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Harvoni 33,75 mg/150 mg dragerat granulat i dospåse
Harvoni 45 mg/200 mg dragerat granulat i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Harvoni 33,75 mg/150 mg dragerat granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 33,75 mg ledipasvir och 150 mg sofosbuvir.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dospåse innehåller 220 mg laktos (som monohydrat).

Harvoni 45 mg/200 mg dragerat granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 45 mg ledipasvir och 200 mg sofosbuvir.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dospåse innehåller 295 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dragerat granulat i dospåse.

Orange, dragerat granulat i dospåse.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Harvoni är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder med kronisk hepatit C (CHC) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Rekommenderad dos av Harvoni till pediatrika patienter från 3 års ålder är baserad på vikt (enligt beskrivning i tabell 2) och kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

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

Patientpopulation (inklusive patienter med samtidig hiv-infektion)	Behandling och behandlingstid
<i>Vuxna och pediatriska patienter från 3 års ålder^a med CHC av genotyp 1, 4, 5 eller 6</i>	
Patienter utan cirros	Harvoni i 12 veckor. - Harvoni i 8 veckor kan övervägas hos tidigare obehandlade patienter infekterade med genotyp 1 (se avsnitt 5.1, studien ION-3).
Patienter med kompenserad cirros	Harvoni + ribavirin ^{b,c} i 12 veckor eller Harvoni (utan ribavirin) i 24 veckor. - Harvoni (utan ribavirin) i 12 veckor kan övervägas för patienter som bedöms ha låg risk för klinisk sjukdomsprogression och som har efterföljande ombehandlingsalternativ (se avsnitt 4.4).
Patienter som har genomgått levertransplantation utan cirros eller med kompenserad cirros	Harvoni + ribavirin ^{b,c} i 12 veckor (se avsnitt 5.1). - Harvoni (utan ribavirin) i 12 veckor (hos patienter utan cirros) eller 24 veckor (hos patienter med cirros) kan övervägas hos patienter där behandling med ribavirin är olämplig eller som inte tolererar ribavirin.
Patienter med dekompenenserad cirros oberoende av transplantationsstatus	Harvoni + ribavirin ^d i 12 veckor (se avsnitt 5.1). - Harvoni (utan ribavirin) i 24 veckor kan övervägas hos patienter där behandling med ribavirin är olämplig eller som inte tolererar ribavirin.
<i>Vuxna och pediatriska patienter från 3 års ålder^a med CHC av genotyp 3</i>	
Patienter med kompenserad cirros och/eller tidigare behandlingssvikt	Harvoni + ribavirin ^b i 24 veckor (se avsnitt 4.4 och 5.1).

a Se tabell 2 för rekommendationer om viktbaserad dosering av Harvoni för pediatriska patienter från 3 års ålder.

b Vuxna: viktbaserat ribavirin (< 75 kg = 1 000 mg och ≥ 75 kg = 1 200 mg) givet oralt fördelat på två doser med föda.

c Pediatriska patienter: se tabell 4 nedan för rekommendationer om dosering av ribavirin.

d För rekommendationer för dosering av ribavirin hos vuxna patienter med dekompenenserad cirros, se tabell 3 nedan.

Tabell 2: Dosering för pediatriska patienter från 3 års ålder som använder Harvoni oralt granulat*

Kroppsvikt (kg)	Dosering av oralt granulat i dospåse	Daglig dos av ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	två 45 mg/200 mg dospåsar granulat en gång dagligen	90 mg/400 mg/dag
17 till < 35	en 45 mg/200 mg dospåse granulat en gång dagligen	45 mg/200 mg/dag
< 17	en 33,75 mg/150 mg dospåse granulat en gång dagligen	33,75 mg/150 mg/dag

* Harvoni finns också tillgängligt som 45 mg/200 mg och 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter (se avsnitt 5.1). Se produktresumén för Harvoni filmdragerade tabletter.

Tabell 3: Riktlinjer för dosering av ribavirin som administreras tillsammans med Harvoni till vuxna patienter med dekompenenserad cirros

Patient	Ribavirindos*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klass B-cirros före transplantation	1 000 mg per dag till patienter < 75 kg och 1 200 mg till patienter som väger ≥ 75 kg
CPT klass C-cirros före transplantation	Startdos om 600 mg, som kan titreras upp till högst 1 000/1 200 mg (1 000 mg till patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg till patienter som väger ≥ 75 kg) om behandlingen tolereras väl. Om startdosen inte tolereras väl ska dosen sänkas i enlighet med klinisk indikation på basis av hemoglobinvärdet.
CPT klass B- eller C-cirros efter transplantation	

* Om en mer normaliserad dos ribavirin (efter vikt och njurfunktion) inte kan användas av skäl som t.ex. tolerabilitet, ska behandling med Harvoni + ribavirin under 24 veckor övervägas för att minska risken för recidiv.

Se även produktresumén för ribavirin då ribavirin läggs till Harvoni hos vuxna.

För pediatrika patienter från 3 års ålder rekommenderas följande dosering av ribavirin, där ribavirin ges fördelat på två dagliga doser som tas med föda:

Tabell 4: Riktlinjer för dosering av ribavirin som administreras tillsammans med Harvoni till pediatrika patienter från 3 års ålder.

Kroppsvikt i kg	Ribavirindos*
<47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-74	1000 mg/dag
> eller = 75	1200 mg/dag

* Den dagliga dosen av ribavirin är viktbaserad och ges oralt fördelat på två doser med föda.

Dosändring av ribavirin för vuxna som tar 1 000-1 200 mg dagligen

Om Harvoni används i kombination med ribavirin och en patient får en allvarlig biverkning som eventuellt är relaterad till ribavirin, ska ribavirindosen ändras eller sättas ut, om det är lämpligt, till dess att biverkningen klingar av eller svårighetsgraden minskar. Tabell 5 innehåller riktlinjer för ändringar och utsättning av dosen baserade på patientens hemoglobinvärde och hjärtstatus.

Tabell 5: Riktlinjer för dosändring av ribavirin vid samtidig administrering av Harvoni till vuxna

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

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

Pediatrik population < 3 år

Säkerhet och effekt för Harvoni för pediatrika patienter i åldern < 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Missad dos

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Harvoni krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och dialyskrävande terminal njursjukdom (ESRD, *end stage renal disease*). Harvoni kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

För oral användning.

Harvoni kan tas med eller utan föda.

För att underlätta nedsväljning av Harvoni oralt granulat kan föda eller vatten användas enligt beskrivningen nedan. Alternativt kan Harvoni sväljas ned utan föda eller vatten.

Intag av Harvoni granulat med föda för att underlätta nedsväljning

Vid intag av granulatet med föda för att underlätta nedsväljning ska patienterna instrueras att strö granulatet över en eller flera skedar med icke-sur, mjuk föda vid eller under rumstemperatur. Patienterna ska instrueras att ta Harvoni granulat inom 30 minuter efter att det försiktigt blandats med föda och att svälja hela innehållet utan att tugga för att undvika en bitter smak. Exempel på icke-sur föda är chokladsås, potatismos och glass.

Intag av Harvoni granulat med vatten för att underlätta nedsväljning

Vid intag med vatten ska patienterna instrueras att granulatet kan tas direkt i munnen och sväljas ned med vatten.

Intag av Harvoni utan föda eller vatten

Vid intag utan föda eller vatten ska patienterna instrueras att granulatet kan tas direkt i munnen och sväljas ned. Patienterna ska instrueras att svälja allt innehåll utan att tugga (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering med rosuvastatin (se avsnitt 4.5).

Användning med starka P-gp-inducerare

Samtidig administrering av läkemedel som är starka intestinala P-glykoprotein-(P-gp)-inducerare (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin och johannesört) kommer att signifikant

sänka plasmakoncentrationerna av ledipasvir och sofosbuvir och kan leda till minskad effekt av Harvoni (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Genotyp-specifik aktivitet

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

De kliniska data som stöder användningen av Harvoni till vuxna infekterade med HCV av genotyp 3 är begränsade (se avsnitt 5.1). Den relativa effekten av en 12 veckors regim bestående av ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, jämfört med en 24 veckors regim med sofosbuvir + ribavirin, har inte undersökts. En konservativ 24 veckors behandling rekommenderas för alla behandlingserfarna patienter med genotyp 3 och de behandlingsnaiva patienter med genotyp 3 som har cirros (se avsnitt 4.2). Vid genotyp 3-infektion bör användning av Harvoni (alltid i kombination med ribavirin) endast övervägas till patienter som anses ha hög risk för klinisk sjukdomsprogression och för vilka det inte finns alternativa behandlingsmöjligheter.

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

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Livshotande fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron. Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får därför bara ges till patienter som får Harvoni när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas en hjärtövervakning av patienten på sjukhus under de första 48 timmarna av samtidig administrering. Därefter ska övervakningen av hjärtfrekvensen ske dagligen på en öppenvårdsmottagning eller av patienterna själva, åtminstone under de första två veckorna av behandlingen.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även genomföras för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja behandling med Harvoni.

Alla patienter som samtidigt använder eller nyligen har använt amiodaron ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av HCV med direktverkande antivirala medel har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med direktverkande antivirala medel ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

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

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Behandling av patienter med tidigare exponering för direkt verkande virushämmande medel mot HCV

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och hemodialyskrävande ESRD. Harvoni kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2). Vid användning av Harvoni i kombination med ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

Vuxna med dekompenenserad cirros och/eller som väntar på eller har genomgått levertransplantation

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

Användning med måttliga P-gp-inducerare

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

Användning med vissa antiretrovirala regimer mot hiv

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

elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat för rekommendationer om njurövervakning.

Användning med HMG-CoA-reduktashämmare

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

Pediatrisk population

Harvoni rekommenderas inte för användning till pediatrika patienter < 3 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts hos denna population.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Harvonis potential att påverka andra läkemedel

Ledipasvir är en *in vitro*-hämmare av läkemedelstransportproteinet P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP) och kan öka den intestinala absorptionen av samtidigt administrerade substrat för dessa transportörer.

Andra läkemedels potential att påverka Harvoni

Ledipasvir och sofosbuvir är substrat för läkemedelstransportörerna P-gp och BCRP medan GS-331007 inte är det.

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

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Harvoni, rekommenderas en noggrann övervakning av värdena för INR (International Normalised Ratio).

Effekten av direktverkande antiviral behandling på läkemedel som metaboliseras av levern

Farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av levern (t.ex. immunhämmande medel som kalcineurinhämmare) kan påverkas av förändringar av leverfunktionen vid behandling med direktverkande antivirala läkemedel, relaterade till eliminering av hepatit C-virus.

Interaktioner mellan Harvoni och andra läkemedel

Tabell 6 innehåller en lista med fastställda eller potentiella kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner (där 90 % konfidensintervall [KI] för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärden låg inom "↔", låg över "↑" eller låg under "↓" de förutbestämda ekvivalensgränserna). De läkemedelsinteraktioner som beskrivs bygger på studier utförda med antingen ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir och sofosbuvir som enskilda substanser eller är förutsedda läkemedelsinteraktioner som kan förekomma med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 6: Interaktioner mellan Harvoni och andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
SYRAREducerande Läkemedel		
		Ledipasvirs löslighet minskar när pH ökar. Läkemedel som ökar pH i magsäcken förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir.
<i>Antacida</i>		
t.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid; kalciumkarbonat	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Ökat pH i magsäcken)	Det bör gå 4 timmar mellan administrering av antacida och Harvoni.
<i>H₂-receptorantagonister</i>		
Famotidin (40 mg engångsdos)/ ledipasvir (90 mg engångsdos) ^c / sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^{c, d} Famotidin doserat samtidigt med Harvoni ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Ökat pH i magsäcken)	H ₂ -receptorantagonister kan administreras samtidigt med eller med ett tidsintervall från Harvoni vid en dos som inte överstiger doser jämförbara med famotidin 40 mg två gånger dagligen.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Famotidin (40 mg engångsdos)/ ledipasvir (90 mg engångsdos) ^c / sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^{c, d} Famotidin doserat 12 timmar före Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Ökat pH i magsäcken)	
Protonpumpshämmare		
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg engångsdos) ^c / sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^c Omeprazol doserat samtidigt med Harvoni Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Ökat pH i magsäcken)	Doser av protonpumpshämmare jämförbara med omeprazol 20 mg kan administreras samtidigt med Harvoni. Protonpumpshämmare ska inte tas före Harvoni.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekt på amiodaron-, sofosbuvir- och ledpasvirkoncentrationer är okänd	Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi. Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Harvoni (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Digoxin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hämning av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med digoxin kan öka koncentrationen av digoxin. Försiktighet krävs och monitorering av terapeutisk koncentration av digoxin rekommenderas vid samtidig administrering med Harvoni.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hämning av P-gp)	Klinisk övervakning avseende tecken på blödning och anemi, rekommenderas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med Harvoni. Ett koagulationstest bidrar till att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av ökad dabigatranexponering.
Vitamin K-antagonister	Inga interaktionsstudier har utförts.	Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Harvoni.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observerat:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med karbamazepin (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med oxkarbazepin förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg engångsdos) ^d	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observerat:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med rifampicin (se avsnitt 4.3).

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^d	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observerat:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (Induktion av P-gp)	
Rifabutin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observerat:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med rifabutin (se avsnitt 4.3).
Rifapentin	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och sofosbuvir och medföra minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2,5 mg engångsdos)/ ledipasvir (90 mg engångsdos)	<i>Observerat:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering av Harvoni eller midazolam krävs.
Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)	Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Induktion av CYP3A) <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNDA TRANSKRIPTASHÄMMARE		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Ingen dosjustering av Harvoni eller efavirenz/ emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat krävs.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Ingen dosjustering av Harvoni eller emtricitabin/ rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat krävs.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Ingen dosjustering av Harvoni eller abakavir/lamivudin krävs.
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE		
Atazanavir boosterat med ritonavir (300 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Ingen dosjustering av Harvoni eller atazanavir (ritonavirboosterat) krävs. Beträffande kombinationen tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, se nedan.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Atazanavir bostrat med ritonavir (300 mg/ 100 mg en gång dagligen) + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)^{c, d} Doserade samtidigt^f	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Vid administrering av tenofovirdisoproxilfumarat använt tillsammans med atazanavir/ritonavir ökade Harvoni koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4). Koncentrationen av atazanavir ökar också med risk för förhöjda bilirubinnivåer/ikterus. Den risken är ännu högre om ribavirin används som del i HCV-behandlingen.
Darunavir bostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)^d	Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Ingen dosjustering av Harvoni eller darunavir (ritonavirbostrat) krävs. Beträffande kombinationen tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, se nedan.
Darunavir bostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)	Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Darunavir boostrat med ritonavir (800 mg/ 100 mg en gång dagligen)/ + emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen)^{c/} sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)^{c, d} Doserade samtidigt^f	Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Vid administrering med darunavir/ritonavir använt tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat ökade Harvoni koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Lopinavir boostrat med ritonavir + emtricitabin/ tenofovirdisoproxilfumarat	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Vid administrering av lopinavir/ritonavir använt tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat förväntas Harvoni öka koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Tipranavir boostrat med ritonavir	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med tipranavir (ritonavirboostrat) förväntas sänka koncentrationen av ledipasvir och medföra minskad terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE		
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Ingen dosjustering av Harvoni eller raltegravir krävs.
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg en gång dagligen)/ ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^c / sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^c	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Observerat:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Vid administrering med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat förväntas Harvoni öka koncentrationen av tenofovir. Säkerheten för tenofoviridisoproxilfumarat vid användning av Harvoni och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen ska användas med försiktighet med noggrann njurövervakning, om inga andra alternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Dolutegravir	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Ingen dosjustering krävs.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Harvoni är kontraindicerat med johannesört (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Hämning av läkemedelstransportörerna OATP och BCRP)	Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin kan signifikant öka koncentrationen av rosuvastatin (flerfaldig ökning av AUC), vilket är associerat med ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Samtidig administrering av Harvoni med pravastatin kan signifikant öka koncentrationen av pravastatin, vilket är associerat med ökad risk för myopati. Klinisk och biokemisk kontroll rekommenderas för dessa patienter och en dosjustering kan bli nödvändig (se avsnitt 4.4).
Andra statiner	<i>Förväntat:</i> ↑ Statiner	Interaktioner med andra HMG-CoA-reduktashämmare kan inte uteslutas. Vid samtidig administrering med Harvoni ska sänkt statindos övervägas och noggrann övervakning med avseende på statinbiverkningar genomföras (se avsnitt 4.4).
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosjustering av Harvoni eller metadon krävs.
Metadon (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg/dagligen])/sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	R-metadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin ^g	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Ingen dosjustering av Harvoni eller ciklosporin krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann monitorering och potentiell dosjustering av ciklosporin behövas.
Ciklosporin (600 mg engångsdos)/sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^h	Ciklosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Takrolimus	Inga interaktionsstudier har utförts. <i>Förväntat:</i> ↔ Ledipasvir	
Takrolimus (5 mg engångsdos)/sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^h	Takrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	Ingen dosjustering av Harvoni eller takrolimus krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann monitorering och potentiell dosjustering av takrolimus behövas.
P-PILLER		
Norgestimat/etinylostradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/etinylostradiol 0,025 mg)/ledipasvir (90 mg en gång dagligen) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinylostradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Ingen dosjustering av p-piller krävs.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Harvoni
Norgestimat/ etinylöstradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylöstradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinylöstradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a Genomsnittlig kvot (90 % KI) för farmakokinetiska parametrar för läkemedel vid samtidig administrering med ett studieläkemedel eller i kombination med båda studieläkemedlen. Ingen effekt = 1,00.

b Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga.

c Administrerat som Harvoni.

d Gränser inom vilka ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 70-143 %.

e Dessa är läkemedel i en klass där likartade interaktioner kan förutses.

f Åtskild administrering (12 timmars intervall) av atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat och Harvoni gav likartade resultat.

g Denna studie utfördes i närvaro av ytterligare två direktverkande antivirala medel.

h Bioekvivalens-/ekvivalensgränser 80-125 %.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

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

Graviditet

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

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

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen hos vuxna

Säkerhetsbedömningen av Harvoni bygger i huvudsak på poolade kliniska fas 3-studier utan kontrollgrupp, hos 1952 patienter som fick Harvoni i 8, 12 eller 24 veckor (inklusive 872 patienter som fick Harvoni i kombination med ribavirin).

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

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats med Harvoni (tabell 7). Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 7: Biverkningar identifierade med Harvoni

Frekvens	Biverkning
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga	huvudvärk
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga	utslag
Okänd	angioödem
<i>Allmänna symtom:</i>	
Mycket vanliga	trötthet

Vuxna med dekompenenserad cirros och/eller som väntar på eller har genomgått levertransplantation

Säkerhetsprofilen för ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 eller 24 veckor hos vuxna med dekompenenserad leversjukdom och/eller de som har genomgått en levertransplantation utvärderades i två öppna studier (SOLAR-1 och SOLAR-2). Inga nya biverkningar upptäcktes i bland patienter med dekompenenserad cirros och/eller som hade genomgått en levertransplantation och som fick ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin. Även om biverkningar, inklusive allvarliga biverkningar, förekom oftare i den här studien jämfört med studier i vilka dekompenenserade patienter och/eller patienter som hade genomgått en levertransplantation exkluderades, var biverkningarna som observerades de förväntade kliniska följsjukdomarna av framskriden leversjukdom och/eller transplantation eller i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofilen för behandling med ribavirin (se avsnitt 5.1 för detaljer om denna studie).

Sänkningar av hemoglobin till < 10 g/dl och < 8,5 g/dl under behandling upplevdes av 39 % respektive 13 % av patienter behandlade med ledipasvir/ sofosbuvir med ribavirin. Behandling med ribavirin avbröts hos 15 % av patienterna.

Den immunsupprimerande behandlingen modifierades hos 7 % av de patienter som genomgått en levertransplantation.

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en öppen studie (studie 0154) administrerades ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor till 18 patienter med genotyp 1 CHC och som hade gravt nedsatt njurfunktion. Det sågs ingen tydligt förhöjd frekvens av biverkningar i denna begränsade uppsättning av kliniska säkerhetsdata, jämfört med vad som förväntas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Säkerheten för Harvoni har utvärderats i en 12 veckor lång, icke-kontrollerad studie (studie 4063) med 95 patienter som hade dialyskrävande ESRD. Under dessa förhållanden ökar exponeringen för sofosbuvirmetaboliten GS-331007 20-faldigt och överskrider de mängder vid vilka biverkningar har observerats i prekliniska prövningar. Det sågs ingen förhöjd frekvens av biverkningar och inget tydligt förhöjt antal dödsfall i denna begränsade uppsättning av kliniska säkerhetsdata, jämfört med vad som förväntas hos patienter med ESRD.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Harvoni för pediatrika patienter från 3 års ålder baseras på data från en öppen klinisk fas 2-studie (studie 1116) som omfattade 226 patienter som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 eller 24 veckor eller ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin under 24 veckor. De biverkningar som observerades var i överensstämmelse med dem som observerats i kliniska studier av ledipasvir/sofosbuvir hos vuxna (se tabell 7).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

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

Hudsjukdomar:

Okänd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AP51

Verkningsmekanism

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

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

Antiviral aktivitet

EC₅₀-värdena för ledipasvir och sofosbuvir mot fullängds- eller chimära NS5A- och NS5B-kodande replikoner från kliniska isolat anges i tabell 8. Närvaro av 40 % humant serum hade ingen effekt på sofosbuvirs HCV-hämmande aktivitet men minskade 12-faldigt ledipasvirs HCV-hämmande aktivitet mot HCV-replikoner från genotyp 1a.

Tabell 8: Ledipasvirs och sofosbuvirs aktivitet mot chimära replikoner

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

a Transienta NS5A- eller NS5B-bärande replikoner från patientisolat.

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

Resistens

I cellodling

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

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

I kliniska studier – Vuxna-genotyp 1

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

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

testade dosen) minskad känslighet för ledipasvir. Riktad mutagenes med Y93H-substitutionen i både genotyp 1a och 1b liksom Q30R- och L31M-substitutionen i genotyp 1a gav höga nivåer av minskad känslighet för ledipasvir (mellan 544-faldig och 1 677-faldig förändring av EC₅₀).

Hos transplanterade patienter med kompenserad leversjukdom, eller hos patienter med dekompenenserad leversjukdom antingen före eller efter transplantation (studierna SOLAR-1 och SOLAR-2), kunde återfall kopplas till påvisande av en eller flera av följande NS5A-RAV: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D och Y93H/C hos 12/14 patienter med genotyp 1a, samt L31M och Y93H/N hos 6/6 patienter med genotyp 1b.

NS5B-substitution E237G påvisades hos 3 patienter (1 med genotyp 1b och 2 med genotyp 1a) i fas 3-studierna (ION-3, ION-1 och ION-2) och hos 3 patienter med genotyp 1a-infektion i SOLAR-1- och SOLAR-2-studierna vid tiden för recidiv. E237G-substitutionen gav en 1,3-faldig minskning av känsligheten för sofosbuvir i replikonanalysen av genotyp 1a. Den kliniska betydelsen av denna substitution är för närvarande okänd.

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

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

I kliniska studier – Vuxna-genotyp 2, 3, 4, 5 och 6

NS5A-RAV: Inga patienter infekterade med genotyp 2 drabbades av recidiv i den kliniska studien och därför finns det inga data om NS5A-RAV vid tidpunkten för svikt.

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

Endast ett litet antal patienter infekterade med genotyp 4, 5 och 6 har utvärderats (totalt 5 patienter med svikt). NS5A-substitutionen Y93C utvecklades i HCV hos 1 patient (genotyp 4), medan NS5A-RAV som förelåg vid baselinje observerades vid tidpunkten för svikt hos samtliga patienter. I SOLAR-2-studien utvecklade en patient med genotyp 4d NS5B-substitution E237G vid tidpunkten för recidiv. Den kliniska betydelsen av denna substitution är för närvarande okänd.

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

Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baselinje på behandlingsresultat

Vuxna-Genotyp 1

Analysen utfördes för att undersöka sambandet mellan NS5A-RAV som förelåg vid baselinje och behandlingsresultat. I den poolade analysen av fas 3-studierna hade 16 % av patienterna NS5A-RAV vid baselinje identifierade med populations- eller djupsekvensering oavsett subtyp. NS5A-RAV vid baselinje var överrepresenterade hos patienter som drabbades av recidiv i fas 3-studierna (se ”Klinisk effekt och säkerhet”).

Efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir (utan ribavirin) hos behandlingserfarna patienter (arm 1 i studien ION-2) uppnåddes SVR hos 4/4 patienter med NS5A-RAV vid baselinje som gav en ≤ 100-faldig förändring av känsligheten för ledipasvir. I samma behandlingsarm inträffade

recidiv hos 4/13 patienter (31 %) med NS5A-RAV vid baselinje som gav en > 100-faldig förändring, jämfört med 3/95 (3 %) av dem utan RAV vid baselinje eller RAV som gav en ≤ 100-faldig förändring.

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

Hos patienter med kompenserad leversjukdom som genomgått transplantation (studierna SOLAR-1 och SOLAR-2), inträffade inget recidiv hos patienter med NS5A-RAV vid baseline (n = 23) efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Hos patienter med dekompenenserad leversjukdom (före och efter transplantation) inträffade recidiv hos 4/16 patienter (25 %) med NS5A-RAV som gav en > 100-faldig resistens efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, jämfört med 7/120 (6 %) av dem utan NS5A-RAV vid baselinje eller RAV som gav en ≤ 100-faldig förändring.

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

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

Vuxna-Genotyp 2, 3, 4, 5 och 6

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

Pediatriiska patienter

Förekomst av NS5A- och/eller NS5B-RAV före behandling påverkade inte behandlingsresultatet eftersom alla patienter med RAV före behandling uppnådde SVR12 och SVR24. En 8-årig patient infekterad med HCV av genotyp 1a som inte uppnådde SVR12 hade inga nukleosida NS5A- eller NS5B-hämmare-RAV vid baselinje och hade nyuppkommen NS5A-RAV Y93H vid återfall.

Korsresistens

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

leversjukdom. Alla tre fas 3-studier utvärderade effekten av ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin.

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

Behandlingsnaiva vuxna utan cirros – ION-3 (studie 0108) – genotyp 1

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

Tabell 9: Demografi och karakteristika vid baselinje i studien ION-3

Patientgruppering	LDV/SOF 8 veckor (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 veckor (n = 216)	LDV/SOF 12 veckor (n = 216)	TOTALT (n = 647)
Ålder (år): median (intervall)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Manligt kön	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Kaukasier	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC-genotyp	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>FibroTest-bestämd Metavir-poäng^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Ej tolkningsbart	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a En patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 8 veckor hade inte en bekräftad subtyp av genotyp 1.

b Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 10: Svarsfrekvenser i studien ION-3

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

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

b Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

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

Tabell 11: Recidivfrekvenser per karakteristika vid baselinje i studien ION-3, population med virologisk svikt*

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

* Patienter förlorade för uppföljning eller som återkallade samtycket exkluderades.

a HCV-RNA-värden bestämdes med Roches TaqMan-analys; en patients HCV-RNA kan variera från besök till besök.

Behandlingsnaiva vuxna med eller utan cirros – ION-1 (studie 0102) – genotyp 1

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

Tabell 12: Demografi och karakteristika vid baselinje i studien ION-1

Patientgruppering	LDV/SOF 12 veckor (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 veckor (n = 217)	LDV/SOF 24 veckor (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 veckor (n = 217)	TOTALT (n = 865)
Ålder (år): median (intervall)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Manligt kön	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Kaukasier	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-genotyp	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>FibroTest-bestämd Metavir-poäng^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Ej tolkningsbart	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a Två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 12 veckor, en patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF + RBV i 12 veckor, två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 24 veckor och två patienter i behandlingsarmen som fick LDV/SOF+RBV i 24 veckor hade inte en bekräftad subtyp av genotyp 1.

b Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 13: Svarsfrekvenser i studien ION-1

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

a En patient exkluderades från behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 12 veckor och en patient exkluderades från behandlingsarmen som fick LDV/SOF+RBV i 24 veckor eftersom båda patienterna hade infektion med CHC av genotyp 4.

b Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

c Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

d Patienter som saknade cirrosstatus uteslöts från denna subgruppsanalys.

Tidigare behandlade vuxna med eller utan cirros – ION-2 (studie 0109) – genotyp 1

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

Tabell 14: Demografi och karakteristika vid baselinje för studien ION-2

Patientgruppering	LDV/SOF 12 veckor (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 veckor (n = 111)	LDV/SOF 24 veckor (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 veckor (n = 111)	TOTALT (n = 440)
Ålder (år): median (intervall)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Manligt kön	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Etnicitet: Svart/ afroamerikan	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Kaukasier	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Tidigare HCV-behandling</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
HCV-proteashämmare + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC-genotyp	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>FibroTest-bestämd Metavir-poäng^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Ej tolkningsbart	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a En patient i behandlingsarmen som fick LDV/SOF i 24 veckor och en patient i behandlingsarmen som fick

LDV/SOF+RBV i 24 veckor hade svikt på tidigare behandling med en regim baserad på icke-pegylet interferon.

b Icke-saknade FibroTest-resultat tilldelades Metavir-poäng enligt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabell 15: Svarsfrekvenser i studien ION-2

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

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

b Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

c Patienter som saknade cirrosstatus uteslöts från denna subgruppsanalys.

d Metavir-poäng = 4 eller Ishak-poäng ≥ 5 genom leverbiposi, eller FibroTest-poäng > 0,75 och (APRI) > 2.

Tabell 16 visar recidivfrekvensen för 12 veckors regimerna (med eller utan ribavirin) för valda subgrupper (se även ovanstående avsnitt "Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baselinje på behandlingsresultat"). Hos icke-cirrotiska patienter förekom recidiv endast i närvaro av NS5A-RAV vid baselinje, och under behandling med ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin. Hos cirrotiska patienter förekom recidiv med båda regimerna, och i frånvaro och närvaro av NS5A-RAV vid baselinje.

Tabell 16: Recidivfrekvens för valda subgrupper i studien ION-2

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

a Dessa 4 icke-cirrotiska patienter med recidiv hade alla resistensassocierade NS5A-polymorfismer vid baselinje.

b Patienter som saknade cirrosstatus uteslöts från denna subgruppsanalys.

c Analysen (genom djupsekvensering) inkluderade NS5A-resistensassocierade polymorfismer som gav > 2,5-faldig förändring av EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T och Y93C/F/H/N/S för HCV-infektion av genotyp 1a och L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K och Y93C/H/N/S för HCV-infektion av genotyp 1b).

d 3/3 av dessa patienter hade cirros.

e 0/4 av dessa patienter hade cirros.

f En patient som uppnådde en virusbelastning < LLOQ vid slutet av behandlingen saknade NS5A-data vid baselinje och uteslöts från analysen.

Tidigare behandlade vuxna med cirros – SIRIUS – genotyp 1

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

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

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

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

Tidigare behandlade vuxna som haft svikt på sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN

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

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

ION-4 var en öppen klinisk studie för att utvärdera säkerhet och effekt av 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin, hos HCV behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter med CHC av genotyp 1 eller 4 och samtidig infektion med hiv-1. Behandlingserfarna patienter hade behandlingssvikt på tidigare behandling med PEG-IFN + ribavirin ± en HCV-proteashämmare eller sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Patienter stod på stabil hiv-1 antiretroviral behandling som inkluderade emtricitabin/tenofovir/disoproxilfumarat, administrerat med efavirenz, rilpivirin eller raltegravir.

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

Tabell 17: Svarsfrekvens i ION-4-studien

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

a 8 patienter med HCV-infektion av genotyp 4 rekryterades till studien varav 8/8 uppnådde SVR12.

b Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

c Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Vuxna med samtidig infektion med HCV/hiv – ERADICATE

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

Patienter som väntar på eller har genomgått levertransplantation – SOLAR-1 och SOLAR-2

SOLAR-1 och SOLAR-2 var två öppna kliniska studier som utvärderade 12 och 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin hos patienter med HCV av genotyp 1 och 4 som har genomgått levertransplantation och/eller har dekompenenserad leversjukdom. De två studierna hade identisk design. Patienterna rekryterades till en av sju grupper baserat på levertransplantationsstatus och leversviktens svårighetsgrad (se tabell 18). Patienter med CPT-klass > 12 exkluderades. Inom varje grupp randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 till att få ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 eller 24 veckor.

Demografi och karakteristiska vid baslinjen var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Bland de 670 behandlade patienterna var medianåldern 59 år (intervall: 21–81 år); 77 % av patienterna var män; 91 % var vita; genomsnittligt BMI-värde var 28 kg/m² (intervall: 18–49 kg/m²); 94 % och 6 % hade HCV av genotyp 1 respektive 4; 78 % av patienterna hade sviktat på en tidigare HCV-behandling. Av de patienter som hade dekompenenserad cirros (före eller efter transplantation) hade 64 % CPT-klass B och 36 % CPT-klass C vid screening, och 24 % hade ett MELD-värde (*model for end stage liver disease*) som översteg 15.

Tabell 18: Sammantagna svarsfrekvenser (SVR12) i studierna SOLAR-1 och SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 veckor (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 veckor (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
Före transplantation		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
Efter transplantation		
Metavir-poäng F0-F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)
CPT A ^c	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B ^c	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C ^c	57 % (4/7)	78 % (7/9)
FCH	100 % (7/7)	100 % (4/4)

a Tolv patienter, transplanterade före efterbehandling vecka 12 med HCV RNA < LLOQ vid sista mätningen före transplantationen, exkluderades..

b Två patienter, som inte hade dekompenenserad cirros och inte heller genomgått levertransplantation, exkluderades på grund av att de inte uppfyllde inklusionskriterierna för någon av behandlingsgrupperna.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = fibrotiserande kolestatisk hepatit, CPT A = CPT-klass 5-6 (kompenserad), CPT B = CPT-klass 7-9 (dekompenenserad), CPT C = CPT-klass 10-12 (dekompenenserad).

Fyrtio patienter med CHC av genotyp 4 rekryterades till studierna SOLAR-1 och SOLAR-2. SVR12 var 92 % (11/12) och 100 % (10/10) hos patienter som genomgått transplantation utan dekompenenserad cirros, samt 60 % (6/10) och 75 % (6/8) hos patienterna med dekompenenserad cirros (före och efter levertransplantation) som behandlades i 12 respektive 24 veckor. Av de 7 patienter som inte uppnådde SVR12 fick 3 recidiv, samtliga hade dekompenenserad cirros och behandlades med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor.

Förändring av MELD-värde och CPT-klass från baselinje till vecka 12 efter behandlingen analyserades hos samtliga patienter med dekompenenserad cirros (före eller efter transplantation) som uppnådde SVR12 och för vilka data fanns tillgängliga (n = 123) för att bedöma effekten av SVR12 på leverfunktionen.

Förändring i MELD: Hos de patienter som uppnådde SVR12 med 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, fick 57 % (70/123) respektive 19 % (23/123) en förbättring eller ingen förändring av MELD-värdet från baselinje till vecka 12 efter behandlingen. Av de 32 patienter vars MELD-värde var ≥ 15 vid baslinjen hade 59 % (19/32) en MELD på < 15 12 veckor efter behandling. Observerade förbättringar i MELD orsakades i hög grad av förbättringar i totalt bilirubin.

Förändring i CPT-värde och -klass: Hos de patienter som uppnådde SVR12 med 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, fick 60 % (74/123) respektive 34 % (42/123) en förbättring eller ingen förändring av CPT-värdet från baslinjen till vecka 12 efter behandlingen. Av de 32 patienter som hade CPT C-cirros vid baselinje hade 53 % (17/32) CPT B-cirros 12 veckor efter behandling. Av de 88 patienter som hade CPT B-cirros vid baslinjen hade 25 % (22/88) CPT A-cirros efter behandling vecka 12. Observerade förbättringar i CPT-klass orsakades i hög grad av förbättringar i totalt bilirubin och albumin.

Klinisk effekt och säkerhet för genotyp 2, 3, 4, 5 och 6 (se även avsnitt 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir har utvärderats för behandling av infektion med icke-genotyp 1 i små fas 2-studier, som sammanfattas nedan.

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

Vid infektion med genotyp 2, 4, 5 och 6 bestod behandlingen av ledipasvir/sofosbuvir utan ribavirin, givet i 12 veckor (tabell 19). Vid infektion med genotyp 3 gavs ledipasvir/sofosbuvir med eller utan ribavirin, också i 12 veckor (tabell 20).

Tabell 19: Svarsfrekvenser (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor hos patienter infekterade med HCV av genotyp 2, 4, 5 och 6

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

a TE: antal tidigare behandlade patienter.

b Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

Tabell 20: Svarsfrekvenser (SVR12) hos patienter med infektion av genotyp 3 (ELECTRON-2)

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

NS: inte studerat.

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studie 0154 var en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt efter 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 18 patienter infekterade med HCV av genotyp 1 och gravt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys. Vid baslinjen hade två patienter cirros och genomsnittligt eGFR var 24,9 ml/min (intervall: 9,0–39,6). SVR12 uppnåddes hos 18/18 patienter.

Studie 4063 var en öppen klinisk studie med tre grupper där 8, 12 och 24 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir utvärderades hos totalt 95 patienter med genotyp 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) eller 6 (2 %) CHC och dialyskrävande ESRD: 45 behandlingsnaiva patienter infekterade med HCV av genotyp 1 utan cirros som fick ledipasvir/sofosbuvir i 8 veckor; 31 behandlingserfarna patienter infekterade med HCV av genotyp 1, samt behandlingsnaiva eller behandlingserfarna patienter med infektion av genotyp 2, 5 och 6 utan cirros som fick ledipasvir/sofosbuvir i 12 veckor; samt 19 patienter infekterade med HCV av genotyp 1, 2 och 4 med kompenserad cirros som fick ledipasvir/sofosbuvir i 24 veckor. Av totalt 95 patienter hade 20 % av patienterna cirros vid baslinjen, 22 % var behandlingserfarna, 21 % hade genomgått en njurtransplantation, 92 % gick på hemodialys och 8 % gick på peritonealdialys; genomsnittstiden för dialys var 11,5 år (intervall: 0,2 till 43,0 år). SVR-frekvenserna för grupperna med 8, 12 och 24 veckors behandling av ledipasvir/sofosbuvir var 93 %, (42/45), 100 % (31/31) respektive 79 % (15/19). Av de 7 patienter som inte uppnådde SVR12 fanns ingen som upplevde virologisk svikt eller återfall.

Pediatrik population

Effekten av ledipasvir/sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter från 3 års ålder utvärderades i en öppen klinisk fas 2-studie som omfattade 226 patienter, 221 patienter med CHC av genotyp 1, 2 patienter med CHC av genotyp 3 och 3 patienter med CHC av genotyp 4 (studie 1116) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Patienter i åldern 12 till < 18 år:

Ledipasvir/sofosbuvir utvärderades hos 100 patienter i åldern 12 till < 18 år med HCV-infektion av genotyp 1. Totalt 80 patienter (n=80) var behandlingsnaiva, medan 20 patienter (n=20) var behandlingserfarna. Alla patienter behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor.

Demografi och karakteristika vid baslinjen balanserades mellan behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter. Medianåldern var 15 år (intervall: 12 till 17), 63 % av patienterna var kvinnor, 91 % var vita, 7 % var svarta och 2 % var asiater, 13 % var latinamerikaner, genomsnittlig vikt var 61,3 kg (intervall: 33,0 till 126,0 kg), 55 % hade baslinjenivåer av HCV-RNA som var större än eller lika med 800 000 IE/ml, 81 % hade HCV-infektion av genotyp 1a och 1 behandlingsnaiv patient hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (84 %) hade blivit infekterade genom vertikal transmission.

Andelen som uppnådde SVR12 var totalt 98 % (98 % [78/80] hos behandlingsnaiva patienter och 100 % [20/20] hos behandlingserfarna patienter). Totalt 2 av 100 patienter (2 %), båda behandlingsnaiva, uppnådde inte SVR12 (på grund av förlust av uppföljning). Ingen patient upplevde virologisk svikt.

Patienter i åldern 6 till < 12 år:

Ledipasvir/sofosbuvir utvärderades hos 92 patienter i åldern 6 till < 12 år med HCV-infektion av genotyp 1, 3 eller 4. Totalt 72 patienter (78 %) var behandlingsnaiva och 20 patienter (22 %) var behandlingserfarna. Åttionio av patienterna (87 patienter med HCV-infektion av genotyp 1 och 2 patienter med HCV-infektion av genotyp 4) behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor, 1 behandlingserfaren patient med HCV-infektion av genotyp 1 och cirros behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 24 veckor och 2 behandlingserfarna patienter med HCV-infektion av genotyp 3 behandlades med ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin under 24 veckor. Medianåldern var 9 år (intervall: 6 till 11), 59 % av patienterna var pojkar, 79 % var vita, 8 % var svarta och 5 % var asiater, 10 % var latinamerikaner, genomsnittlig vikt var 32,8 kg (intervall: 17,5 till 76,4 kg), 59 % hade baslinjenivåer av HCV-RNA som var större än eller lika med 800 000 IE/ml, 84 % hade HCV-infektion av genotyp 1a, 2 patienter (1 behandlingsnaiv, 1 behandlingserfaren) hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (97 %) hade blivit infekterade genom vertikal transmission.

Andelen som uppnådde SVR var 99 % totalt (99 % [88/89], 100 % [1/1] och 100 % [2/2] av patienterna som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor, ledipasvir/sofosbuvir under 24 veckor respektive ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin under 24 veckor). Den behandlingsnaiva patienten med HCV-infektion av genotyp 1 och cirros som behandlades med Harvoni under 12 veckor uppnådde inte SVR12 och fick återfall.

Patienter i åldern 3 till < 6 år:

Ledipasvir/sofosbuvir utvärderades hos 34 patienter i åldern 3 till < 6 år med HCV-infektion av genotyp 1 (n = 33) eller genotyp 4 (n = 1). Alla patienter var behandlingsnaiva och behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor. Medianåldern var 5 år (intervall: 3 till 5), 71 % av patienterna var flickor, 79 % var vita, 3 % var svarta och 6 % var asiater, 18 % var latinamerikaner, genomsnittlig vikt var 19,2 kg (intervall: 10,7 till 33,6 kg), 56 % hade baslinjenivåer av HCV-RNA som var större än eller lika med 800 000 IE/ml, 82 % hade HCV-infektion av genotyp 1a; ingen patient hade känd cirros. Alla patienter (100 %) hade blivit infekterade genom vertikal transmission.

Andelen som uppnådde SVR var totalt 97 % (97 % [32/33] av patienterna med HCV-infektion av genotyp 1 och 100 % [1/1] av patienterna med HCV-infektion av genotyp 4). En patient som avbröt studiebehandlingen i förtid efter fem dagar på grund av läkemedlets onormala smak uppnådde inte SVR.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Effekt av föda

Vid administrering av en engångsdos ledipasvir/sofosbuvir med en måttligt fettrik eller fettrik måltid ökade AUC_{0-inf} för sofosbuvir ungefär 2-faldigt men C_{max} för sofosbuvir påverkades inte signifikant jämfört med fasteförhållanden. Exponeringen för GS-331007 och ledipasvir förändrades inte av någondera måltiden. Harvoni kan administreras utan hänsyn till föda.

Distribution

Ledipasvir binds till > 99,8 % till humana plasmaproteiner. Efter en engångsdos på 90 mg av [^{14}C]-ledipasvir till friska frivilliga var blod:plasma-kvoten för [^{14}C]-radioaktivitet mellan 0,51 och 0,66.

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [^{14}C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen större än 92 %, varav cirka 80 % återvanns i urin, 14 % i feces och 2,5 % i

utandningsluft. Merparten av den del av sofosbuvirdosen som återvanns i urin förelåg som GS-331007 (78 %) medan 3,5 % återvanns som sofosbuvir. Dessa data visar att renalt clearance är den huvudsakliga elimineringsvägen för GS-331007 och en stor del utsöndras aktivt. Medianvärdet för terminal halveringstid för sofosbuvir och GS-331007 efter administrering av ledipasvir/sofosbuvir var 0,5 respektive 27 timmar.

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

Ledipasvirs/sofosbuvirs potential att påverka andra läkemedel *in vitro*

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

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

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Etnicitet och kön

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

I tabell 21 ges en sammanfattning av hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen för komponenterna i Harvoni, jämfört med försökspersoner som har normal njurfunktion, se beskrivning i nedanstående text.

Tabell 21: Hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen (AUC) för sofosbuvir, GS-331007 och ledipasvir jämfört med försökspersoner som har normal njurfunktion.

	HCV-negativa patienter					Patienter infekterade med HCV	
	Lätt nedsatt njurfunkt. (eGFR $\geq$ 50 och $<$ 80 ml/min/1,73 m ²)	Måttligt nedsatt njurfunkt. (eGFR $\geq$ 30 och $<$ 50 ml/min/1,73 m ²)	Gravt nedsatt njurfunkt. (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD		Gravt nedsatt njurfunkt. (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD
				Dosering 1 tim före dialys	Dosering 1 tim efter dialys		
Sofosbuvir	1,6 x ↑	2,1 x ↑	2,7 x ↑	1,3 x ↑	1,6 x ↑	~ 2 x ↑	1,9 x ↑
GS-331007	1,6 x ↑	1,9 x ↑	5,5 x ↑	$\geq$ 10 x ↑	$\geq$ 20 x ↑	~ 6 x ↑	23 x ↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 x ↑

↔ anger ingen klinisk relevant förändring av exponeringen för ledipasvir.

Farmakokinetiken för ledipasvir studerades med en engångsdos på 90 mg av ledipasvir hos HCV-negativa vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR $<$ 30 ml/min enligt Cockcroft-Gault, median [intervall] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa vuxna patienter med lätt (eGFR $\geq$ 50 och $<$ 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR $\geq$ 30 och $<$ 50 ml/min/1,73 m²), gravt nedsatt njurfunktion (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) och patienter med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg av sofosbuvir, i förhållande till patienter med normal njurfunktion (eGFR $>$ 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 53 %. Efter en engångsdos på 400 mg av sofosbuvir avlägsnade en 4 timmars hemodialys cirka 18 % av den administrerade sofosbuvirdosen.

Hos HCV-infekterade vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir under 12 veckor (n = 18), stämde farmakokinetiken för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 överens med den som observerats hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 studerades hos HCV-infekterade vuxna patienter med dialyskrävande ESRD som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) i 8, 12 eller 24 veckor, och jämfördes med patienter utan nedsatt njurfunktion i fas 2-/3-prövningarna av ledipasvir/sofosbuvir.

Nedsatt leverfunktion

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

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade vuxna patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC₀₋₂₄ för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC₀₋₂₄ för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att cirros (vilket inkluderade dekompenenserad cirros) inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007.

Kroppsvikt

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

Pediatrik population

Exponering för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 hos pediatrika patienter från 3 års ålder var liknande dem för vuxna i fas 2/3-studier, efter administrering av ledipasvir/sofosbuvir. 90% konfidensintervall för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärden för alla PK-parametrar av intresse låg inom de förutbestämda ekvivalensgränserna på mindre än 2-faldigt (50 % till 200 %) med undantag av C_{tau} för ledipasvir hos pediatrika patienter från 12 års ålder vilket var 84 % högre (90 % KI: 168 % till 203 %) och ansågs inte kliniskt relevant.

Farmakokinetiken för ledipasvir, sofosbuvir och GS-331007 har inte fastställts för pediatrika patienter < 3 år (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ledipasvir

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

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

Ledipasvir var inte karcinogent i 26-veckorsstudien på transgena rasH2-möss eller i 2-års karcinogenicitetsstudier på råtta, vid exponeringar upp till 26 gånger högre i mus och 8 gånger högre i råtta än exponeringen hos människa.

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

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

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

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

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att ledipasvir potentiellt är mycket persistent och mycket bioackumulativ (vPvB) i miljön (se avsnitt 6.6).

Sofosbuvir

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råtta och hund orsakade höga doser av 1:1 diastereomisk blandning biverkningar i lever (hund), hjärta (råtta) och magtarmkanalen (hund). Exponering för sofosbuvir hos gnagare kunde inte påvisas, sannolikt på grund av hög esterasaktivitet. Exponering för den främsta metaboliten GS-331007 vid doser som orsakar biverkningar var dock 16 gånger (råtta) respektive 71 gånger (hund) högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir. Inga lever- eller hjärtfynd observerades i studier avseende kronisk toxicitet vid exponeringar 5 gånger (råtta) och 16 gånger (hund) högre än klinisk exponering. Inga lever- eller hjärtfynd observerades i de 2-åriga karcinogenicitetsstudierna vid exponeringar 17 gånger (mus) och 9 gånger (råtta) högre än klinisk exponering.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Granulatkärnor

Kopovidon
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Basisk butylerad metakrylsampolymer
Talk
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Harvoni 33,75 mg/150 mg och 45 mg/200 mg dragerat granulat tillhandahålls i dospåsar av polyester/aluminium/polyetylenfilm i kartonger. Varje kartong innehåller 28 dospåsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3)

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/958/004
EU/1/14/958/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 november 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 01 augusti 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE
EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter
ledipasvir/sofosbuvir

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter [endast yttre förpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod med den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Harvoni 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter
ledipasvir/sofosbuvir

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 45 mg ledipasvir och 200 mg sofosbuvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/958/003 28 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Harvoni 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter [Endast ytterkartongen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod med den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Harvoni 33,75 mg/150 mg dragerat granulat i dospåse
ledipasvir/sofosbuvir

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

Varje dospåse med dragerat granulat innehåller 33,75 mg ledipasvir och 150 mg sofosbuvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 dospåsar i en kartong.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/958/004 28 dospåsar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Harvoni 33,75 mg/150 mg dragerat granulat i dospåse [Endast ytterkartongen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod med den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**DOSPÅSE****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Harvoni 33,75 mg/150 mg dragerat granulat i dospåse
ledipasvir/sofosbuvir
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

GILEAD

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Harvoni 45 mg/200 mg dragerat granulat i dospåse
ledipasvir/sofosbuvir

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

Varje dospåse med dragerat granulat innehåller 45 mg ledipasvir och 200 mg sofosbuvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 dospåsar i en kartong.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/958/005 28 dospåsar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Harvoni 45 mg/200 mg dragerat granulat i dospåse [Endast ytterkartongen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod med den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**DOSPÅSE****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Harvoni 45 mg/200 mg dragerat granulat i dospåse
ledipasvir/sofosbuvir
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

GILEAD

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter

Harvoni 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter
ledipasvir/sofosbuvir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Harvoni är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Harvoni
3. Hur du tar Harvoni
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Harvoni ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Om Harvoni har förskrivits till ditt barn gäller all information i denna bipacksedel ditt barn (läs i sådant fall "ditt barn" istället för "du/dig").

1. Vad Harvoni är och vad det används för

Harvoni är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna ledipasvir och sofosbuvir. Harvoni ges för att behandla kronisk (långvarig) infektion med hepatit C-virus hos **vuxna** och **barn från 3 års ålder**.

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

Harvoni tas ibland med ett annat läkemedel, ribavirin.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Harvoni

Ta inte Harvoni

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

- **Om du för närvarande tar något av följande läkemedel:**
 - **rifampicin och rifabutin** (antibiotika som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
 - **johannesört** (växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet)
 - **karbamazepin, fenobarbital och fenytoin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
 - **rosuvastatin** (ett läkemedel som används för att behandla högt kolesterol).

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

Varningar och försiktighet

Din läkare vet om du har något av följande tillstånd. Dessa kommer att beaktas innan behandling med Harvoni påbörjas.

- **andra leverbesvär** utöver hepatit C, till exempel
 - **om du väntar på en levertransplantation.**
 - **om du har** eller tidigare har haft en infektion med **hepatit B-virus**, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant.
- **njurproblem eller om du får dialys**, eftersom Harvoni inte har testats fullt ut på patienter med svåra njurbesvär.
- **pågående behandling för hiv-infektion**, eftersom din läkare kan behöva övervaka dig mer noggrant.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Harvoni om:

- du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag eftersom det kan leda till att din hjärtfrekvens sjunker till en livshotande nivå. Läkaren kan komma att överväga andra behandlingar om du har tagit detta läkemedel. Om du behöver behandling med Harvoni kan det bli nödvändigt med extra hjärtövervakning.
- har diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta Harvoni. Hos vissa diabetespatienter har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel så som Harvoni har påbörjats.

Tala omedelbart om för läkaren om du för närvarande tar, eller under de senaste månaderna har tagit några läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- långsamma eller oregelbundna hjärtslag, eller problem med hjärtrytmen
- andfåddhet eller försämring av befintlig andfåddhet
- bröstsmärtor
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- att du nästan svimmar, eller svimmar

Blodprover

Läkaren kommer att undersöka ditt blod före, under och efter behandlingen med Harvoni, för att:

- Läkaren ska kunna besluta om du ska ta Harvoni och hur länge.
- Läkaren ska kunna bekräfta att behandlingen har fungerat och att du inte längre bär på hepatit C-virus.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 3 år. Användning av Harvoni hos barn under 3 år har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Harvoni

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Warfarin och andra likartade läkemedel som kallas vitamin K-antagonister används för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.

Funktionen hos din lever kan förändras med behandling av hepatit C och kan därför påverka andra läkemedel (tex läkemedel som används för att hämma ditt immunsystem, m fl). Din läkare kan behöva övervaka dessa andra läkemedel som du tar noggrant och justeringar kan behöva göras efter att behandling med Harvoni inletts.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om du ska ta något läkemedel.

Vissa läkemedel ska inte tas tillsammans med Harvoni.

- **Ta inte något annat läkemedel som innehåller sofosbuvir, en av de aktiva substanserna i Harvoni.**
- **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar något av läkemedlen nedan:
 - **amiodaron** som används för behandling av oregelbundna hjärtslag
 - **tenofoviridisoproxilfumarat**, eller något läkemedel som innehåller tenofoviridisoproxilfumarat, som används för att behandla hiv-infektion
 - **digoxin** som används för att behandla hjärtsjukdomar
 - **dabigatran** som används för att tunna ut blodet
 - **statiner** som används för att behandla högt kolesterol
 - **rifapentin** (antibiotikum som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
 - **oxkarbazepin** (ett läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
 - **tipranavir** (som används för att behandla hiv-infektion).

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

- **Rådfråga läkare eller apotekspersonal** om du tar läkemedel som används för att behandla **magsår, halsbränna eller sura uppstötningar**. Dessa är:
 - antacida (t.ex. aluminium-/magnesiumhydroxid eller kalciumkarbonat). Dessa ska tas minst 4 timmar före eller 4 timmar efter Harvoni.
 - protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol och esomeprazol). Dessa ska tas samtidigt med Harvoni. Ta inte protonpumpshämmare före Harvoni. Din läkare kan ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.
 - H₂-receptorantagonister (t.ex. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Din läkare kan ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.

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

Graviditet och preventivmedel

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

Graviditet måste undvikas om du tar Harvoni tillsammans med ribavirin. Det är mycket viktigt att du läser avsnittet "Graviditet" i bipacksedeln till ribavirin mycket noga. Ribavirin kan orsaka allvarliga

fosterskador. Därför måste särskilda försiktighetsåtgärder vidtas vid sexuellt umgänge om det finns risk för att graviditet ska inträffa.

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig trött efter att ha tagit Harvoni ska du inte ägna dig åt aktiviteter som kräver koncentration, såsom att köra bil, cykla eller använda maskiner.

Harvoni 90 mg/400 mg och 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos

- **Kontakta din läkare innan du tar denna medicin om du har fått veta att du inte tål vissa sockerarter.**

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter innehåller para-orange (E110) som kan ge allergiska reaktioner

- **Tala om för läkaren om du är allergisk mot para-orange, även kallat "E110", innan du tar detta läkemedel.**

Harvoni innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Harvoni

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

Rekommenderad dos

Harvoni ska tas enligt läkarens anvisningar. Rekommenderad dos av Harvoni **för vuxna är en 90 mg/400 mg filmdragerad tablett en gång dagligen.** Din läkare talar om för dig hur många veckor du ska ta Harvoni.

Rekommenderad dos av Harvoni för barn från 3 års ålder är baserad på vikt. Ta Harvoni enligt läkarens anvisningar.

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

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

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

Om du kräks efter att du har tagit Harvoni kan det påverka mängden Harvoni i ditt blod. Detta kanske gör att Harvoni inte fungerar lika bra.

- Om du kräks **mindre än 5 timmar efter** att du har tagit Harvoni, ta en ny dos.
- Om du kräks **mer än 5 timmar efter** att du har tagit Harvoni, behöver du inte ta någon mer dos förrän du ska ta nästa dos enligt behandlingsschemat.

Om du har tagit för stor mängd av Harvoni

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

Om du har glömt att ta Harvoni

Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du missar en dos, räkna ut hur lång tid det var sedan du tog Harvoni senast:

- **Om du märker det mindre än 18 timmar** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Harvoni, måste du ta dosen så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **Om det har gått 18 timmar eller mer** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Harvoni, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos (två doser tätt inpå varandra).

Sluta inte att ta Harvoni

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- trötthet

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- utslag

Andra biverkningar som kan förekomma under behandling med Harvoni

Frekvensen för följande biverkningar är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg (angioödem).

Andra effekter som kan ses vid behandling med sofosbuvir:

Frekvensen för följande biverkningar är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- utbredda, allvarliga hudutslag med fjällande hud som kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, blåsor i munnen, ögonen eller på könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Harvoni ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **De aktiva substanserna** är ledipasvir och sofosbuvir. Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg ledipasvir och 400 mg sofosbuvir eller 45 mg ledipasvir och 200 mg sofosbuvir.

- **Övriga innehållsämnen** är

Tablettkärna:

Kopovidon, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol, talk och, endast för 90 mg/400 mg tabletten: para-orange (E110).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Harvoni 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter är orange, diamantformade tabletter, präglade med ”GSI” på den ena sidan och med ”7985” på den andra sidan. Tabletten är cirka 19 mm lång och 10 mm bred.

Harvoni 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter är vita, kapselformade tabletter, präglade med ”GSI” på den ena sidan och med ”HRV” på den andra sidan. Tabletten är cirka 14 mm lång och 7 mm bred.

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

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter för 90 mg/400 mg och 45 mg/200 mg filmdragerade tabletter.
- ytterkartonger innehållande 3 burkar med 28 (84) filmdragerade tabletter endast för 90 mg/400 mg filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

Harvoni 33,75 mg/150 mg dragerat granulat i dospåse

Harvoni 45 mg/200 mg dragerat granulat i dospåse
ledipasvir/sofosbuvir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Harvoni är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Harvoni
3. Hur du tar Harvoni
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Harvoni ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Om Harvoni har förskrivits till ditt barn gäller all information i denna bipacksedel ditt barn (läs i sådant fall "ditt barn" istället för "du/dig").

1. Vad Harvoni är och vad det används för

Harvoni är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna ledipasvir och sofosbuvir i form av ett granulat. Harvoni ges för att behandla kronisk (långvarig) infektion med hepatit C-virus hos **vuxna** och **barn från 3 års ålder**.

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

Harvoni tas ibland med ett annat läkemedel, ribavirin.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Harvoni

Ta inte Harvoni

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

- **Om du för närvarande tar något av följande läkemedel:**
 - **rifampicin och rifabutin** (antibiotika som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
 - **johannesört** (växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet)
 - **karbamazepin, fenobarbital och fenytoin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
 - **rosuvastatin** (ett läkemedel som används för att behandla högt kolesterol).

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

Varningar och försiktighet

Din läkare vet om du har något av följande tillstånd. Dessa kommer att beaktas innan behandling med Harvoni påbörjas.

- **andra leverbesvär** utöver hepatit C, till exempel
 - **om du väntar på en levertransplantation.**
 - **om du har eller tidigare har haft en infektion med hepatit B-virus**, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant.
- **njurproblem eller om du får dialys**, eftersom Harvoni inte har testats fullt ut på patienter med svåra njurbesvär.
- **pågående behandling för hiv-infektion**, eftersom din läkare kan behöva övervaka dig mer noggrant.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Harvoni om:

- du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag eftersom det kan leda till att din hjärtfrekvens sjunker till en livshotande nivå. Läkaren kan komma att överväga andra behandlingar om du har tagit detta läkemedel. Om du behöver behandling med Harvoni kan det bli nödvändigt med extra hjärtövervakning.
- har diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta Harvoni. Hos vissa diabetespatienter har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel så som Harvoni har påbörjats.

Tala omedelbart om för läkaren om du för närvarande tar, eller under de senaste månaderna har tagit några läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- långsamma eller oregelbundna hjärtslag, eller problem med hjärtrytmen
- andfåddhet eller försämring av befintlig andfåddhet
- bröstsmärtor
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- att du nästan svimmar, eller svimmar

Blodprover

Läkaren kommer att undersöka ditt blod före, under och efter behandlingen med Harvoni, för att:

- Läkaren ska kunna besluta om du ska ta Harvoni och hur länge.
- Läkaren ska kunna bekräfta att behandlingen har fungerat och att du inte längre bär på hepatit C-virus.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 3 år. Användning av Harvoni hos barn under 3 år har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Harvoni

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Warfarin och andra likartade läkemedel som kallas vitamin K-antagonister används för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.

Funktionen hos din lever kan förändras med behandling av hepatit C och kan därför påverka andra läkemedel (tex läkemedel som används för att hämma ditt immunsystem, m fl). Din läkare kan behöva övervaka dessa andra läkemedel som du tar noggrant och justeringar kan behöva göras efter att behandling med Harvoni inletts.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om du ska ta något läkemedel.

Vissa läkemedel ska inte tas tillsammans med Harvoni.

- **Ta inte något annat läkemedel som innehåller sofosbuvir, en av de aktiva substanserna i Harvoni.**
- **Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av läkemedlen nedan:**
 - **amiodaron** som används för behandling av oregelbundna hjärtslag
 - **tenofoviridisoproxilfumarat**, eller något läkemedel som innehåller tenofoviridisoproxilfumarat, som används för att behandla hiv-infektion
 - **digoxin** som används för att behandla hjärtsjukdomar
 - **dabigatran** som används för att tunna ut blodet
 - **statiner** som används för att behandla högt kolesterol
 - **rifapentin** (antibiotikum som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
 - **oxkarbazepin** (ett läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
 - **tipranavir** (som används för att behandla hiv-infektion).

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

- **Rådfråga läkare eller apotekspersonal** om du tar läkemedel som används för att behandla **magsår, halsbränna eller sura uppstötningar**. Dessa är:
 - antacida (t.ex. aluminium-/magnesiumhydroxid eller kalciumkarbonat). Dessa ska tas minst 4 timmar före eller 4 timmar efter Harvoni.
 - protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol och esomeprazol). Dessa ska tas samtidigt med Harvoni. Ta inte protonpumpshämmare före Harvoni. Din läkare kan ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.
 - H₂-receptorantagonister (t.ex. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Din läkare kan ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.

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

Graviditet och preventivmedel

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

Graviditet måste undvikas om du tar Harvoni tillsammans med ribavirin. Det är mycket viktigt att du läser avsnittet "Graviditet" i bipacksedeln till ribavirin mycket noga. Ribavirin kan orsaka allvarliga

fosterskador. Därför måste särskilda försiktighetsåtgärder vidtas vid sexuellt umgänge om det finns risk för att graviditet ska inträffa.

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig trött efter att ha tagit Harvoni ska du inte ägna dig åt aktiviteter som kräver koncentration, såsom att köra bil, cykla eller använda maskiner.

Harvoni granulat innehåller laktos

- **Kontakta din läkare innan du tar denna medicin om du har fått veta att du inte tål vissa sockerarter.**

Harvoni granulat innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Harvoni

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

Rekommenderad dos

Harvoni ska tas enligt läkarens anvisningar. Din läkare talar om för dig hur länge du ska ta Harvoni och hur många dospåsar du ska ta.

Rekommenderad dos av Harvoni är **hela innehållet i dospåsen/dospåsarna en gång dagligen** med eller utan föda.

Intag av Harvoni granulat med föda för att underlätta nedsväljning:

1. Håll dospåsen med den streckade linjen uppåt.
2. Skaka dospåsen varsamt för att samla innehållet på botten.
3. Riv eller klipp längs den streckade linjen för att öppna dospåsen.
4. Håll försiktigt allt innehåll i dospåsen på en eller flera skedar med föda som inte är sur, t.ex. chokladsås, potatismos eller glass, vid eller under rumstemperatur.
5. Kontrollera att det inte finns något granulat kvar i dospåsen.
6. Ta allt granulat inom 30 minuter efter att det varsamt har blandats med föda.
7. Svälj ned blandningen av föda och granulat utan att tugga för att undvika den bittra smaken. Försäkra dig om att all föda sväljs ned.

Intag av Harvoni utan föda eller vatten eller med vatten för att underlätta nedsväljning:

1. Håll dospåsen med den streckade linjen uppåt.
2. Skaka dospåsen varsamt för att samla innehållet på botten.
3. Riv eller klipp längs den streckade linjen för att öppna dospåsen.
4. Granulatet kan tas direkt i munnen och sväljas ned utan att tugga för att undvika den bittra smaken eller med vätska som inte är sur, t.ex. vatten. Använd **inte** fruktjuicer, t.ex. äppel-, tranbärs-, grapefrukt-, apelsin- eller ananasjuice, eftersom de är sura och inte ska användas.
5. Kontrollera att det inte finns något granulat kvar i dospåsen.
6. Svälj allt granulat.

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

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

Om du kräks efter att du har tagit Harvoni kan det påverka mängden Harvoni i ditt blod. Detta kanske gör att Harvoni inte fungerar lika bra.

- Om du kräks **mindre än 5 timmar efter** att du har tagit Harvoni, ta en ny dos.
- Om du kräks **mer än 5 timmar efter** att du har tagit Harvoni, behöver du inte ta någon mer dos förrän du ska ta nästa dos enligt behandlingsschemat.

Om du har tagit för stor mängd av Harvoni

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

Om du har glömt att ta Harvoni

Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du missar en dos, räkna ut hur lång tid det var sedan du tog Harvoni senast:

- **Om du märker det mindre än 18 timmar** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Harvoni, måste du ta dosen så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **Om det har gått 18 timmar eller mer** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Harvoni, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos (två doser tätt inpå varandra).

Sluta inte att ta Harvoni

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- trötthet

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- utslag

Andra biverkningar som kan förekomma under behandling med Harvoni

Frekvensen för följande biverkningar är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg (angioödem).

Andra effekter som kan ses vid behandling med sofosbuvir:

Frekvensen för följande biverkningar är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- utbredda, allvarliga hudutslag med fjällande hud som kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, blåsor i munnen, ögonen eller på könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Harvoni ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är ledipasvir och sofosbuvir.

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg dragerat granulat i dospåse** innehåller 33,75 mg ledipasvir och 150 mg sofosbuvir.
- **Harvoni 45 mg/200 mg dragerat granulat i dospåse** innehåller 45 mg ledipasvir och 200 mg sofosbuvir.
- **Övriga innehållsämnen** är kopovidon, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, hypromellos, talk, titandioxid, makrogol, gul järnoxid, röd järnoxid, amino-metakrylat-sampolymer.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Granulatet är orange och ligger i en dospåse.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- ytterkartong innehållande 28 dospåsar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Denna bipacksedel ändrades senast

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