

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Harvoni 90 mg/400 mg tabletter, filmdrasjerte
Harvoni 45 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Harvoni 90 mg/400 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 157 mg laktose (som monohydrat) og 47 mikrogram paraoransje.

Harvoni 45 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 78 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Harvoni 90 mg/400 mg tabletter, filmdrasjerte

Oransje, diamantformede, filmdrasjerte tabletter som måler ca. 19 mm x 10 mm, med "GSI" gravert på den ene siden og "7985" på den andre siden.

Harvoni 45 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter som måler ca. 14 mm x 7 mm, med "GSI" gravert på den ene siden og "HRV" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Harvoni er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Den anbefalte dosen av Harvoni hos voksne er 90 mg/400 mg én gang daglig med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Den anbefalte dosen av Harvoni hos barn i alderen 3 år og eldre beregnes ut fra vekt (som beskrevet i tabell 2) og kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Til behandling av kronisk HCV-infeksjon hos barn i alderen 3 år og eldre som har vanskeligheter med å svelge filmdrasjerte tabletter er Harvoni tilgjengelig som oralt granulater. Se preparatomtalen til barn og eldre Harvoni 33,75 mg/150 mg eller 45 mg/200 mg.

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

Pasientpopulasjon (inkluderer pasienter koinfisert med humant immunsviktvirus (hiv))	Behandling og varighet
<i>Voksne pasienter og barn i alderen 3 år og eldre^a med CHC-genotype 1, 4, 5 eller 6</i>	
Pasienter uten cirrhose	Harvoni i 12 uker. - Harvoni i 8 uker kan vurderes hos tidligere ubehandlede genotype 1-infiserte pasienter (se pkt. 5.1, ION-3-studien).
Pasienter med kompensert cirrhose	Harvoni + ribavirin ^{b,c} i 12 uker eller Harvoni (uten ribavirin) i 24 uker. - Harvoni (uten ribavirin) i 12 uker kan vurderes for pasienter som anses å ha lav risiko for klinisk sykdomsprogresjon og som har alternativer for påfølgende rebehandling (se pkt. 4.4).
Pasienter som har hatt levertransplantasjon, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Harvoni + ribavirin ^{b,c} i 12 uker (se pkt. 5.1). - Harvoni (uten ribavirin) i 12 uker (hos pasienter uten cirrhose) eller 24 uker (hos pasienter med cirrhose) kan vurderes for pasienter som er uegnet for, eller intolerante overfor, ribavirin.
Pasienter med dekompensert cirrhose uavhengig av transplantasjonsstatus	Harvoni + ribavirin ^d i 12 uker (se pkt. 5.1). - Harvoni (uten ribavirin) i 24 uker kan vurderes hos pasienter som er uegnet for, eller intolerante overfor, ribavirin.
<i>Voksne pasienter og barn i alderen 3 år og eldre^a med CHC-genotype 3</i>	
Pasienter med kompensert cirrhose og/eller tidligere mislykket behandling	Harvoni + ribavirin ^b i 24 uker (se pkt. 4.4 og 5.1).

a Se tabell 2 for vektbaserte doseringsanbefalinger for Harvoni for barn i alderen 3 år og eldre.

b Voksne: vektbasert ribavirin (< 75 kg = 1000 mg og ≥ 75 kg = 1200 mg), administrer oralt i to doser, sammen med mat.

c Barn: for ribavirindoseringsanbefalinger se tabell 4 nedenfor.

d For dosering av ribavirin hos voksne pasienter med dekompensert cirrhose, se tabell 3 under.

Tabell 2: Dosering for barn i alderen 3 år og eldre som bruker Harvoni tabletter*

Kroppsvekt (kg)	Dosering av Harvoni tabletter	Ledipasvir/sofosbuvir daglig dose
≥ 35	én 90 mg/400 mg-tablett én gang daglig eller to 45 mg/200 mg-tabletter én gang daglig	90 mg/400 mg/dag
17 til < 35	én 45 mg/200 mg-tablett én gang daglig	45 mg/200 mg/dag

* Harvoni er også tilgjengelig som granulater til bruk hos barn med CHC i alderen 3 år og eldre (se pkt. 5.1). Det anbefales ikke at pasienter som veier < 17 kg tar tabletter. Se preparatomtalen til Harvoni 33,75 mg/150 mg eller 45 mg/200 mg.

Tabell 3: Retningslinjer for dosering av ribavirin administrert sammen med Harvoni til voksne pasienter med dekompensert cirrhose

Pasient	Ribavirindose*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasse B-cirrhose før transplantasjon	1000 mg daglig for pasienter < 75 kg og 1200 mg for de som veier ≥ 75 kg
CPT klasse C-cirrhose før transplantasjon	Startdose på 600 mg, som kan opptitreres til maksimalt 1000/1200 mg (1000 mg for pasienter som veier < 75 kg og 1200 mg for pasienter som veier ≥ 75 kg) hvis den tolereres godt.
CPT klasse B- eller C-cirrhose etter transplantasjon	Hvis startdosen ikke tolereres godt, bør dosen reduseres som klinisk indisert basert på hemoglobinnivåene

* Hvis en mer normalisert dose med ribavirin (etter vekt og nyrefunksjon) ikke kan nås på grunn av tolerabilitet, bør 24 uker med Harvoni + ribavirin vurderes for å minimalisere faren for tilbakefall.

Når voksne bruker ribavirin sammen med Harvoni, se også preparatomtale for ribavirin.

Hos barn i alderen 3 år og eldre anbefales følgende ribavirindosering der ribavirin fordeles på to daglige doser og gis med mat:

Tabell 4: Retningslinjer for dosering av ribavirin administrert sammen med Harvoni til barn i alderen 3 år og eldre

Kroppsvekt kg	Ribavirindose*
< 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 daglige doseringen av ribavirin er vektbasert og administreres oralt i to delte doser med mat.

Endring av ribavirindose hos voksne som tar 1000–1200 mg daglig

Hvis Harvoni brukes i kombinasjon med ribavirin og en pasient får en alvorlig bivirkning som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres eller seponeres til bivirkningen dempes eller avtar i alvorlighetsgrad. I tabell 5 er det oppgitt retningslinjer for doseendringer og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon og hjertetilstand.

Tabell 5: Retningslinjer for endring av ribavirindose ved samtidig administrering med Harvoni hos voksne

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

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

Pediatrisk populasjon i alderen < 3 år

Sikkerhet og effekt av Harvoni hos barn i alderen < 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Glemt dose

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

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Harvoni er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m²) og terminal nyresykdom (ESRD) som trengte dialyse. Harvoni kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering med rosuvastatin (se pkt. 4.5).

Bruk sammen med sterke P-gp-induktorer

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Genotype-spesifikk aktivitet

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

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

bør bruk av Harvoni (alltid i kombinasjon med ribavirin) bare vurderes for pasienter som anses å ha høy risiko for klinisk sykdomsprogresjon og som ikke har alternative behandlingstilbud.

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

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert livstruende tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron. Bradykardi har som regel oppstått innen timer eller dager, men det er observert tilfeller etter lengre tid, opp til to uker etter oppstart av HCV-behandling.

Amiodaron bør kun brukes hos pasienter som behandles med Harvoni når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig, anbefales det å la pasienten gjennomgå hjerteovervåking i kliniske omgivelser i de første 48 timene av samtidig administrasjon. Deretter bør hjertefrekvensen monitoreres daglig poliklinisk eller på egenhånd i minst de første to ukene av behandlingen.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Harvoni, gjennomgå hjerteovervåking som beskrevet ovenfor.

Alle pasienter som bruker, eller nylig har brukt, amiodaron bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C. Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler.

Koinfeksjon med HCV/HBV (hepatitt B-virus)

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m²) og ESRD som trenger hemodialyse. Harvoni kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Når Harvoni brukes i kombinasjon med ribavirin, se også preparatomtalen til ribavirin for pasienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/minutt (se pkt. 5.2).

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

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

Bruk sammen med moderate P-gp-induktorer

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

Bruk sammen med visse hiv-antiretrovirale regimer

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

Bruk sammen med HMG-CoA-reduktasehemmere

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

Pediatrisk populasjon

Bruk av Harvoni anbefales ikke hos barn i alderen < 3 år fordi sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

Hjelpestoffer

Harvoni inneholder azofargestoffet paraoransje (E110) som kan gi allergiske reaksjoner. Det inneholder også laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Potensial for at Harvoni påvirker andre legemidler

Ledipasvir er en *in vitro*-hemmer av legemiddeltransportøren P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP) og kan føre til økt intestinal absorpsjon av samtidig administrerte substrater for disse transportørene.

Potensial for at andre legemidler påvirker Harvoni

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

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

Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

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

Følger av behandling med direktevirkende antivirale midler på legemidler som metaboliseres av leveren

Farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres av leveren (f.eks. immunsuppressive legemidler slik som kalsineurinhemmere) kan påvirkes av endringer i leverfunksjonen under behandling med direktevirkende antivirale midler i forbindelse med behandling av HCV-virus.

Interaksjoner mellom Harvoni og andre legemidler

Tabell 6 gir en liste over etablerte eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner (hvor 90 % konfidensintervall [KI] av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold [GLSM, geometric least-squares mean] var innenfor “↔”, over “↑” eller under “↓” det forhåndsbestemte ekvivalensområdet). Legemiddelinteraksjonene som beskrives, er basert på studier utført med enten ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir og sofosbuvir som enkeltstoffer, eller er forutsagte legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen er ikke altomfattende.

Tabell 6: Interaksjoner mellom Harvoni og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
SYREREDUSERENDE MIDLER		
		Ledipasvirs vannløselighet reduseres etterhvert som pH øker. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir.
<i>Antacida</i>		
f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroksid; kalsiumkarbonat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Økt gastrisk pH)	Det anbefales å skille administrering av syrenøytraliserende midler og Harvoni med 4 timer.
<i>H₂-reseptorantagonister</i>		
Famotidin (40 mg enkeltdose)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) ^e / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^{c, d} Famotidin dosert samtidig 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) (Økt gastrisk pH)	H ₂ -reseptorantagonister kan administreres samtidig med eller forskjøvet fra Harvoni ved en dose som ikke overskrider doser som kan sammenlignes med famotidin 40 mg to ganger daglig.
Famotidin (40 mg enkeltdose)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) ^e / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^{c, d} Famotidin dosert 12 timer før Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Økt gastrisk pH)	
<i>Protonpumpehemmere</i>		
Omeprazol (20 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) ^e / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^c Omeprazol dosert samtidig 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) (Økt gastrisk pH)	Protonpumpehemmerdoser som kan sammenlignes med omeprazol 20 mg kan administreres samtidig med Harvoni. Protonpumpehemmere skal ikke tas før Harvoni.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekt på konsentrasjon av amiodaron, sofosbuvir og ledipasvir er ikke kjent.	Samtidig administrasjon av amiodaron og regimer med sofosbuvir kan forårsake alvorlig symptomatisk bradykardi. Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Harvoni (se pkt. 4.4 og 4.8).
Digoksin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hemming av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni og digoksin kan øke konsentrasjonen av digoksin. Det må utvises forsiktighet, og overvåking av terapeutisk konsentrasjon anbefales ved samtidig administrering med Harvoni.
ANTIKOAGULANTER		
Dabigatraneteksilat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hemming av P-gp)	Klinisk overvåking for å se etter tegn på blødning og anemi, anbefales når dabigatraneteksilat administreres samtidig med Harvoni. En koagulasjonstest bidrar til å identifisere pasienter med økt blødningsrisiko på grunn av økt eksponering av dabigatran.
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.	Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Harvoni.
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med fenobarbital og fenytoin (se pkt. 4.3).
Karbamazepin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observert:</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) (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med karbamazepin (se pkt. 4.3).

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Okskarbazepin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni og okskarbazepin forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir og sofosbuvir som fører til redusert terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) ^d	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observert:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med rifampicin (se pkt. 4.3).
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^d	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observert:</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) (Induksjon av P-gp)	
Rifabutin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observert:</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) (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med rifabutin (se pkt. 4.3).

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Rifapentin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni med rifapentin forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir og sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Harvoni. Slik samtidig administrering anbefales ikke.
SEDATIVER/HYPNOTIKA		
Midazolam (2,5 mg enkeltdose)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) Ledipasvir (90 mg én gang daglig)	<i>Observert:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Hemming av CYP3A) Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (Induksjon av CYP3A) <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Ingen dosejustering av Harvoni eller midazolam er nødvendig.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproksilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^e / sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^{e, 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 dosejustering av Harvoni eller efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproksilfumarat er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovirdisoproksilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg/ én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^c / sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^{c, d}	<p>Emtricitabin</p> <p>↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)</p> <p>↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin</p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)</p> <p>↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39)</p> <p>↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)</p> <p>↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11)</p> <p>↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)</p> <p>↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovirdisoproksilfumarat er nødvendig.
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^c / sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^{c, d}	<p>Abakavir</p> <p>↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97)</p> <p>↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin</p> <p>↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)</p> <p>↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19)</p> <p>↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)</p> <p>↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35)</p> <p>↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p>↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller abakavir/ lamivudin er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: HIV-PROTEASEHEMMERE		
Atazanavir forsterket med ritonavir (300 mg/ 100 mg/ én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^{c/} sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Ingen dosejustering av Harvoni eller atazanavir (forsterket med ritonavir) er nødvendig.</p> <p>For kombinasjonen av tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, se nedenfor.</p>
<p>Atazanavir forsterket med ritonavir (300 mg/ 100 mg én gang daglig) + emtricitabin/ tenofoviridisoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig)^{c/} sofosbuvir (400 mg én gang daglig)^{c, d}</p> <p>Dosert samtidig^f</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Når det ble gitt med tenofoviridisoproksilfumarat brukt samtidig med atazanavir/ritonavir, økte Harvoni konsentrasjonen av tenofovir.</p> <p>Sikkerheten av tenofoviridisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p> <p>Atazanavir-konsentrasjoner øker også, med risiko for økning i bilirubinnivåer/ikterus. Denne risikoen er enda høyere hvis ribavirin brukes som en del av HCV-behandlingen.</p>

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Darunavir forsterket med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^d	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Ingen dosejustering av Harvoni eller darunavir (forsterket med ritonavir) er nødvendig.</p> <p>For kombinasjonen av tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, se nedenfor.</p>
Darunavir forsterket med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang daglig)/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig)	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunavir forsterket med ritonavir (800 mg/ 100 mg én gang daglig) + emtricitabin/ tenofoviridisoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig)^{c/} sofosbuvir (400 mg én gang daglig)^{c, d}</p> <p>Dosert samtidig^f</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Når det ble gitt med darunavir/ritonavir brukt samtidig med tenofoviridisoproksilfumarat, økte Harvoni konsentrasjonen av tenofovir.</p> <p>Sikkerheten av tenofoviridisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Lopinavir forsterket med ritonavir + emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>Forventet:</i></p> <p>↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Når det blir gitt med lopinavir/ritonavir brukt samtidig med tenofovirdisoproksilfumarat, er det forventet at Harvoni øker konsentrasjonen av tenofovir.</p> <p>Sikkerheten av tenofovirdisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>
Tipranavir forsterket med ritonavir	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>Forventet:</i></p> <p>↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induksjon av P-gp)</p>	Samtidig administrering av Harvoni med tipranavir (forsterket med ritonavir) forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Harvoni. Samtidig administrering anbefales ikke.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: INTEGRASEHEMMERE		
Raltegravir (400 mg to ganger daglig)/ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^d	<p>Raltegravir</p> <p>↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller raltegravir er nødvendig.
Raltegravir (400 mg to ganger daglig)/sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^d	<p>Raltegravir</p> <p>↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovirdisoproksilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig)/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^c	<p>Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Observert:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Når det blir gitt med elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovirdisoproksilfumarat, er det forventet at Harvoni øker konsentrasjonen av tenofovir.</p> <p>Sikkerheten av tenofovirdisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.
URTE-KOSTTILSKUDD		
Johannesurt	<p>Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induksjon av P-gp)</p>	Harvoni er kontraindisert sammen med johannesurt (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Hemming av legemiddeltransportørene OATP og BCRP)	Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin kan øke konsentrasjonen av rosuvastatin betydelig (flere gangers økning i AUC), noe som er forbundet med en økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Samtidig administrering av Harvoni med pravastatin kan øke konsentrasjonen av pravastatin betydelig, noe som er forbundet med en økt risiko for myopati. Klinisk og biokjemisk kontroll anbefales hos disse pasientene og en dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Andre statiner	<i>Forventet:</i> ↑ Statiner	Det kan ikke utelukkes interaksjoner med andre HMG-CoA-reduktasehemmere. Ved samtidig administrering med Harvoni skal en redusert dose av statiner vurderes, og det skal iverksettes tett overvåking av statin-bivirkninger (se pkt. 4.4).
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosejustering av Harvoni eller metadon er nødvendig.
Metadon (Metadon vedlikeholdsterapi [30 til 130 mg/daglig])/sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^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	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Ingen dosejustering av Harvoni eller ciklosporin er nødvendig ved oppstart av samtidig administrering. I etterkant kan nøye overvåkning og potensielt dosejustering av ciklosporin være påkrevet.
Ciklosporin (600 mg enkeltdose)/sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^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	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosejustering av Harvoni eller takrolimus er nødvendig ved oppstart av samtidig administrering. I etterkant kan nøye overvåkning og potensielt dosejustering av takrolimus være påkrevet.
Takrolimus (5 mg enkeltdose)/sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^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)	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
ORALE PREVENSJONSMIDLER		
Norgestimát/ etinyløstradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyløstradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^d	<p>Norelgestromin ↔ C_{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91; 1,31)</p> <p>Norgestrel ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81; 1,23)</p> <p>Etinyløstradiol ↑ C_{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)</p>	Ingen dosejustering av orale prevensjonsmidler er nødvendig.
Norgestimát/ etinyløstradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyløstradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^d	<p>Norelgestromin ↔ C_{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89; 1,28)</p> <p>Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00; 1,51)</p> <p>Etinyløstradiol ↔ C_{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)</p>	

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Det er ikke observert noen signifikante effekter på føtal utvikling med ledipasvir eller sofosbuvir hos rotter

og kaniner. Det har imidlertid ikke vært mulig å estimere fullt ut eksponeringsmarginene som ble oppnådd for sofosbuvir i rotte i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen (se pkt. 5.3).

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

Amming

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

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

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

Fertilitet

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen hos voksne

Sikkerhetsvurderingen av Harvoni er hovedsakelig basert på samlede kliniske fase 3-studier uten kontrollgruppe hos 1952 pasienter som fikk Harvoni i 8, 12 eller 24 uker (inkludert 872 pasienter som fikk Harvoni samtidig med ribavirin).

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

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

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert for Harvoni (tabell 7). Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 7: Bivirkninger identifisert for Harvoni

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

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

Sikkerhetsprofilen til ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin i 12 eller 24 uker hos voksne med dekompensert leversykdom og/eller de som har hatt levertransplantasjon, ble evaluert i to åpne studier (SOLAR-1 og SOLAR-2). Ingen nye bivirkninger ble påvist blant pasienter med dekompensert cirrhose og/eller de som har hatt levertransplantasjon, og som fikk ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin. Selv om bivirkninger, inkludert alvorlige bivirkninger, forekom hyppigere i denne studien sammenlignet med studier som ekskluderte dekompenserte pasienter og/eller pasienter som har hatt levertransplantasjon, var de bivirkningene som ble observert, de forventede kliniske følgesykdommene av fremskreden leversykdom og/eller transplantasjon eller i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til ribavirin (se pkt. 5.1 for detaljer om denne studien).

Nedgang i hemoglobin til < 10 g/dl og < 8,5 g/dl under behandlingen forekom hos henholdsvis 39 % og 13 % av pasientene behandlet med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin. Ribavirin ble seponert hos 15 % av pasientene.

De immunsuppressive legemidlene ble modifisert hos 7 % av levertransplantatmottakerne.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en åpen studie (studie 0154) ble ledipasvir/sofosbuvir administrert i 12 uker til 18 pasienter med CHC-genotype 1 og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I dette begrensede kliniske datasettet var forekomsten av bivirkninger ikke klart høyere enn det som forventes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Sikkerheten til Harvoni har blitt evaluert i en 12 ukers ikke-kontrollert studie av 95 pasienter med ESRD som trengte dialyse (studie 4063). I denne sammenhengen økte eksponering for sofosbuvir-metabolitt GS-331007 20 ganger, som overskrider nivåer hvor bivirkninger er observert i prekliniske studier. I dette begrensede kliniske datasettet var forekomsten av bivirkninger og dødsfall ikke klart høyere enn det som forventes hos ESRD-pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Harvoni hos barn i alderen 3 år og eldre er basert på data fra en åpen klinisk fase 2-studie (studie 1116) som inkluderte 226 pasienter som ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 eller 24 uker eller ledipasvir/sofosbuvir pluss ribavirin i 24 uker. Bivirkningene som ble observert, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av ledipasvir/sofosbuvir hos voksne (se tabell 7).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertearytmier

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Harvoni sammen med amiodaron og/eller andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hudsykdommer

Frekvens ikke kjent: Stevens-Johnson syndrom

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AP51

Virkningsmekanisme

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

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

Antiviral aktivitet

EC₅₀-verdier for ledipasvir og sofosbuvir mot fullengde eller kimeriske replika som kodet for NS5A- og NS5B-sekvenser fra kliniske isolater, er oppgitt i tabell 8. Forekomsten av 40 % humant serum hadde ingen effekt på anti-HCV-aktiviteten til sofosbuvir, men reduserte anti-HCV-aktiviteten til ledipasvir 12 ganger mot genotype 1a HCV-replika.

Tabell 8: Aktivitet til ledipasvir og sofosbuvir mot kimeriske replika

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

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

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

Resistens

I cellekultur

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

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

I kliniske studier – voksne genotype 1

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

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

reduisert følsomhet for ledipasvir. Stedsrettet mutagenese av Y93H-substitusjon i både genotype 1a og 1b samt Q30R- og L31M-substitusjonen i genotype 1a ga høye nivåer av redusert følsomhet for ledipasvir (endring i EC₅₀ i området fra 544 ganger til 1677 ganger).

Blant pasienter som hadde hatt transplantasjon med kompensert leversykdom eller pasienter med dekompensert leversykdom enten før eller etter transplantasjon (SOLAR-1- og SOLAR-2-studiene), var tilbakefall forbundet med påvisning av én eller flere av følgende NS5A RAV-er: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D og Y93H/C hos 12/14 pasienter med genotype 1a, og L31M, Y93H/N hos 6/6 pasienter med genotype 1b.

Det ble påvist en NS5B E237G-substitusjon hos 3 pasienter (1 genotype 1b og 2 genotype 1a) i fase 3-studiene (ION-3, ION-1 og ION-2) og 3 pasienter med genotype 1a-infeksjon i SOLAR-1- og SOLAR-2-studiene på tidspunktet for tilbakefall. E237G-substitusjonen viste en 1,3-gangers reduksjon i følsomhet overfor sofosbuvir i genotype 1a replikontesten. Den kliniske betydningen av denne substitusjonen er på det nåværende tidspunkt ukjent.

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

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

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

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

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

Ved genotype 4-, 5- og 6-infeksjon har kun et lite antall pasienter blitt evaluert (totalt 5 pasienter med svikt). NS5A-substitusjonen Y93C dukket opp i HCV hos 1 pasient (genotype 4), mens NS5A RAV-er som var tilstede ved baseline, ble observert ved tidspunkt for svikt hos alle pasienter. I SOLAR-2-studien utviklet en pasient med genotype 4d NS5B E237G-substitusjon på tidspunktet for tilbakefall. Den kliniske betydningen av denne substitusjonen er på det nåværende tidspunkt ukjent.

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

Effekt av baseline HCV-resistensassosierte varianter på behandlingsresultat

Voksne genotype 1

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

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

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

Blant pasienter som hadde hatt transplantasjon med kompensert leversykdom (SOLAR-1- og SOLAR-2-studiene), hadde ingen av pasientene med baseline NS5A RAV-er (n = 23) hatt tilbakefall etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Blant pasienter med dekompensert leversykdom (før og etter transplantasjon), hadde 4/16 (25 %) av pasientene med NS5A RAV-er som gir > 100 -gangers resistens hatt tilbakefall etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med 7/120 (6 %) hos pasienter uten baseline NS5A RAV-er eller RAV-er som gir ≤ 100 gangers endring.

Gruppen med NS5A RAV-er som ga > 100 gangers endring, og som ble observert hos pasienter, var følgende substitusjoner hos genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) eller hos genotype 1b (Y93H). Forekomsten av slike baseline NS5A RAV-er sett ved dypsekvensering, varierte fra svært lav (grenseverdi for analyse = 1 %) til høy (hoveddelen av plasmapopulasjonen).

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

Voksne genotype 2, 3, 4, 5 og 6

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

Barn

Forekomsten av NS5A og/eller NS5B før behandling hadde ingen innvirkning på behandlingsresultatet siden alle pasientene med RAV-er før behandling oppnådde SVR12 og SVR24. En 8 år gammel pasient infisert med HVC-genotype 1a som ikke oppnådde SVR12, hadde ingen SD5A- eller NS5B-nukleosidhemmer-RAV-er ved baseline og hadde begynnende NS5A RAV Y93H ved tilbakefall.

Kryssresistens

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] ble evaluert i tre åpne fase 3-studier med data tilgjengelig fra totalt 1950 pasienter med CHC-genotype 1. De tre fase 3-studiene inkluderte én studie utført hos behandlingsnaive pasienter uten cirrhose (ION-3), én studie utført hos behandlingsnaive

pasienter med og uten cirrhose (ION-1) og én studie utført med pasienter med og uten cirrhose med tidligere behandlingssvikt med et interferonbasert regime, inkludert regimer som inneholder en HCV-proteasehemmer (ION-2). Pasienter i disse studiene hadde kompensert leversykdom. Alle de tre fase 3-studiene evaluerte effekten av ledipasvir/sofosbuvir med eller uten ribavirin.

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

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

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

Tabell 9: Demografi og baselinekarakteristikk i studien ION-3

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

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

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

Tabell 10: Responstrater i studien ION-3

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

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

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

Behandlingen på 8 uker med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin var ikke dårligere enn behandlingen på 8 uker med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin (behandlingsforskjell 0,9 %; 95 % konfidensintervall: -3,9 % til 5,7 %) og behandlingen på 12 uker med ledipasvir/sofosbuvir (behandlingsforskjell -2,3 %, 97,5 % konfidensintervall: -7,2 % til 3,6 %). Blant pasienter med en

baseline HCV RNA < 6 millioner IE/ml, var SVR 97 % (119/123) etter 8 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir og 96 % (126/131) etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

Tabell 11: Tilbakefallsrater i forhold til baselinekarakteristikker ION-3-studien, virologisk svikt-populasjon*

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

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

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

Behandlingsnaive voksne med eller uten cirrhose – ION-1 (studie 0102) – Genotype 1

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

Tabell 12: Demografi og baselinekarakteristikker i studien ION-1

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

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

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

Tabell 13: Responsrater i studien ION-1

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

- a En pasient ble ekskludert fra LDV/SOF 12-ukers behandlingsgrenen og én pasient ble ekskludert fra LDV/SOF+RBV 24-ukers behandlingsgrenen, ettersom begge pasientene var infisert med genotype 4 CHC.
- b Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.
- c Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR og som ikke tilfredstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).
- d Pasienter med manglende cirrhose-status ble ekskludert fra denne undergruppeanalysen.

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

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

Tabell 14: Demografi og baselinekarakteristikker i studien ION-2

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

Pasientfordeling	LDV/SOF 12 uker (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 uker (n = 111)	LDV/SOF 24 uker (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 uker (n = 111)	TOTALT (n = 440)
<i>FibroTest-bestemt metavir-skår^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)
Kunne ikke tolkes	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

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

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

Tabell 15: Responrater i studien ION-2

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

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

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

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

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

Tabell 16 fremstiller tilbakefallsrater med 12-ukersregimene (med eller uten ribavirin) for utvalgte undergrupper (se også tidligere avsnitt "Effekt av baseline HCV-resistensassosierte varianter på behandlingsresultat"). Hos ikke-cirrhosiske pasienter forekom tilbakefall kun ved tilstedeværelse av baseline NS5A RAV-er og under behandling med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin. Hos cirrhosiske pasienter forekom det tilbakefall med begge regimene og ved fravær og tilstedeværelse av baseline NS5A RAV-er.

Tabell 16: Tilbakefallsrater for utvalgte undergrupper i studien ION-2

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

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

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

c Analysen (med dypsekvensering) inkluderte NS5A-resistensassosiert polymorfisme som ga > 2,5 ganger endring i EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T og Y93C/F/H/N/S for genotype 1a og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S for genotype 1b HCV-infeksjon).

d 3/3 av disse pasientene hadde cirrhose.

e 0/4 av disse pasientene hadde cirrhose.

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

Tidligere behandlede voksne med cirrhose – SIRIUS – genotype 1

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

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

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

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

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

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

HCV/hiv-koinfiserte voksne – ION-4

ION-4 var en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerheten og effekten av 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin hos HCV-behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter med genotype 1 eller 4 CHC som var koinfisert med hiv-1. Behandlingserfarne pasienter hadde tidligere behandlingssvikt med PEG-IFN + ribavirin ± en HCV-proteasehemmer eller sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Pasienter sto på en stabil hiv-1-antiretroviral behandling som inkluderte emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat, administrert med efavirenz, rilpivirin eller raltegravir.

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

Tabell 17: Responsrater i studien ION-4.

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

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

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

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

HCV/hiv-koinfiserte voksne – ERADICATE

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

Pasienter som venter på levertransplantasjon, eller har hatt levertransplantasjon – SOLAR-1 og SOLAR-2

SOLAR-1 og SOLAR-2 var to åpne kliniske studier som evaluerte 12 og 24 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin hos genotype 1 og 4 HCV-infiserte pasienter som hadde gjennomgått levertransplantasjon og/eller hadde dekompensert leversykdom. De to studiene hadde samme studieutforming. Pasientene ble inkludert i en av syv grupper basert på levertansplantasjonsstatus og alvorlighetsgrad av nedsatt leverfunksjon (se tabell 18). Pasienter med en CPT-skår > 12 ble ekskludert. I hver gruppe ble pasientene randomisert i et forhold 1:1 til å motta ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 eller 24 uker.

Demografi og baselinekarakteristikkene ble balansert på tvers av behandlingsgruppene. Hos de 670 behandlede pasientene var median alder 59 år (område: 21 til 81 år); 77 % av pasientene var menn; 91 % var hvite; gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 28 kg/m² (område: 18 til 49 kg/m²); 94 % og 6 % hadde henholdsvis genotype 1 og 4 HCV-infeksjon; 78 % av pasientene mislyktes tidligere HCV-behandling. Blant pasientene med dekompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon), var 64 % og 36 % henholdsvis CPT klasse B og C ved screening, 24 % hadde en baseline MELD (Model for End Stage Liver Disease)-skår høyere enn 15.

Tabell 18: Kombinerte responsrater (SVR12) i studiene SOLAR-1 og SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 uker (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 uker (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
<i>Før transplantasjon</i>		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
<i>Etter transplantasjon</i>		
Metavir-skår 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 pasienter som fikk transplantasjon før uke 12 etter behandling med HCV RNA < LLOQ ved siste måling før transplantasjon ble ekskludert.

b To pasienter som ikke hadde dekompensert cirrhose og ikke hadde fått levertransplantasjon ble ekskludert på grunn av at de ikke oppfylte inklusjonskriteriene for noen av behandlingsgruppene.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = Fibroserende kolestatisk hepatitt. CPT A = CPT-skår 5–6 (kompensert). CPT B = CPT-skår 7–9 (dekompensert), CPT C = CPT-skår 10–12 (dekompensert).

Førti pasienter med genotype 4 CHC ble inkludert i SOLAR-1- og SOLAR-2-studiene, SVR 12 var 92 % (11/12) og 100 % (10/10) hos pasienter etter transplantasjon uten dekompensert cirrhose og 60 % (6/10) og 75 % (6/8) hos pasienter med dekompensert cirrhose (før og etter levertransplantasjon) behandlet i henholdsvis 12 eller 24 uker. Av de 7 pasientene som ikke oppnådde SVR12, fikk 3 tilbakefall, alle hadde dekompensert cirrhose og ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uker.

Endringer i MELD og CPT-skår fra baseline til uke 12 etter behandling ble analysert hos alle pasienter med dekompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon) som oppnådde SVR12 og hvor data var tilgjengelige (n = 123) for å vurdere effekten av SVR12 på leverfunksjonen.

Endring i MELD-skår: Blant dem som oppnådde SVR12 etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, fikk 57 % (70/123) og 19 % (23/123) henholdsvis en forbedring eller ingen endring i MELD-skår fra baseline til uke 12 etter behandling; av de 32 pasientene som hadde MELD-skår på ≥ 15 ved baseline, hadde 59 % (19/32) en MELD-skår på < 15 i uke 12 etter behandling. Den observerte forbedringen i MELD-skår ble hovedsakelig drevet av forbedringer i total bilirubin.

Endring i CPT-skår og klasse: Blant dem som oppnådde SVR12 med 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin, fikk 60 % (74/123) og 34 % (42/123) henholdsvis en forbedring eller ingen endring i CPT-skår fra baseline til uke 12 etter behandling; av de 32 pasientene som hadde CPT-cirrhose ved baseline, hadde 53 % (17/32) CPT B-cirrhose i uke 12 etter behandling; av de 88 pasientene som hadde CPTB-cirrhose ved baseline, hadde 25 % (22/88) CPT A-cirrhose i uke 12 etter behandling. Den observerte forbedringen i CPT-skår ble hovedsakelig drevet av forbedringer i total bilirubin og albumin.

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

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

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

Ved genotype 2-, 4-, 5- og 6-infeksjon bestod behandlingen av ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin, gitt i 12 uker (tabell 19). Ved genotype 3-infeksjon ble ledipasvir/sofosbuvir gitt med eller uten ribavirin, også i 12 uker (tabell 20).

Tabell 19: Responsrater (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker hos pasienter med genotype 2, 4, 5 og 6 HCV-infeksjon

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

a TE: antall behandlingserfarne pasienter.

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

Tabell 20: Responsrater (SVR12) hos pasienter med genotype 3-infeksjon (ELECTRON-2)

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

NS: ikke studert.

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Studie 0154 var en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerheten og effekten av 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 18 genotype 1 HCV-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke trengte dialyse. Ved baseline hadde to pasienter cirrhose og gjennomsnittlig eGFR var 24,9 ml/minutt (område: 9,0-39,6). SVR12 ble oppnådd hos 18/18 pasienter.

Studie 4063 var en åpen, klinisk studie med tre behandlingsgrupper som evaluerte 8, 12 og 24 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos totalt 95 pasienter med CHC-genotype 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) eller 6 (2 %) og ESRD som trengte dialyse: 45 behandlingserfarne genotype 1 HCV-infiserte pasienter uten cirrhose fikk ledipasvir/sofosbuvir i 8 uker; 31 behandlingserfarne genotype 1 HCV-infiserte pasienter og behandlingserfarne eller behandlingserfarne pasienter med genotype 2, 5 eller 6 HCV-infeksjon uten cirrhose fikk ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker; og 19 genotype 1, 2 eller 4 HCV-infiserte pasienter med kompensert cirrhose fikk ledipasvir/sofosbuvir i 24 uker. Ved baseline var det av de totalt 95 pasientene 20 % som hadde cirrhose, 22 % var behandlingserfarne, 21 % hadde fått nyretransplantasjon, 92 % gjennomgikk hemodialyse og 8 % gjennomgikk peritonealdialyse; gjennomsnittlig dialysevarighet var 11,5 år (område: 0,2 til 43,0 år). SVR-rate for 8, 12 og 24 ukers behandlingsgruppe med ledipasvir/sofosbuvir var henholdsvis 93 % (42/45), 100 % (31/31) og 79 % (15/19). Av de syv pasientene som ikke oppnådde SVR12, var det ingen som fikk virologisk svikt eller tilbakefall.

Pediatrik populasjon

Effekten til ledipasvir/sofosbuvir hos HCV-infiserte pasienter i alderen 3 år og eldre ble evaluert i en åpen klinisk fase 2-studie som inkluderte 226 pasienter: 221 pasienter med CHC-genotype 1, to pasienter med CHC-genotype 3 og tre pasienter med CHC-genotype 4 (studie 1116) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Pasienter i alderen 12 til < 18 år:

Ledipasvir/sofosbuvir ble evaluert hos 100 pasienter i alderen 12 til < 18 år med HCV-infeksjon av genotype 1. Totalt 80 pasienter (n = 80) var behandlingserfarne, mens 20 pasienter (n = 20) var behandlingserfarne. Alle pasienter ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker.

Demografi og baselinekarakteristikkene ble balansert på tvers av behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter. Median alder var 15 år (område 12 til 17); 63 % av pasientene var kvinner; 91 % var hvite, 7 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 2 % var asiatiske; 13 % var latinamerikanske; gjennomsnittlig vekt var 61,3 kg (område: 33,0 til 126,0 kg); 55 % hadde baseline HCV RNA-nivåer over eller lik 800.000 IE/ml; 81 % hadde genotype 1a HCV-infeksjon og 1 pasient som var behandlingsnaiv hadde kjent cirrhose. Flertallet av pasientene (84 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR12-raten var 98 % (98 % [78/80] hos behandlingsnaive pasienter og 100 % [20/20] hos behandlingserfarne pasienter). Totalt 2 av 100 pasienter (2 %), begge behandlingsnaive, oppnådde ikke SVR12 (fordi de ikke kunne følges opp). Ingen pasienter fikk virologisk svikt.

Pasienter i alderen 6 til < 12 år:

Ledipasvir/sofosbuvir ble evaluert hos 92 pasienter i alderen 6 til < 12 år med HCV-infeksjon av genotype 1, 3 eller 4. Totalt 72 pasienter (78 %) var behandlingsnaive, og 20 pasienter (22 %) var behandlingserfarne. Åttini av pasientene (87 pasienter med HCV-infeksjon av genotype 1, og 2 med genotype 4) ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker, 1 behandlingserfaren pasient med HCV-infeksjon av genotype 1 og cirrhose ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 24 uker, og 2 behandlingserfarne pasienter med HCV-infeksjon av genotype 3 ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir pluss ribavirin i 24 uker.

Median alder var 9 år (område 6 til 11); 59 % av pasientene var kvinner; 79 % var hvite, 8 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 5 % var asiatiske; 10 % var latinamerikanske; gjennomsnittlig vekt var 32,8 kg (område: 17,5 til 76,4 kg); 59 % hadde baseline HCV RNA-nivåer over eller lik 800.000 IE/ml; 84 % hadde genotype 1a HCV-infeksjon; 2 pasienter (1 behandlingsnaiv, 1 behandlingserfaren) hadde kjent cirrhose. Flertallet av pasientene (97 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR-raten var 99 % (99 % [88/89], 100 % [1/1] og 100 % [2/2] hos pasienter som ble behandlet med henholdsvis ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker, ledipasvir/sofosbuvir i 24 uker og ledipasvir/sofosbuvir pluss ribavirin i 24 uker). Den ene behandlingsnaive pasienten med genotype 1 HCV-infeksjon og cirrhose som ble behandlet med Harvoni i 12 uker oppnådde ikke SVR12 og fikk tilbakefall.

Pasienter i alderen 3 til < 6 år:

Ledipasvir/sofosbuvir ble evaluert hos 34 pasienter i alderen 3 til < 6 år med HCV-infeksjon av genotype 1 (n = 33) eller genotype 4 (n = 1). Alle pasientene var behandlingsnaive og ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker. Median alder var 5 år (område 3 til 5); 71 % av pasientene var kvinner; 79 % var hvite, 3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 6 % var asiatiske; 18 % var latinamerikanske; gjennomsnittlig vekt var 19,2 kg (område: 10,7 til 33,6 kg); 56 % hadde baseline HCV RNA-nivåer over eller lik 800.000 IE/ml; 82 % hadde genotype 1a HCV-infeksjon; ingen pasienter hadde kjent cirrhose. Alle pasientene (100 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR-raten var 97 % (97 % [32/33] hos pasienter med genotype 1 HCV-infeksjon og 100 % [1/1] hos pasienter med genotype 4 HCV-infeksjon). En pasient som avbrøt studien etter fem dager på grunn av unormal smak av legemidlet, oppnådde ikke SVR.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter, var geometrisk gjennomsnittlig steady-state AUC₀₋₂₄ for ledipasvir (n = 2113), sofosbuvir (n = 1542) og GS-331007

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

Effekten av mat

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

In vitro ble ingen påviselig metabolisme av ledipasvir observert for humant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Bevis for langsom, oksidativ metabolisme via en ukjent mekanisme har blitt observert. Etter en enkeltdose på 90 mg [^{14}C]-ledipasvir kunne den systemiske eksponeringen nesten utelukkende tilskrives modersubstansen (> 98 %). Uendret ledipasvir er også hovedformen tilstede i feces.

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

Eliminasjon

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Rase og kjønn

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 21 gir en oppsummering av effekten av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon (RI) på eksponeringen for komponentene i Harvoni, sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, som beskrevet i teksten nedenfor.

Tabell 21: Effekt av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon på eksponering (AUC) for sofosbuvir, GS-331007 og ledipasvir sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon

	HCV-negative forsøkspersoner					HCV-infiserte forsøkspersoner	
	Lett RI (eGFR \geq 50 og < 80 ml/ minutt/ 1,73m ²)	Moderat RI (eGFR \geq 30 og < 50 ml/ minutt/ 1,73m ²)	Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/ minutt/ 1,73m ²)	ESRD trenger dialyse		Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/ minutt/ 1,73m ²)	ESRD trenger dialyse
				Dosert 1 time før dialyse	Dosert 1 time etter dialyse		
Sofosbuvir	1,6 ganger↑	2,1 ganger↑	2,7 ganger↑	1,3 ganger↑	1,6 ganger↑	~2 ganger↑	1,9 ganger↑
GS-331007	1,6 ganger↑	1,9 ganger↑	5,5 ganger↑	\geq 10 ganger↑	\geq 20 ganger↑	~6 ganger↑	23 ganger↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 ganger↑

↔ indikerer ingen klinisk relevant endring i ledipasvireksponering.

Farmakokinetikken til ledipasvir ble studert med en enkeltdose på 90 mg ledipasvir hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt ved Cockcroft-Gault, median [område] CrCl 22 [17–29] ml/minutt).

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert hos HCV-negative voksne pasienter med lett (eGFR \geq 50 og < 80 ml/minutt/1,73 m²), moderat (eGFR \geq 30 og < 50 ml/minutt/1,73 m²), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) og pasienter med ESRD som trengte hemodialyse, etter en enkeltdose med 400 mg sofosbuvir, i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR > 80 ml/minutt/1,73 m²). GS-331007 fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på omkring 53 %. Etter en enkeltdose på 400 mg med sofosbuvir, fjernet en 4 timers hemodialyse 18 % av administrert sofosbuvirdose.

Hos HCV-infiserte voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker (n = 18), var farmakokinetikken til ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 samsvarende med det som ble observert hos HCV-negative pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I fase 2/3-studiene av ledipasvir/sofosbuvir ble farmakokinetikken til ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 undersøkt hos HCV-infiserte voksne pasienter med ESRD som trengte dialyse og ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) i 8, 12 eller 24 uker, og sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til ledipasvir ble studert med en enkeltdose på 90 mg ledipasvir hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-klasse C). Ledipasvirs plasmaeksponering (AUC_{inf}) var tilsvarende hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og kontrollpasienter med normal leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte voksne pasienter indikerte at cirrhose (inkludert dekompensert cirrhose) ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for ledipasvir.

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert etter 7-dagers dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-infiserte voksne pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-klasse B og C). I forhold til pasienter med normal leverfunksjon var sofosbuvirs AUC₀₋₂₄ 126 % og 143 % høyere ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens GS-331007s AUC₀₋₂₄ var henholdsvis 18 % og 9 % høyere. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter indikerte at cirrhose (inkludert dekompensert cirrhose) ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007.

Kroppsvekt

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

Pediatrisk populasjon

Ledipasvir-, sofosbuvir- og GS-331007-eksponering hos barn i alderen 3 år og eldre var tilsvarende som hos voksne i fase 2/3-studier, etter administrering av ledipasvir/sofosbuvir. 90 % konfidensintervall av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold for alle farmakokinetiske parametere av interesse var innenfor de forhåndsbestemte grensene for likhet på mindre enn 2 ganger (50 % til 200 %), med unntak av ledipasvir C_{tau} hos barn i alderen 12 år og eldre som var 84 % høyere (90 % KI: 168 % til 203 %) og ikke ble ansett som klinisk relevant.

Farmakokinetikken til ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 har ikke blitt fastslått hos barn i alderen < 3 år (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ledipasvir

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

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

Ledipasvir var ikke karsinogent i den 26 uker lange studien av karsinogenitet hos transgene rasH2-mus og den 2 år lange studien av karsinogenitet hos rotter med eksponeringer som var opptil 26 ganger høyere hos mus og 8 ganger høyere hos rotter i forhold til human eksponering.

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

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

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

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

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Studier for evaluering av miljørisiko har vist at ledipasvir har potensial til å være svært persistent og svært bioakkumulerende (vPvB) i miljøet (se pkt. 6.6).

Sofosbuvir

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Kopovidon
Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Kolloidal vannfri silika
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid
Makrogol
Talkum
Paraoransje (E110) (kun Harvoni 90 mg/400 mg tabletter, filmdrasjerte)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

6 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- ytteresker som inneholder 1 boks med 28 filmdrasjerte tabletter
- og kun for 90 mg/400 mg tabletter; ytteresker som inneholder 84 (3 bokser med 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. november 2014

Dato for siste fornyelse: 1. august 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Harvoni 33,75 mg/150 mg drasjert granulat i dosepose

Harvoni 45 mg/200 mg drasjert granulat i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Harvoni 33,75 mg/150 mg drasjert granulat i dosepose

Hver dosepose inneholder 33,75 mg ledipasvir og 150 mg sofosbuvir.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver dosepose inneholder 220 mg laktose (som monohydrat).

Harvoni 45 mg/200 mg drasjert granulat i dosepose

Hver dosepose inneholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver dosepose inneholder 295 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat, drasjert i dosepose

Oransje, drasjert granulat i dosepose

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Harvoni er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Den anbefalte dosen av Harvoni hos barn i alderen 3 år og eldre beregnes ut fra vekt (som beskrevet i tabell 2) og kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

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

Pasientpopulasjon (inkluderer pasienter koinfisert med humant immunsviktvirus (hiv))	Behandling og varighet
<i>Voksne og barn i alderen 3 år og eldre^a med CHC-genotype 1, 4, 5 eller 6</i>	
Pasienter uten cirrhose	Harvoni i 12 uker. - Harvoni i 8 uker kan vurderes hos tidligere ubehandlede genotype 1-infiserte pasienter (se pkt. 5.1, ION-3-studien).
Pasienter med kompensert cirrhose	Harvoni + ribavirin ^{b,c} i 12 uker eller Harvoni (uten ribavirin) i 24 uker. - Harvoni (uten ribavirin) i 12 uker kan vurderes for pasienter som anses å ha lav risiko for klinisk sykdomsprogresjon og som har alternativer for påfølgende rebehandling (se pkt. 4.4).
Pasienter som har hatt levertransplantasjon, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Harvoni + ribavirin ^{b,c} i 12 uker (se pkt. 5.1). - Harvoni (uten ribavirin) i 12 uker (hos pasienter uten cirrhose) eller 24 uker (hos pasienter med cirrhose) kan vurderes for pasienter som er uegnet for, eller intolerante overfor, ribavirin.
Pasienter med dekompensert cirrhose uavhengig av transplantasjonsstatus	Harvoni + ribavirin ^d i 12 uker (se pkt. 5.1). - Harvoni (uten ribavirin) i 24 uker kan vurderes hos pasienter som er uegnet for, eller intolerante overfor, ribavirin.
<i>Voksne og barn i alderen 3 år og eldre^a med CHC-genotype 3</i>	
Pasienter med kompensert cirrhose og/eller tidligere mislykket behandling	Harvoni + ribavirin ^b i 24 uker (se pkt. 4.4 og 5.1).

a Se tabell 2 for vektbaserte doseringsanbefalinger for Harvoni for barn i alderen 3 år og eldre.

b Voksne: vektbasert ribavirin (< 75 kg = 1000 mg og ≥ 75 kg = 1200 mg), administrert oralt i to doser, sammen med mat.

c Barn: for ribavirindoseringsanbefalinger se tabell 4 nedenfor.

d For dosering av ribavirin hos voksne pasienter med dekompensert cirrhose, se tabell 3 under.

Tabell 2: Dosering for barn i alderen 3 år og eldre som bruker Harvoni oralt granulat*

Kroppsvekt (kg)	Dosering av oralt granulat i dosepose	Ledipasvir/sofosbuvir daglig dose
≥ 35	to 45 mg/200 mg doseposer med granulat én gang daglig	90 mg/400 mg/dag
17 til < 35	én 45 mg/200 mg dosepose med granulat én gang daglig	45 mg/200 mg/dag
< 17	én 33,75 mg/150 mg dosepose med granulat én gang daglig	33,75 mg/150 mg/dag

* Harvoni er også tilgjengelig som 45 mg/200 mg og 90 mg/400 mg filmdrasjerte tablett (se pkt. 5.1). Se preparatomtalen til Harvoni filmdrasjerte tablett.

Tabell 3: Retningslinjer for dosering av ribavirin administrert sammen med Harvoni til voksne pasienter med dekompensert cirrhose

Pasient	Ribavirindose*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasse B-cirrhose før transplantasjon	1000 mg daglig for pasienter < 75 kg og 1200 mg for de som veier ≥ 75 kg
CPT klasse C-cirrhose før transplantasjon	Startdose på 600 mg, som kan opptitreres til maksimalt 1000/1200 mg (1000 mg for pasienter som veier < 75 kg og 1200 mg for pasienter som veier ≥ 75 kg) hvis den tolereres godt. Hvis startdosen ikke tolereres godt, bør dosen reduseres som klinisk indisert basert på hemoglobinnivåene
CPT klasse B- eller C-cirrhose etter transplantasjon	

* Hvis en mer normalisert dose med ribavirin (etter vekt og nyrefunksjon) ikke kan nås på grunn av tolerabilitet, bør 24 uker med Harvoni + ribavirin vurderes for å minimalisere faren for tilbakefall.

Når voksne bruker ribavirin sammen med Harvoni, se også preparatomtale for ribavirin.

Hos barn i alderen 3 år og eldre anbefales følgende ribavirindosering der ribavirin fordeles på to daglige doser og gis med mat:

Tabell 4: Retningslinjer for dosering av ribavirin administrert sammen med Harvoni til barn i alderen 3 år og eldre

Kroppsvekt kg	Ribavirindose*
< 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 daglige doseringen av ribavirin er vektbasert og administreres oralt i to delte doser med mat.

Endring av ribavirindose hos voksne som tar 1000–1200 mg daglig

Hvis Harvoni brukes i kombinasjon med ribavirin og en pasient får en alvorlig bivirkning som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres eller seponeres til bivirkningen dempes eller avtar i alvorlighetsgrad. I tabell 5 er det oppgitt retningslinjer for doseendringer og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon og hjertetilstand.

Tabell 5: Retningslinjer for endring av ribavirindose ved samtidig administrering med Harvoni hos voksne

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

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

Pediatrik populasjon i alderen < 3 år

Sikkerhet og effekt av Harvoni hos barn i alderen < 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Glemt dose

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

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Harvoni er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m²) og terminal nyresykdom (ESRD) som trengte dialyse. Harvoni kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Harvoni kan tas med eller uten mat.

For å gjøre det enklere å svelge Harvoni oralt granulater, kan du bruke mat eller vann som beskrevet nedenfor. Harvoni kan også svelges uten mat eller vann.

Inntak av Harvoni med mat for å lette svelging

For administrering med mat for å lette svelging av granulatet, bør pasienten instrueres om å strø granulatet på en eller flere skjeer med ikke-syrlig myk mat ved eller under romtemperatur. Pasienten bør instrueres om å ta Harvoni granulat innen 30 minutter etter forsiktig blanding i mat og svelge hele innholdet uten å tygge for å unngå en bitter smak. Eksempler på ikke-syrlig mat er sjokoladesaus, potetmos og iskem.

Inntak av Harvoni med vann for å lette svelging

For administrering med vann, bør pasienten instrueres om at granulatet kan tas rett i munnen og svelges med vann.

Inntak av Harvoni granulat uten mat eller vann.

For administrering uten mat eller vann, bør pasienten instrueres om at granulatet kan tas rett i munnen og svelges med vann. Pasienter bør instrueres om å svelge hele innholdet uten å tygge (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering med rosuvastatin (se pkt. 4.5).

Bruk sammen med sterke P-gp-induktorer

Legemidler som er sterke P-glykoprotein (P-gp)-induktorer i tarmen (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin og johannesurt). Samtidig administrering vil redusere

plasmakonsentrasjonene av ledipasvir og sofosbuvir signifikant og kan føre til tap av effekt av Harvoni (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Genotype-spesifikk aktivitet

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

Kliniske data som støtter bruk av Harvoni hos voksne infisert med HCV-genotype 3, er begrenset (se pkt. 5.1). Den relative effekten av et 12 ukers regime bestående av ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med et 24 ukers regime med sofosbuvir + ribavirin, har ikke blitt undersøkt. En konservativ 24 ukers behandling anbefales hos alle behandlingserfarne pasienter med genotype 3 og hos behandlingsnaive pasienter med genotype 3 som har cirrhose (se pkt. 4.2). I genotype 3-infeksjon bør bruk av Harvoni (alltid i kombinasjon med ribavirin) bare vurderes for pasienter som anses å ha høy risiko for klinisk sykdomsprogresjon og som ikke har alternative behandlingstilbud.

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

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert livstruende tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron. Bradykardi har som regel oppstått innen timer eller dager, men det er observert tilfeller etter lengre tid, opp til to uker etter oppstart av HCV-behandling.

Amiodaron bør kun brukes hos pasienter som behandles med Harvoni når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig, anbefales det å la pasienten gjennomgå hjerterovervåking i kliniske omgivelser i de første 48 timene av samtidig administrasjon. Deretter bør hjerterefrekvensen monitoreres daglig poliklinisk eller på egenhånd i minst de første to ukene av behandlingen.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Harvoni, gjennomgå hjerterovervåking som beskrevet ovenfor.

Alle pasienter som bruker, eller nylig har brukt, amiodaron bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C. Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler.

Koinfeksjon med HCV/HBV (hepatitt B-virus)

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før

oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfisererte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m²) og ESRD som trenger hemodialyse. Harvoni kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Når Harvoni brukes i kombinasjon med ribavirin, se også preparatomtalen til ribavirin for pasienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/minutt (se pkt. 5.2).

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

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

Bruk sammen med moderate P-gp-induktorer

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

Bruk sammen med visse hiv-antiretrovirale regimer

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

Bruk sammen med HMG-CoA-reduktasehemmere

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

Pediatrik populasjon

Bruk av Harvoni anbefales ikke hos barn i alderen < 3 år fordi sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

Hjelpestoffer

Harvoni inneholder azofargestoffet paraoransje (E110) som kan gi allergiske reaksjoner. Det inneholder også laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Potensial for at Harvoni påvirker andre legemidler

Ledipasvir er en *in vitro*-hemmer av legemiddeltransportøren P-gp og brystkrefresistensprotein (BCRP) og kan føre til økt intestinal absorpsjon av samtidig administrerte substrater for disse transportørene.

Potensial for at andre legemidler påvirker Harvoni

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

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

Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

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

Følger av behandling med direktevirkende antivirale midler på legemidler som metaboliseres av leveren

Farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres av leveren (f.eks. immunsuppressive legemidler slik som kalsineurinhemmere) kan påvirkes av endringer i leverfunksjonen under behandling med direktevirkende antivirale midler i forbindelse med behandling av HCV-virus.

Interaksjoner mellom Harvoni og andre legemidler

Tabell 6 gir en liste over etablerte eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner (hvor 90 % konfidensintervall [KI] av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold [GLSM, *geometric least-squares mean*] var innenfor “↔”, over “↑” eller under “↓” det forhåndsbestemte ekvivalensområdet). Legemiddelinteraksjonene som beskrives, er basert på studier utført med enten ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir og sofosbuvir som enkeltstoffer, eller er forutsagte legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen er ikke altomfattende.

Tabell 6: Interaksjoner mellom Harvoni og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemidelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
SYREREDUSERENDE MIDLER		
		Ledipasvirs vannløselighet reduseres etterhvert som pH øker. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir.
<i>Antacida</i>		
f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroksid; kalsiumkarbonat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Økt gastrisk pH)	Det anbefales å skille administrering av syrenøytraliserende midler og Harvoni med 4 timer.
<i>H₂-reseptorantagonister</i>		
Famotidin (40 mg enkeltdose)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) ^c / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^{c, d} Famotidin dosert samtidig 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) (Økt gastrisk pH)	H ₂ -reseptorantagonister kan administreres samtidig med eller forskjøvet fra Harvoni ved en dose som ikke overskrider doser som kan sammenlignes med famotidin 40 mg to ganger daglig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max}, C_{min}^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Famotidin (40 mg enkeltdose)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) ^c / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^{c, d} Famotidin dosert 12 timer før Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Økt gastrisk pH)	
<i>Protonpumpehemmere</i>		
Omeprazol (20 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) ^c / sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^c Omeprazol dosert samtidig 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) (Økt gastrisk pH)	Protonpumpehemmerdoser som kan sammenlignes med omeprazol 20 mg kan administreres samtidig med Harvoni. Protonpumpehemmere skal ikke tas før Harvoni.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekt på konsentrasjon av amiodaron, sofosbuvir og ledipasvir er ikke kjent.	Samtidig administrasjon av amiodaron og regimer med sofosbuvir kan forårsake alvorlig symptomatisk bradykardi. Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Harvoni (se pkt. 4.4 og 4.8).
Digoksin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hemming av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni og digoksin kan øke konsentrasjonen av digoksin. Det må utvises forsiktighet, og overvåking av terapeutisk konsentrasjon anbefales ved samtidig administrering med Harvoni.
ANTIKOAGULANTER		
Dabigatraneteksilat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hemming av P-gp)	Klinisk overvåking for å se etter tegn på blødning og anemi, anbefales når dabigatraneteksilat administreres samtidig med Harvoni. En koagulasjonstest bidrar til å identifisere pasienter med økt blødningsrisiko på grunn av økt eksponering av dabigatran.
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.	Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Harvoni.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med fenobarbital og fenytoin (se pkt. 4.3).
Karbamazepin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observert:</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) (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med karbamazepin (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Harvoni og okskarbazepin forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir og sofosbuvir som fører til redusert terapeutisk effekt av Harvoni. Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose) ^d	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observert:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med rifampicin (se pkt. 4.3).

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^d	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Observert:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Induksjon av P-gp)</p>	
Rifabutin	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Observert:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA)</p> <p>(Induksjon av P-gp)</p>	Harvoni er kontraindisert sammen med rifabutin (se pkt. 4.3).
Rifapentin	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induksjon av P-gp)</p>	Samtidig administrering av Harvoni med rifapentin forventes å redusere konsentrasjonen av ledipasvir og sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Harvoni. Slik samtidig administrering anbefales ikke.
SEDATIVER/HYPNOTIKA		
Midazolam (2,5 mg enkeltdose)/ ledipasvir (90 mg enkeltdose)	<p><i>Observert:</i> Midazolam ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Hemming av CYP3A)</p>	Ingen dosejustering av Harvoni eller midazolam er nødvendig.
Ledipasvir (90 mg daglig)	<p>Midazolam ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Induksjon av CYP3A)</p> <p><i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	

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

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

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

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

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: INTEGRASEHEMMERE		
Raltegravir (400 mg to ganger daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^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 dosejustering av Harvoni eller raltegravir er nødvendig.
Raltegravir (400 mg to ganger daglig)/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^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/ tenofoviridisoproksilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ én gang daglig)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^{e/} sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^{e, d}	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Observert:</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)	Når det blir gitt med elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofoviridisoproksilfumarat, er det forventet at Harvoni øker konsentrasjonen av tenofovir. Sikkerheten av tenofoviridisoproksilfumarat i en situasjon med Harvoni og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).
Dolutegravir	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
URTE-KOSTTILSKUDD		
Johannesurt	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Harvoni er kontraindisert sammen med johannesurt (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Hemming av legemiddeltransportørene OATP og BCRP)	Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin kan øke konsentrasjonen av rosuvastatin betydelig (flere gangers økning i AUC), noe som er forbundet med en økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig administrering av Harvoni med rosuvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Samtidig administrering av Harvoni med pravastatin kan øke konsentrasjonen av pravastatin betydelig, noe som er forbundet med en økt risiko for myopati. Klinisk og biokjemisk kontroll anbefales hos disse pasientene og en dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.4).
Andre statiner	<i>Forventet:</i> ↑ Statiner	Det kan ikke utelukkes interaksjoner med andre HMG-CoA-reduktasehemmere. Ved samtidig administrering med Harvoni skal en redusert dose av statiner vurderes, og det skal iverksettes tett overvåking av statin-bivirkninger (se pkt. 4.4).
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosejustering av Harvoni eller metadon er nødvendig.
Metadon (Metadon vedlikeholdsterapi [30 til 130 mg/daglig])/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^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)	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin ^g	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Ingen dosejustering av Harvoni eller ciklosporin er nødvendig ved oppstart av samtidig administrering. I etterkant kan nøye overvåkning og potensielt dosejustering av ciklosporin være påkrevet.
Ciklosporin ^g (600 mg enkeltdose)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^h	Ciklosporin ^g ↔ 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	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosejustering av Harvoni eller takrolimus er nødvendig ved oppstart av samtidig administrering. I etterkant kan nøye overvåkning og potensielt dosejustering av takrolimus være påkrevet.
Takrolimus (5 mg enkeltdose)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^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)	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Anbefalinger for samtidig administrering med Harvoni
ORALE PREVENSJONSMIDLER		
Norgestimát/ etinyløstradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyløstradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg én gang daglig) ^d	<p>Norelgestromin ↔ C_{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91; 1,31)</p> <p>Norgestrel ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81; 1,23)</p> <p>Etinyløstradiol ↑ C_{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)</p>	Ingen dosejustering av orale prevensjonsmidler er nødvendig.
Norgestimát/ etinyløstradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinyløstradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^d	<p>Norelgestromin ↔ C_{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89; 1,28)</p> <p>Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00; 1,51)</p> <p>Etinyløstradiol ↔ C_{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)</p>	

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

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

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

Amming

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

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

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

Fertilitet

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen hos voksne

Sikkerhetsvurderingen av Harvoni er hovedsakelig basert på samlede kliniske fase 3-studier uten kontrollgruppe hos 1952 pasienter som fikk Harvoni i 8, 12 eller 24 uker (inkludert 872 pasienter som fikk Harvoni samtidig med ribavirin).

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

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

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert for Harvoni (tabell 7). Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklassesytem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 7: Bivirkninger identifisert for Harvoni

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

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

Sikkerhetsprofilen til ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin i 12 eller 24 uker hos voksne med dekompensert leversykdom og/eller de som har hatt levertransplantasjon, ble evaluert i to åpne studier (SOLAR-1 og SOLAR-2). Ingen nye bivirkninger ble påvist blant pasienter med dekompensert cirrhose og/eller de som har hatt levertransplantasjon, og som fikk ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin. Selv om bivirkninger, inkludert alvorlige bivirkninger, forekom hyppigere i denne studien sammenlignet med studier som ekskluderte dekompenserte pasienter og/eller pasienter som har hatt levertransplantasjon, var de bivirkningene som ble observert, de forventede kliniske følgesykdommene av fremskreden leversykdom og/eller transplantasjon eller i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til ribavirin (se pkt. 5.1 for detaljer om denne studien).

Nedgang i hemoglobin til < 10 g/dl og $< 8,5$ g/dl under behandlingen forekom hos henholdsvis 39 % og 13 % av pasientene behandlet med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin. Ribavirin ble seponert hos 15 % av pasientene.

De immunsuppressive legemidlene ble modifisert hos 7 % av levertransplantatmottakerne.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en åpen studie (studie 0154) ble ledipasvir/sofosbuvir administrert i 12 uker til 18 pasienter med CHC-genotype 1 og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I dette begrensede kliniske datasettet var forekomsten av bivirkninger ikke klart høyere enn det som forventes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Sikkerheten til Harvoni har blitt evaluert i en 12 ukers ikke-kontrollert studie av 95 pasienter med ESRD som trengte dialyse (studie 4063). I denne sammenhengen økte eksponering for sofosbuvir-metabolitt GS-331007 20 ganger, som overskrider nivåer hvor bivirkninger er observert i prekliniske studier. I dette begrensede kliniske datasettet var forekomsten av bivirkninger og dødsfall ikke klart høyere enn det som forventes hos ESRD-pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Harvoni hos barn i alderen 3 år og eldre er basert på data fra en åpen klinisk fase 2-studie (studie 1116) som inkluderte 226 pasienter som ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 eller 24 uker eller ledipasvir/sofosbuvir pluss ribavirin i 24 uker. Bivirkningene som ble observert, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av ledipasvir/sofosbuvir hos voksne (se tabell 7).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertearytmier

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Harvoni sammen med amiodaron og/eller andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hudsykdommer

Frekvens ikke kjent: Stevens-Johnson syndrom

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AP51

Virkningsmekanisme

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

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

Antiviral aktivitet

EC₅₀-verdier for ledipasvir og sofosbuvir mot fullengde eller kimeriske replika som kodet for NS5A- og NS5B-sekvenser fra kliniske isolater, er oppgitt i tabell 8. Forekomsten av 40 % humant serum

hadde ingen effekt på anti-HCV-aktiviteten til sofosbuvir, men reduserte anti-HCV-aktiviteten til ledipasvir 12 ganger mot genotype 1a HCV-replika.

Tabell 8: Aktivitet til ledipasvir og sofosbuvir mot kimeriske replika

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

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

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

Resistens

I cellekultur

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

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

I kliniske studier – voksne genotype 1

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

De NS5A-resistensassosierte variantene (RAV-er) ble observert i isolater etter baseline fra 29/37 pasienter (22/29 genotype 1a og 7/8 genotype 1b) som ikke oppnådde opprettholdt virologisk respons (SVR, *sustained virologic response*). Av 29 pasienter med genotype 1a som kvalifiserte for resistenstesting, hadde 22/29 (76 %) pasienter én eller flere NS5A RAV-er ved posisjonene K24, M28, Q30, L31, S38 og Y93 ved tidspunkt for svikt, mens de gjenværende 7/29 pasientene ikke hadde påvist NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt. De vanligste variantene var Q30R, Y93H og L31M. Av de 8 pasientene med genotype 1b som kvalifiserte for resistenstesting, hadde 7/8 (88 %) én eller flere NS5A RAV-er ved posisjonene L31 og Y93 ved tidspunkt for svikt, mens 1/8 pasienter hadde ingen NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt. Den vanligste varianten var Y93H. Av de 8 pasientene som ikke hadde NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt, fikk 7 pasienter behandling i 8 uker (n = 3 med

ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) og 1 pasient fikk ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker. I fenotypiske analyser viste isolater etter baseline fra pasienter som hadde NS5A RAV-er ved tidspunkt for svikt 20 til minst 243 ganger (den høyeste testede dosen) redusert følsomhet for ledipasvir. Stedsrettet mutagenese av Y93H-substitusjon i både genotype 1a og 1b samt Q30R- og L31M-substitusjonen i genotype 1a ga høye nivåer av redusert følsomhet for ledipasvir (endring i EC₅₀ i området fra 544 ganger til 1677 ganger).

Blant pasienter som hadde hatt transplantasjon med kompensert leversykdom eller pasienter med dekompensert leversykdom enten før eller etter transplantasjon (SOLAR-1- og SOLAR-2-studiene), var tilbakefall forbundet med påvisning av én eller flere av følgende NS5A RAV-er: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D og Y93H/C hos 12/14 pasienter med genotype 1a, og L31M, Y93H/N hos 6/6 pasienter med genotype 1b.

Det ble påvist en NS5B E237G-substitusjon hos 3 pasienter (1 genotype 1b og 2 genotype 1a) i fase 3-studiene (ION-3, ION-1 og ION-2) og 3 pasienter med genotype 1a-infeksjon i SOLAR-1- og SOLAR-2-studiene på tidspunktet for tilbakefall. E237G-substitusjonen viste en 1,3-gangers reduksjon i følsomhet overfor sofosbuvir i genotype 1a replikontesten. Den kliniske betydningen av denne substitusjonen er på det nåværende tidspunkt ukjent.

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

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

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

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

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

Ved genotype 4-, 5- og 6-infeksjon har kun et lite antall pasienter blitt evaluert (totalt 5 pasienter med svikt). NS5A-substitusjonen Y93C dukket opp i HCV hos 1 pasient (genotype 4), mens NS5A RAV-er som var tilstede ved baseline, ble observert ved tidspunkt for svikt hos alle pasienter. I SOLAR-2-studien utviklet en pasient med genotype 4d NS5B E237G-substitusjon på tidspunktet for tilbakefall. Den kliniske betydningen av denne substitusjonen er på det nåværende tidspunkt ukjent.

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

Effekt av baseline HCV-resistensassosierte varianter på behandlingsresultat

Voksne genotype 1

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

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

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

Blant pasienter som hadde hatt transplantasjon med kompensert leversykdom (SOLAR-1- og SOLAR-2-studiene), hadde ingen av pasientene med baseline NS5A RAV-er (n = 23) hatt tilbakefall etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Blant pasienter med dekompensert leversykdom (før og etter transplantasjon), hadde 4/16 (25 %) av pasientene med NS5A RAV-er som gir > 100 -gangers resistens hatt tilbakefall etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med 7/120 (6 %) hos pasienter uten baseline NS5A RAV-er eller RAV-er som gir ≤ 100 gangers endring.

Gruppen med NS5A RAV-er som ga > 100 gangers endring, og som ble observert hos pasienter, var følgende substitusjoner hos genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) eller hos genotype 1b (Y93H). Forekomsten av slike baseline NS5A RAV-er sett ved dypsekvensering, varierte fra svært lav (grenseverdi for analyse = 1 %) til høy (hoveddelen av plasmapopulasjonen).

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

Voksne genotype 2, 3, 4, 5 og 6

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

Barn

Forekomsten av NS5A og/eller NS5B før behandling hadde ingen innvirkning på behandlingsresultatet siden alle pasientene med RAV-er før behandling oppnådde SVR12 og SVR24. En 8 år gammel pasient infisert med HVC-genotype 1a som ikke oppnådde SVR12, hadde ingen SD5A- eller NS5B-nukleosidhemmer-RAV-er ved baseline og hadde begynnende NS5A RAV Y93H ved tilbakefall.

Kryssresistens

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] ble evaluert i tre åpne fase 3-studier med data tilgjengelig fra totalt 1950 pasienter med CHC-genotype 1. De tre fase 3-studiene inkluderte én studie utført hos behandlingsnaive pasienter uten cirrhose (ION-3), én studie utført hos behandlingsnaive

pasienter med og uten cirrhose (ION-1) og én studie utført med pasienter med og uten cirrhose med tidligere behandlingssvikt med et interferonbasert regime, inkludert regimer som inneholder en HCV-proteasehemmer (ION-2). Pasienter i disse studiene hadde kompensert leversykdom. Alle de tre fase 3-studiene evaluerte effekten av ledipasvir/sofosbuvir med eller uten ribavirin.

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

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

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

Tabell 9: Demografi og baselinekarakteristikk i studien ION-3

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

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

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

Tabell 10: Responstrater i studien ION-3

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

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

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

Behandlingen på 8 uker med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin var ikke dårligere enn behandlingen på 8 uker med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin (behandlingsforskjell 0,9 %; 95 % konfidensintervall: -3,9 % til 5,7 %) og behandlingen på 12 uker med ledipasvir/sofosbuvir (behandlingsforskjell -2,3 %, 97,5 % konfidensintervall: -7,2 % til 3,6 %). Blant pasienter med en

baseline HCV RNA < 6 millioner IE/ml, var SVR 97 % (119/123) etter 8 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir og 96 % (126/131) etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

Tabell 11: Tilbakefallsrater i forhold til baselinekarakteristikker ION-3-studien, virologisk svikt-populasjon*

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

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

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

Behandlingsnaive voksne med eller uten cirrhose – ION-1 (studie 0102) – Genotype 1

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

Tabell 12: Demografi og baselinekarakteristikker i studien ION-1

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

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

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

Tabell 13: Responsrater i studien ION-1

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

- a En pasient ble ekskludert fra LDV/SOF 12-ukers behandlingsgrenen og én pasient ble ekskludert fra LDV/SOF+RBV 24-ukers behandlingsgrenen, ettersom begge pasientene var infisert med genotype 4 CHC.
- b Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.
- c Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).
- d Pasienter med manglende cirrhose-status ble ekskludert fra denne undergruppeanalysen.

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

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

Tabell 14: Demografi og baselinekarakteristikker i studien ION-2

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

- a En pasient i LDV/SOF 24-ukers behandlingsgrenen og én pasient i LDV/SOF+RBV 24-ukers behandlingsgrenen hadde tidligere behandlingssvikt med et ikke-pegylert interferonbasert regime.
- b Ikke-manglende FibroTest-resultater er kartlagt til metavir-skår i henhold til: 0–0,31 = F0-F1; 0,32–0,58 = F2; 0,59–1,00 = F3-F4.

Tabell 15: Responsrater i studien ION-3

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

- a Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.
b Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR og som ikke tilfredstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).
c Pasienter med manglende cirrhose-status ble ekskludert fra denne undergruppeanalysen.
d Metavir-skår = 4 eller Ishak-skår > 5 ved leverbiopsi, eller FibroTest-skår på > 0,75 og (APRI) på > 2.

Tabell 16 fremstiller tilbakefallsrater med 12-ukersregimene (med eller uten ribavirin) for utvalgte undergrupper (se også tidligere avsnitt "Effekt av baseline HCV-resistensassosierte varianter på behandlingsresultat"). Hos ikke-cirrhosiske pasienter forekom tilbakefall kun ved tilstedeværelse av baseline NS5A RAV-er og under behandling med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin. Hos cirrhosiske pasienter forekom det tilbakefall med begge regimene og ved fravær og tilstedeværelse av baseline NS5A RAV-er.

Tabell 16: Tilbakefallsrater for utvalgte undergrupper i studien ION-2

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

- a Disse 4 ikke-cirrhosiske tilbakefallene hadde alle baseline NS5A-resistensassosiert polymorfisme.
b Pasienter med manglende cirrhose-status ble ekskludert fra denne undergruppeanalysen.
c Analysen (med dypsekvensering) inkluderte NS5A-resistensassosiert polymorfisme som ga > 2,5 ganger endring i EC50 (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T og Y93C/F/H/N/S for genotype 1a og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S for genotype 1b HCV-infeksjon).
d 3/3 av disse pasientene hadde cirrhose.
e 0/4 av disse pasientene hadde cirrhose.
f Én pasient som oppnådde en virusbelastning < LLOQ ved behandlingsslutt, hadde manglende baseline NS5A-data og ble ekskludert fra analysen.

Tidligere behandlede voksne med cirrhose – SIRIUS – genotype 1

SIRIUS inkluderte pasienter med kompensert cirrhose som først hadde behandlingssvikt med pegylert interferon (PEG-IFN) + ribavirin, og deretter hadde behandlingssvikt med et regime bestående av

pegylert interferon + ribavirin + en NS3/4A-proteasehemmer. Cirrhose ble definert ved biopsi, Fibroscan (> 12,5 kPa) eller FibroTest > 0,75 og en ASAT/blodplate-ratio indeks (APRI) på > 2.

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

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

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

Tidligere behandlede voksne som har hatt behandlingssvikt med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN
Effekten av ledipasvir/sofosbuvir hos pasienter med tidligere behandlingssvikt med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN, støttes av to kliniske studier. I studie 1118 ble 44 pasienter med genotype 1-infeksjon, inkludert 12 cirrhotiske pasienter med tidligere behandlingssvikt med sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN eller med sofosbuvir + ribavirin, behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uker; SVR var 100 % (44/44). Studie ION-4 inkluderte 13 HCV/hiv-1 koinfisererte pasienter med genotype 1, inkludert 1 cirrhotisk pasient, med tidligere behandlingssvikt med et sofosbuvir + ribavirin-regime; SVR var 100 % (13/13) etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

HCV/hiv-koinfisererte voksne – ION-4

ION-4 var en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerheten og effekten av 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin hos HCV-behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter med genotype 1 eller 4 CHC som var koinfisert med hiv-1. Behandlingserfarne pasienter hadde tidligere behandlingssvikt med PEG-IFN + ribavirin ± en HCV-proteasehemmer eller sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Pasienter sto på en stabil hiv-1-antiretroviral behandling som inkluderte emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat, administrert med efavirenz, rilpivirin eller raltegravir.

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

Tabell 17: Responsrater i studien ION-4

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

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

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

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

HCV/hiv-koinfiserte voksne – ERADICATE

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

Pasienter som venter på levertransplantasjon, eller har hatt levertransplantasjon – SOLAR-1 og SOLAR-2

SOLAR-1 og SOLAR-2 var to åpne kliniske studier som evaluerte 12 og 24 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin hos genotype 1 og 4 HCV-infiserte pasienter som hadde gjennomgått levertransplantasjon og/eller hadde dekompensert leversykdom. De to studiene hadde samme studieutforming. Pasientene ble inkludert i en av syv grupper basert på levertansplantasjonsstatus og alvorlighetsgrad av nedsatt leverfunksjon (se tabell 18). Pasienter med en CPT-skår > 12 ble ekskludert. I hver gruppe ble pasientene randomisert i et forhold 1:1 til å motta ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 eller 24 uker.

Demografi og baselinekarakteristikkene ble balansert på tvers av behandlingsgruppene. Hos de 670 behandlede pasientene var median alder 59 år (område: 21 til 81 år); 77 % av pasientene var menn; 91 % var hvite; gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 28 kg/m² (område: 18 til 49 kg/m²); 94 % og 6 % hadde henholdsvis genotype 1 og 4 HCV-infeksjon; 78 % av pasientene hadde en tidligere mislykket HCV-behandling. Blant pasientene med dekompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon), var 64 % og 36 % henholdsvis CPT klasse B og C ved screening, 24 % hadde en baseline MELD (Model for End Stage Liver Disease)-skår høyere enn 15.

Tabell 18: Kombinerte responsrater (SVR12) i studiene SOLAR-1 og SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 uker (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 uker (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
Før transplantasjon		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
Etter transplantasjon		
Metavir-skår 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 pasienter som fikk transplantasjon før uke 12 etter behandling med HCV RNA < LLOQ ved siste måling før transplantasjon ble ekskludert.

b To pasienter som ikke hadde dekompensert cirrhose og ikke hadde fått levertransplantasjon ble ekskludert på grunn av at de ikke oppfylte inklusjonskriteriene for noen av behandlingsgruppene.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = Fibroserende kolestatisk hepatitt. CPT A = CPT-skår 5–6 (kompensert). CPT B = CPT-skår 7–9 (dekompensert), CPT C = CPT-skår 10–12 (dekompensert).

Førti pasienter med genotype 4 CHC ble inkludert i SOLAR-1- og SOLAR-2-studiene, SVR12 var 92 % (11/12) og 100 % (10/10) hos pasienter etter transplantasjon uten dekompensert cirrhose og 60 % (6/10) og 75 % (6/8) hos pasienter med dekompensert cirrhose (før og etter levertransplantasjon) behandlet i henholdsvis 12 eller 24 uker. Av de 7 pasientene som ikke oppnådde SVR12, fikk 3 tilbakefall, alle hadde dekompensert cirrhose og ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uker.

Endringer i MELD og CPT-skår fra baseline til uke 12 etter behandling ble analysert hos alle pasienter med dekompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon) som oppnådde SVR12 og hvor data var tilgjengelige (n = 123) for å vurdere effekten av SVR12 på leverfunksjonen.

Endring i MELD-skår: Blant dem som oppnådde SVR12 etter 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, fikk 57 % (70/123) og 19 % (23/123) henholdsvis en forbedring eller ingen endring i MELD-skår fra baseline til uke 12 etter behandling; av de 32 pasientene som hadde MELD-skår på ≥ 15 ved baseline, hadde 59 % (19/32) en MELD-skår på < 15 i uke 12 etter behandling. Den observerte forbedringen i MELD-skår ble hovedsakelig drevet av forbedringer i total bilirubin.

Endring i CPT-skår og klasse: Blant dem som oppnådde SVR12 med 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin, fikk 60 % (74/123) og 34 % (42/123) henholdsvis en forbedring eller ingen endring i CPT-skår fra baseline til uke 12 etter behandling; av de 32 pasientene som hadde CPT-cirrhose ved baseline, hadde 53 % (17/32) CPT B-cirrhose i uke 12 etter behandling; av de 88 pasientene som hadde CPTB-cirrhose ved baseline, hadde 25 % (22/88) CPT A-cirrhose i uke 12 etter behandling. Den observerte forbedringen i CPT-skår ble hovedsakelig drevet av forbedringer i total bilirubin og albumin.

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

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

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

Ved genotype 2-, 4-, 5- og 6-infeksjon bestod behandlingen av ledipasvir/sofosbuvir uten ribavirin, gitt i 12 uker (tabell 19). Ved genotype 3-infeksjon ble ledipasvir/sofosbuvir gitt med eller uten ribavirin, også i 12 uker (tabell 20).

Tabell 19: Responsrater (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker hos pasienter med genotype 2, 4, 5 og 6 HCV-infeksjon

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

a TE: antall behandlingserfarne pasienter.

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

Tabell 20: Responsrater (SVR12) hos pasienter med genotype 3-infeksjon (ELECTRON-2)

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

NS: ikke studert.

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Studie 0154 var en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerheten og effekten av 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 18 genotype 1 HCV-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke trengte dialyse. Ved baseline hadde de pasienter cirrhose og gjennomsnittlig eGFR var 24,9 ml/minutt (område: 9,0-39,6). SVR12 ble oppnådd hos 18/18 pasienter.

Studie 4063 var en åpen, klinisk studie med tre behandlingsgrupper som evaluerte 8, 12 og 24 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos totalt 95 pasienter med CHC-genotype 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) eller 6 (2 %) og ESRD som trengte dialyse: 45 behandlingssnaive genotype 1 HCV-infiserte pasienter uten cirrhose fikk ledipasvir/sofosbuvir i 8 uker; 31 behandlingserfarne genotype 1 HCV-infiserte pasienter og behandlingssnaive eller behandlingserfarne pasienter med genotype 2, 5 eller 6 HCV-infeksjon uten cirrhose fikk ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker; og 19 genotype 1, 2 eller 4 HCV-infiserte pasienter med kompensert cirrhose fikk ledipasvir/sofosbuvir i 24 uker. Ved baseline var det av de totalt 95 pasientene 20 % som hadde cirrhose, 22 % var behandlingserfarne, 21 % hadde fått nyretransplantasjon, 92 % gjennomgikk hemodialyse og 8 % gjennomgikk peritonealdialyse; gjennomsnittlig dialysevarighet var 11,5 år (område: 0,2 til 43,0 år). SVR-rate for 8, 12 og 24 ukers behandlingsgruppe med ledipasvir/sofosbuvir var henholdsvis 93 % (42/45), 100 % (31/31) og 79 % (15/19). Av de syv pasientene som ikke oppnådde SVR12, var det ingen som fikk virologisk svikt eller tilbakefall.

Pediatrik populasjon

Effekt av ledipasvir/sofosbuvir hos HCV-infiserte pasienter i alderen 3 år og eldre ble evaluert i en fase 2, åpen klinisk studie som involverte 226 pasienter, 221 pasienter med CHC-genotype 1, to pasienter med CHC-genotype 3 og tre pasienter med CHC-genotype 4 (studie 1116) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Pasienter i alderen 12 til < 18 år.

Ledipasvir/sofosbuvir ble evaluert hos 100 pasienter i alderen 12 til < 18 år med HCV-infeksjon av genotype 1. Totalt 80 pasienter (n = 80) var behandlingssnaive, mens 20 pasienter (n = 20) var behandlingserfarne. Alle pasienter ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker.

Demografi og baselinekarakteristikkene ble balansert på tvers av behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter. Median alder var 15 år (område 12 til 17); 63 % av pasientene var kvinner; 91 % var hvite, 7 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 2 % var asiatiske; 13 % var latinamerikanske; gjennomsnittlig vekt var 61,3 kg (område: 33,0 til 126,0 kg); 55 % hadde baseline HCV RNA-nivåer over eller lik 800.000 IE/ml; 81 % hadde genotype 1a HCV-infeksjon; 1 pasient som var behandlingsnaiv hadde kjent cirrhose. Flertallet av pasientene (84 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR12-raten var 98 % (98 % [78/80] hos behandlingsnaive pasienter og 100 % [20/20] hos behandlingserfarne pasienter). Totalt 2 av 100 pasienter (2 %), begge behandlingsnaive, oppnådde ikke SVR12 (fordi de ikke kunne følges opp). Ingen pasienter fikk virologisk svikt.

Pasienter i alderen 6 til < 12 år:

Ledipasvir/sofosbuvir ble evaluert hos 92 pasienter i alderen 6 til < 12 år med HCV-infeksjon av genotype 1, 3 eller 4. Totalt 72 pasienter (78 %) var behandlingsnaive, og 20 pasienter (22 %) var behandlingserfarne. Åttini av pasientene (87 pasienter med HCV-infeksjon av genotype 1, og 2 med genotype 4) ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker, 1 behandlingserfaren pasient med HCV-infeksjon av genotype 1 og cirrhose ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 24 uker, og 2 behandlingserfarne pasienter med HCV-infeksjon av genotype 3 ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir pluss ribavirin i 24 uker. Median alder var 9 år (område 6 til 11); 59 % av pasientene var kvinner; 79 % var hvite, 8 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 5 % var asiatiske; 10 % var latinamerikanske; gjennomsnittlig vekt var 32,8 kg (område: 17,5 til 76,4 kg); 59 % hadde baseline HCV RNA-nivåer over eller lik 800.000 IE/ml; 84 % hadde genotype 1a HCV-infeksjon; 2 pasienter (1 behandlingsnaiv, 1 behandlingserfaren) hadde kjent cirrhose. Flertallet av pasientene (97 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR-andelen var 99 % totalt (99 % [88/89], 100 % [1/1] og 100 % [2/2] hos pasienter som ble behandlet med henholdsvis ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker, ledipasvir/sofosbuvir i 24 uker og ledipasvir/sofosbuvir pluss ribavirin i 24 uker). Den ene behandlingsnaive pasienten med genotype 1 HCV-infeksjon og cirrhose som ble behandlet med Harvoni i 12 uker oppnådde ikke SVR12 og fikk tilbakefall.

Pasienter i alderen 3 til < 6 år:

Ledipasvir/sofosbuvir ble evaluert hos 34 pasienter i alderen 3 til < 6 år med HCV-infeksjon av genotype 1 (n = 33) eller genotype 4 (n = 1). Alle pasientene var behandlingsnaive og ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker. Median alder var 5 år (område 3 til 5); 71 % av pasientene var kvinner; 79 % var hvite, 3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 6 % var asiatiske; 18 % var latinamerikanske; gjennomsnittlig vekt var 19,2 kg (område: 10,7 til 33,6 kg); 56 % hadde baseline HCV RNA-nivåer over eller lik 800.000 IE/ml; 82 % hadde genotype 1a HCV-infeksjon; ingen pasienter hadde kjent cirrhose. Alle pasientene (100 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR-raten var 97 % totalt (97 % [32/33] hos pasienter med genotype 1 HCV-infeksjon og 100 % [1/1] hos pasienter med genotype 4 HCV-infeksjon). En pasient som avbrøt studien etter fem dager på grunn av unormal smak av legemidlet, oppnådde ikke SVR.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter, var geometrisk gjennomsnittlig steady-state AUC₀₋₂₄ for ledipasvir (n = 2113), sofosbuvir (n = 1542) og GS-331007 (n = 2113) henholdsvis 7290, 1320 og 12 000 ng•t/ml. Steady-state C_{max} for ledipasvir, sofosbuvir og

GS-331007 var henholdsvis 323, 618 og 707 ng/ml. Sofosbuvir og GS-331007 AUC_{0-24} og C_{max} var tilsvarende hos friske voksne forsøkspersoner og pasienter med HCV-infeksjon. I forhold til friske forsøkspersoner (n = 191) var ledipasvir AUC_{0-24} og C_{max} henholdsvis 24 % lavere og 32 % lavere hos HCV-infiserte pasienter. Ledipasvirs AUC er doseproporsjonal i doseområdet 3 til 100 mg. AUC for sofosbuvir og GS-331007 er nær doseproporsjonal i doseområdet 200 mg til 400 mg.

Effekten av mat

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

In vitro ble ingen påviselig metabolisme av ledipasvir observert for humant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Bevis for langsom, oksidativ metabolisme via en ukjent mekanisme har blitt observert. Etter en enkeltdose på 90 mg [^{14}C]-ledipasvir kunne den systemiske eksponeringen nesten utelukkende tilskrives modersubstansen (> 98 %). Uendret ledipasvir er også hovedformen tilstede i feces.

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

Eliminasjon

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Rase og kjønn

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 21 gir en oppsummering av effekten av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon (RI) på eksponeringen for komponentene i Harvoni, sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, som beskrevet i teksten nedenfor.

Tabell 21: Effekt av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon på eksponering (AUC) for sofosbuvir, GS-331007 og ledipasvir sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon

	HCV-negative forsøkspersoner				HCV-infiserte forsøkspersoner		
	Lett RI (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/min/ $1,73$ m ²)	Moderat RI (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/min/ $1,73$ m ²)	Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/min/ $1,73$ m ²)	ESRD trenger dialyse		Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/min/ $1,73$ m ²)	ESRD trenger dialyse
				Dosert 1 time før dialyse	Dosert 1 time etter dialyse		
Sofosbuvir	1,6 ganger↑	2,1 ganger↑	2,7 ganger↑	1,3 ganger↑	1,6 ganger↑	~2 ganger↑	1,9 ganger↑
GS-331007	1,6 ganger↑	1,9 ganger↑	5,5 ganger↑	≥ 10 ganger↑	≥ 20 ganger↑	~6 ganger↑	23 ganger↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 ganger↑

↔ indikerer ingen klinisk relevant endring i ledipasvireksponering.

Farmakokinetikken til ledipasvir ble studert med en enkeltdose på 90 mg ledipasvir hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt ved Cockcroft-Gault, median [område] CrCl 22 [17–29] ml/minutt).

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert hos HCV-negative voksne pasienter med lett ($eGFR \geq 50$ og < 80 ml/minutt/1,73 m²), moderat ($eGFR \geq 30$ og < 50 ml/minutt/1,73 m²), alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 30$ ml/minutt/1,73 m²) og pasienter med ESRD som trengte hemodialyse, etter en enkeltdose med 400 mg sofosbuvir, i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon ($eGFR > 80$ ml/minutt/1,73 m²). GS-331007 fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på omkring 53 %. Etter en enkeltdose på 400 mg med sofosbuvir, fjernet en 4 timers hemodialyse 18 % av administrert sofosbuvirdose.

Hos HCV-infiserte voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uker ($n = 18$), var farmakokinetikken til ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 samsvarende med det som ble observert hos HCV-negative pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I fase 2/3-studiene av ledipasvir/sofosbuvir ble farmakokinetikken til ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 undersøkt hos HCV-infiserte voksne pasienter med ESRD som trengte dialyse og ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir ($n = 94$) i 8, 12 eller 24 uker, og sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til ledipasvir ble studert med en enkeltdose på 90 mg ledipasvir hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-klasse C). Ledipasvirs plasmaeksponering (AUC_{inf}) var tilsvarende hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og kontrollpasienter med normal leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte voksne pasienter indikerte at cirrhose (inkludert dekompensert cirrhose) ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for ledipasvir.

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

Kroppsvekt

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

Pediatrisk populasjon

Ledipasvir-, sofosbuvir- og GS-331007-eksponering hos barn i alderen 3 år og eldre var tilsvarende som hos voksne i fase 2/3-studier, etter administrering av ledipasvir/sofosbuvir. 90 % konfidensintervall av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold for alle farmakokinetiske parametere av interesse var innenfor de forhåndsbestemte grensene for likhet på mindre enn 2 ganger (50 % til 200 %), med unntak av ledipasvir C_{tau} hos barn i alderen 12 år og eldre som var 84 % høyere (90 % KI: 168 % til 203 %) og ikke ble ansett som klinisk relevant.

Farmakokinetikken til ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 har ikke blitt fastslått hos barn i alderen < 3 år (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ledipasvir

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

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

Ledipasvir var ikke karsinogent i den 26 uker lange studien av karsinogenitet hos transgene rasH2-mus og den 2 år lange studien av karsinogenitet hos rotter med eksponeringer som var opptil 26 ganger høyere hos mus og 8 ganger høyere hos rotter i forhold til human eksponering.

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

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

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

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

Evaluering av miljøsikro (Environmental risk assessment, ERA)

Studier for evaluering av miljøsikro har vist at ledipasvir har potensial til å være svært persistent og svært bioakkumulerende (vPvB) i miljøet (se pkt. 6.6).

Sofosbuvir

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

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

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

Sofosbuvir hadde ingen effekt på embryo-føtal viabilitet eller på fertilitet hos rotter, og var ikke teratogent i utviklingsstudier av rotter og kaniner. Ingen bivirkninger på adferd, reproduksjon eller utvikling av avkom hos rotte ble rapportert. I studier av kaniner var eksponering for sofosbuvir

6 ganger den forventede kliniske eksponeringen. I studiene av rotter kunne ikke eksponering for sofosbuvir fastsettes, men eksponeringsmarginer basert på human hovedmetabolitt var ca. 5 ganger høyere enn den kliniske eksponeringen med 400 mg sofosbuvir.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Granulatkerne

Kopovidon
Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Koloidal vannfri silika
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Basisk butylert metakrylatkopolymer
Talkum
Koloidal vannfri silika

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Harvoni 33,75 mg/150 mg og 45 mg/200 mg drasjert granulat leveres i doseposer av polyester/aluminium/polyetylenfolie i esker. Hver eske inneholder 28 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. november 2014
Dato for siste fornyelse: 1. august 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Harvoni 90 mg/400 mg tabletter, filmdrasjerte [Kun ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Harvoni 45 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte
ledipasvir/sofosbuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/958/003 28 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Harvoni 45 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte [Kun ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Harvoni 33,75 mg/150 mg drasjert granulat i dosepose
ledipasvir/sofosbuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med drasjert granulat inneholder 33,75 mg ledipasvir og 150 mg sofosbuvir.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 doseposer i en eske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/958/004 28 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Harvoni 33,75 mg/150 mg drasjert granulat i dosepose [Kun ytre emballase]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Harvoni 33,75 mg/150 mg drasjert granulat i dosepose
ledipasvir/sofosbuvir
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

GILEAD

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Harvoni 45 mg/200 mg drasjert granulat i dosepose
ledipasvir/sofosbuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med drasjert granulat inneholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 doseposer i en eske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/958/005 28 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Harvoni 45 mg/200 mg drasjert granulater i dosepose [Kun ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Harvoni 45 mg/200 mg drasjert granulat i dosepose
ledipasvir/sofosbuvir
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

GILEAD

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Harvoni 90 mg/400 mg tabletter, filmdrasjerte

Harvoni 45 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte
ledipasvir/sofosbuvir

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

Hvis Harvoni har blitt skrevet ut til barnet ditt, gjelder all informasjon i pakningsvedlegget for barnet (da leser du "barnet ditt" i stedet for "du/deg").

1. Hva Harvoni er og hva det brukes mot

Harvoni er et legemiddel som inneholder virkestoffene ledipasvir og sofosbuvir. Harvoni gis som behandling av kronisk (langvarig) hepatitt C-virusinfeksjon hos **voksne og barn i alderen 3 år og eldre.**

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Harvoni

Bruk ikke Harvoni

- **Dersom du er allergisk** overfor ledipasvir, sofosbuvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- **Dersom du tar noen av følgende legemidler:**
 - **rifampicin og rifabutin** (antibiotika som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose),
 - **johannesurt** (naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon),
 - **karbamazepin, fenobarbital og fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall),
 - **rosuvastatin** (et legemiddel som brukes til å behandle høyt kolesterol).

→ Hvis noen av disse tilstandene gjelder deg, **må du ikke ta Harvoni, og fortelle det til legen din umiddelbart.**

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Snakk med lege eller apotek før du bruker Harvoni hvis:

- du for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt, legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme, da det kan føre til livstruende senking av hjerterytmen. Legen din kan vurdere forskjellige behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet. Hvis behandling med Harvoni er nødvendig, må du kanskje gjennomgå ekstra hjerteovervåking.
- du har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som Harvoni.

Informér legen din umiddelbart dersom du bruker, eller de siste månedene har brukt, et legemiddel mot hjerterytmeproblemer og under behandling opplever følgende:

- langsom eller uregelmessig hjerterytme, eller hjerterytmeproblemer,
- kortpustethet eller forverring av eksisterende kortpustethet,
- brystmerter,
- ørhet,
- hjertebank,
- nesten-besvimelse eller besvimmelsettsanfall.

Blodprøver

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

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

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 3 år. Bruk av Harvoni hos barn under 3 år er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Harvoni

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

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

Leverfunksjonen kan endres under behandling av hepatitt C og kan derfor påvirke andre legemidler (f.eks. legemidler som brukes til å undertrykke immunsystemet). Legen kan trenge å overvåke eventuelle andre legemidler du tar nøye og foreta justeringer når du begynner med Harvoni.

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

Noen legemidler må ikke tas sammen med Harvoni.

- **Ikke ta noen andre legemidler som inneholder sofosbuvir, et av virkestoffene i Harvoni.**
- **Si fra til legen eller apoteket** dersom du tar noen av legemidlene nedenfor:
 - **amiodaron** som brukes mot uregelmessig hjerterytme
 - **tenofovirdioproksilfumarat** eller noen andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksilfumarat, som brukes til å behandle hiv-infeksjon
 - **digoksin** som brukes til å behandle hjertelidelser
 - **dabigatran** som brukes til å fortynne blodet
 - **statiner** som brukes til å behandle høyt kolesterol
 - **rifapentin** (antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose)
 - **okskarbazepin** (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall)
 - **tipranavir** (som brukes til å behandle hiv-infeksjon).

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

- **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar legemidler som brukes til å behandle **magesår, halsbrann eller sure oppstøt**. Dette inkluderer:
 - syrenøytraliserende midler (som f.eks. aluminium/magnesiumhydroksid eller kalsiumkarbonat). Disse skal tas minst 4 timer før eller 4 timer etter Harvoni;
 - protonpumpehemmere (som f.eks. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Disse skal tas samtidig med Harvoni. Ikke ta protonpumpehemmere før Harvoni. Det kan hende legen din gir deg et annet legemiddel eller justerer dosen til legemidlet du tar;
 - H₂-reseptorantagonister (som f.eks. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Det kan hende legen din gir deg et annet legemiddel eller justerer dosen til legemidlet du tar;

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

Graviditet og prevensjon

Effektene av Harvoni under graviditet er ikke kjent. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet må unngås dersom Harvoni brukes sammen med ribavirin. Det er svært viktig at du leser avsnittet "Graviditet" i pakningsvedlegget til ribavirin svært nøye. Ribavirin kan være svært skadelig for et ufødt barn. Derfor må det tas ekstra forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er sjanse for graviditet.

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du føler deg trett etter å ha tatt Harvoni, bør du ikke delta i aktiviteter som krever konsentrasjon, for eksempel skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

Harvoni 90 mg/400 mg og 45 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktose

- **Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.**

Harvoni 90 mg/400 mg filmdrasjerte tabletter inneholder paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner

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

Harvoni inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Harvoni

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

Anbefalt dose

Legen vil forklare deg hvordan du skal ta Harvoni. Den anbefalte dosen av Harvoni **hos voksne** er **én 90 mg/400 mg filmdrasjert tablett daglig**. Legen vil fortelle deg i hvor mange uker du skal ta Harvoni.

Den anbefalte dosen av Harvoni hos barn i alderen 3 år og eldre beregnes ut fra vekt. Harvoni skal tas slik legen har forklart deg.

Svelg tablett(e) hel(e) med eller uten mat. Ikke tygg, knus eller del tablett(e), da den smaker svært bittert. Snakk med lege eller apotek hvis du har problemer med å svelge tablettene.

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

Dersom du tar en protonpumpehemmer, må du ta den samtidig med Harvoni. Ikke ta den før Harvoni.

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

- Dersom du kaster opp **mindre enn 5 timer etter** at du har tatt Harvoni, tar du en ny dose.
- Dersom du kaster opp **mer enn 5 timer etter** at du har tatt Harvoni, trenger du ikke ta en ny dose før den neste dosen skal tas.

Dersom du tar for mye av Harvoni

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

Dersom du har glemt å ta Harvoni

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

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

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

Ikke avbryt behandlingen med Harvoni

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- tretthet

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- utslett

Andre bivirkninger som kan inntreffe under behandling med Harvoni

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller svelg (angioødem).

Andre effekter som kan ses under behandling med sofosbuvir:

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- utbredt alvorlig utslett med hudavskalling som kan følges av feber, influensalignende symptomer, blemmer i munn, øyne og/eller kjønnsorganer (Stevens-Johnson syndrom).

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Harvoni

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Harvoni

- **Virkestoffer er** ledipasvir og sofosbuvir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg ledipasvir og 400 mg sofosbuvir eller 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.
- **Andre innholdsstoffer er**
Tablettkjerne:
Kopovidon, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:
Polyvinylalkohol, titandioksid, makrogol, talkum, og kun for 90 mg/400 mg tablett; paraoransje (E110).

Hvordan Harvoni ser ut og innholdet i pakningen

Harvoni 90 mg/400 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, diamantformede tabletter, med "GSI" gravert på den ene siden og "7985" på den andre siden. Tabletten er ca. 19 mm lang og 10 mm bred.

Harvoni 45 mg/400 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, kapselformede med "GSI" gravert på den ene siden og "HRV" på den andre siden. Tabletten er ca. 14 mm lang og 7 mm bred.

Hver boks inneholder et silikageltørremiddel som må oppbevares i boksen for å beskytte tablettene. Silikageltørremidlet oppbevares i en separat dosepose eller beholder og skal ikke svelges. Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- ytteresker som inneholder 1 boks med 28 filmdrasjerte tabletter for 90 mg/400 mg og 45 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter.
- ytteresker som inneholder 3 bokser med 28 (84) filmdrasjerte tabletter kun for 90 mg/400 mg filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Harvoni 33,75 mg/150 mg drasjert granulat i dosepose

Harvoni 45 mg/200 mg drasjert granulat i dosepose

ledipasvir/sofosbuvir

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

Hvis Harvoni har blitt skrevet ut til barnet ditt, gjelder all informasjon i pakningsvedlegget for barnet (da leser du "barnet ditt" i stedet for "du/deg").

1. Hva Harvoni er og hva det brukes mot

Harvoni er et legemiddel som inneholder virkestoffene ledipasvir og sofosbuvir, som gis i granulatformulering. Harvoni gis som behandling av kronisk (langvarig) hepatitt C-virusinfeksjon hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre.

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Harvoni

Bruk ikke Harvoni

- **Dersom du er allergisk** overfor ledipasvir, sofosbuvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- **Dersom du tar noen av følgende legemidler:**
 - **rifampicin og rifabutin** (antibiotika som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose),
 - **Johannesurt** (naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon),
 - **karbamazepin, fenobarbital og fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall),
 - **rosuvastatin** (et legemiddel som brukes til å behandle høyt kolesterol).

→ Hvis noen av disse tilstandene gjelder deg, **må du ikke ta Harvoni, og fortelle det til legen din umiddelbart.**

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Snakk med lege eller apotek før du bruker Harvoni hvis:

- du for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt, legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme, da det kan føre til livstruende senking av hjerterytmen. Legen din kan vurdere forskjellige behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet. Hvis behandling med Harvoni er nødvendig, må du kanskje gjennomgå ekstra hjerteovervåking.
- du har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som Harvoni.

Informér legen din umiddelbart dersom du bruker, eller de siste månedene har brukt, et legemiddel mot hjerterytmeproblemer og under behandling opplever følgende:

- langsom eller uregelmessig hjerterytme, eller hjerterytmeproblemer,
- kortpustethet eller forverring av eksisterende kortpustethet,
- brystmerter,
- ørhet,
- hjertebank,
- nesten-besvimelse eller besvimelsesanfall.

Blodprøver

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

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

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 3 år. Bruk av Harvoni hos barn under 3 år er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Harvoni

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

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

Leverfunksjonen kan endres under behandling av hepatitt C og kan derfor påvirke andre legemidler (f.eks. legemidler som brukes til å undertrykke immunsystemet). Legen kan trenge å overvåke eventuelle andre legemidler du tar nøye og foreta justeringer når du begynner med Harvoni.

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

Noen legemidler må ikke tas sammen med Harvoni.

- **Ikke ta noen andre legemidler som inneholder sofosbuvir, et av virkestoffene i Harvoni.**
- **Si fra til legen eller apoteket dersom du tar noen av legemidlene nedenfor:**
 - **amiodaron** som brukes mot uregelmessig hjerterytme,
 - **tenofovirdioproksilfumarat** eller noen andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksilfumarat, som brukes til å behandle hiv-infeksjon,
 - **digoksin** som brukes til å behandle hjertelidelser,
 - **dabigatran** som brukes til å fortynne blodet,
 - **statiner** som brukes til å behandle høyt kolesterol,
 - **rifapentin** (antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose),
 - **okskarbazepin** (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfallet),
 - **tipranavir** (som brukes til å behandle hiv-infeksjon).

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

- **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar legemidler som brukes til å behandle **magesår, halsbrann eller sure oppstøt**. Dette inkluderer:
 - syrenøytraliserende midler (som f.eks. aluminium/magnesiumhydroksid eller kalsiumkarbonat). Disse skal tas minst 4 timer før eller 4 timer etter Harvoni;
 - protonpumpehemmere (som f.eks. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Disse skal tas samtidig med Harvoni. Ikke ta protonpumpehemmere før Harvoni. Det kan hende legen din gir deg et annet legemiddel eller justerer dosen til legemidlet du tar;
 - H₂-reseptorantagonister (som f.eks. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Det kan hende legen din gir deg et annet legemiddel eller justerer dosen til legemidlet du tar;

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

Graviditet og prevensjon

Effektene av Harvoni under graviditet er ikke kjent. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet må unngås dersom Harvoni brukes sammen med ribavirin. Det er svært viktig at du leser avsnittet "Graviditet" i pakningsvedlegget til ribavirin svært nøye. Ribavirin kan være svært skadelig for et ufødt barn. Derfor må det tas ekstra forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er sjanse for graviditet.

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du føler deg trett etter å ha tatt Harvoni, bør du ikke delta i aktiviteter som krever konsentrasjon, for eksempel skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

Harvoni granulat inneholder laktose

- **Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.**

Harvoni granulat inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Harvoni

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

Anbefalt dose

Harvoni skal tas slik legen har anvist. Legen vil fortelle deg i hvor lenge du skal ta Harvoni og hvor mange doseposer du skal ta.

Den anbefalte dosen er **hele innholdet i doseposen(e), tatt én gang daglig** med eller uten mat.

Inntak av Harvoni med mat for å lette svelging:

1. Hold doseposen med kuttestreken opp
2. Rist doseposen forsiktig for å samle innholdet
3. Riv opp doseposen langs kuttestreken, eller klipp opp med saks
4. Hell forsiktig hele innholdet fra doseposen på en eller flere skjeer med ikke-syrlig myk mat slik som sjokoladesaus, potetmos eller iskrem ved eller under romtemperatur
5. Pass på at det ikke er noe granulat igjen i doseposen
6. Ta alt granulat innen 30 minutter etter at de er blandet forsiktig i maten
7. Svelg mat og granulat uten å tygge for å unngå en bitter smak. Pass på at all maten blir spist.

Inntak av Harvoni granulat uten mat eller vann eller med vann for å lette svelging:

1. Hold doseposen med kuttestreken opp
2. Rist doseposen forsiktig for å samle innholdet
3. Riv opp doseposen langs kuttestreken, eller klipp opp med saks

4. Granulatet kan tas rett i munnen og svelges uten å tygge for å unngå en bitter smak eller med ikke-syrlig væske, for eksempel vann. **Ikke** bruk fruktjuice, av for eksempel eple, tranebær, drue, appelsin, ananas, da disse er syrlige og ikke bør brukes
5. Pass på at det ikke er noe granulat igjen i doseposen
6. Svelg alt granulat.

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

Dersom du tar en protonpumpehemmer, må du ta den samtidig med Harvoni. Ikke ta den før Harvoni.

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

- Dersom du kaster opp **mindre enn 5 timer etter** at du har tatt Harvoni, tar du en ny dose.
- Dersom du kaster opp **mer enn 5 timer etter** at du har tatt Harvoni, trenger du ikke ta en ny dose før den neste dosen skal tas.

Dersom du tar for mye av Harvoni

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

Dersom du har glemt å ta Harvoni

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

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

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

Ikke avbryt behandlingen med Harvoni

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- tretthet

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- utslett

Andre bivirkninger som kan inntreffe under behandling med Harvoni

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller svelg (angioødem).

Andre effekter som kan ses under behandling med sofosbuvir:

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- utbredt alvorlig utslett med hudavskalling som kan følges av feber, influensalignende symptomer, blemmer i munn, øyne og/eller kjønnsorganer (Stevens-Johnson syndrom).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Harvoni

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Harvoni

Virkestoffer er ledipasvir og sofosbuvir.

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg drasjert granulat i dosepose** inneholder 33,75 mg ledipasvir og 150 mg sofosbuvir.
- **Harvoni 45 mg/200 mg drasjert granulat i dosepose** inneholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.
- **Andre innholdsstoffer** er kopovidon, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, hypromellose, talkum, titandioksid, makrogol, jernoksid gult, jernoksid rødt, aminometakrylatkopolymer

Hvordan Harvoni ser ut og innholdet i pakningen

Granulatet er oransje og ligger i en dosepose.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- yttereske som inneholder 28 doseposer

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (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.o.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

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

Latvija

Gilead Sciences Ireland UCP
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) 8 000 113700

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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