

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter

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

### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 157 mg lactose (som monohydrat) og 47 mikrogram sunset yellow FCF.

### Harvoni 45 mg/200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.

### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 78 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet.

### Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter

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

### Harvoni 45 mg/200 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, kapselformet, filmovertrukken tablet med dimensioner på ca. 14 mm x 7 mm, præget med "GSI" på den ene side og med "HRV" på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Harvoni er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

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

### **4.2 Dosering og administration**

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

## Dosering

Den anbefalede dosis af Harvoni hos voksne er 90 mg/400 mg 1 gang dagligt sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Den anbefalede dosis af Harvoni til pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre er baseret på vægt (som angivet i tabel 2) og kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

En granulatformulering af Harvoni er tilgængelig til behandling af kronisk HCV-infektion hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre, som har svært ved at sluge fillovertrukne tabletter. Se produktresuméet for Harvoni 33,75 mg/150 mg eller 45 mg/200 mg granulat.

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

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

a Se tabel 2 for anbefalinger vedrørende vægtbaseret dosering af Harvoni til pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre.

b Voksne: Vægtbaseret ribavirin (<75 kg = 1.000 mg og ≥75 kg = 1.200 mg) administreret oralt fordelt på 2 doser sammen med mad.

c Pædiatriske patienter: For anbefalinger vedrørende dosering af ribavirin, se tabel 4 nedenfor.

d For anbefalinger vedrørende dosering af ribavirin til voksne patienter med dekompenaseret cirrose, se tabel 3 nedenfor.

**Tabel 2: Dosering til pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre, der får Harvoni tabletter\***

Legemsvægt (kg)	Dosering af Harvoni tabletter	Ledipasvir/sofosbuvir daglig dosis
≥35	1 tablet á 90 mg/400 mg 1 gang dagligt eller 2 tabletter á 45 mg/200 mg 1 gang dagligt	90 mg/400 mg/dag
17 til <35	1 tablet á 45 mg/200 mg 1 gang dagligt	45 mg/200 mg/dag

\* Harvoni fås også som granulat til brug hos pædiatriske patienter med CHC i alderen 3 år og ældre (se pkt. 5.1). Det anbefales ikke, at patienter, der vejer < 17 kg, tager tabletter. Se produktresuméet for Harvoni 33,75 mg/150 mg eller 45 mg/200 mg granulat.

**Tabel 3: Vejledning vedrørende dosering af ribavirin ved administration sammen med Harvoni til voksne patienter med dekompenaseret cirrose**

Patient	Ribavirin-dosis*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasse B cirrose før transplantation	1.000 mg pr. dag for patienter <75 kg og 1.200 mg for patienter, som vejer ≥75 kg
CPT-klasse C cirrose før transplantation	Startdosis på 600 mg, som kan optitreres til maksimum 1.000/1.200 mg (1.000 mg til patienter, som vejer <75 kg, og 1.200 mg til patienter, som vejer ≥75 kg), hvis den er veltolereret.
CPT-klasse B eller C cirrose efter transplantation	Hvis startdosis ikke er veltolereret, bør dosis reduceres efter klinisk indikation baseret på hæmoglobinniveauer.

\* Hvis en mere normaliseret ribavirin-dosis (efter vægt og nyrefunktion) ikke kan opnås på grund af tolerabilitet, skal 24 ugers behandling med Harvoni + ribavirin overvejes for at minimere risikoen for recidiv.

Når ribavirin føjes til Harvoni til voksne, henvises også til produktresuméet for ribavirin.

Hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre anbefales følgende ribavirin-dosis, hvor ribavirin fordeles på 2 daglige doser og gives sammen med mad:

**Tabel 4: Vejledning vedrørende dosering af ribavirin ved administration sammen med Harvoni til pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre.**

Legemsvægt kg	Ribavirin-dosis*
<47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-74	1.000 mg/dag
> eller = 75	1.200 mg/dag

\* Den daglige dosis af ribavirin er vægtbaseret og administreres oralt fordelt på 2 doser sammen med mad.

#### *Dosismodifikation af ribavirin hos voksne, der tager 1.000-1.200 mg dagligt*

Hvis Harvoni anvendes i kombination med ribavirin og en patient har en alvorlig bivirkning, som muligvis er relateret til ribavirin, skal dosis af ribavirin modificeres eller seponeres, hvis det er hensigtsmæssigt, indtil bivirkningen svinder eller reduceres i sværhedsgrad. Tabel 5 giver retningslinjer for dosismodifikationer og seponering baseret på patientens hæmoglobinkoncentration og kardielle status.

**Tabel 5: Retningslinjer for dosismodifikation af ribavirin ved samtidig administration af Harvoni hos voksne**

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

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

#### *Pædiatrisk population i alderen <3 år*

Harvonis sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen <3 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### *Manglende dosis*

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

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

### *Ældre*

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

### *Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering af Harvoni er påkrævet for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og nyresygdom i slutstadiet (ESRD, *end stage renal disease*), der kræver dialyse. Harvoni kan anvendes hos disse patienter uden dosisjustering, når ingen andre relevante behandlingsmuligheder er tilgængelige (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

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

## Administration

Til oral anvendelse.

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig administration med rosuvastatin (se pkt. 4.5).

### Brug sammen med stærke P-gp-inducere

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

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

### Genotypespecifik aktivitet

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

De kliniske data, der støtter brug af Harvoni hos voksne inficeret med HCV-genotype 3 er begrænsede (se pkt. 5.1). Den relative virkning af et 12-ugers regimen bestående af

ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med et 24-ugers regimen med sofosbuvir + ribavirin er ikke blevet undersøgt. Der rådes til en konservativ 24 ugers behandling hos alle behandlingserfarne genotype 3-patienter samt de behandlingsnaive genotype 3-patienter med cirrose (se pkt. 4.2). Hos patienter med genotype 3-infektion bør brugen af Harvoni (altid i kombination med ribavirin) kun overvejes til patienter, som skønnes at have en høj risiko for klinisk sygdomsprogression, og som ikke har alternative behandlingsmuligheder.

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

#### Svær bradykardi og hjerteblok

Der er set livstruende tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af regimer, der indeholder sofosbuvir, i kombination med amiodaron. Bradykardi er generelt forekommet inden for timer til dage, men tilfælde med længere tid til indtræden er blevet set for det meste op til 2 uger efter påbegyndelse af HCV-behandling.

Amiodaron bør kun anvendes hos patienter i behandling med Harvoni, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindicerede.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales det, at patienter undergår hjertemonitorering under indlæggelse på hospitalet i de første 48 timer med samtidig administration, hvorefter hjertefrekvensen bør monitoreres i klinisk ambulatorium eller ved selvmonitorering dagligt i mindst de første 2 behandlingsuger.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal hjertemonitorering også udføres som beskrevet ovenfor hos patienter, som inden for de seneste måneder har stoppet behandling med amiodaron og som skal sættes i behandling med Harvoni.

Alle patienter med samtidig eller nylig brug af amiodaron skal advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblok og tilrådes at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis symptomerne opstår.

#### Anvendelse hos patienter med diabetes

Patienter med diabetes kan opleve forbedret blodsukkerkontrol efter påbegyndelse af HCV-behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, hvilket potentielt kan resultere i symptomatisk hypoglykæmi. Blodsukkeret hos patienter med diabetes, der påbegynder behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, bør overvåges nøje, navnlig inden for de første 3 måneder, og patienternes diabetesmedicinering bør om nødvendigt ændres. Den læge, der er ansvarlig for patientens diabetesbehandling, bør informeres, når behandling med direkte virkende antivirale lægemidler påbegyndes.

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

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

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

Hos patienter, hvor behandlingen med ledipasvir/sofosbuvir svigter, ses der i de fleste tilfælde en udvælgelse af NS5A-resistensmutationer, der reducerer følsomheden over for ledipasvir betragteligt (se pkt. 5.1). Begrænsede data indikerer, at sådanne NS5A-mutationer ikke reverterer ved langvarig opfølgning. Der er aktuelt ingen data, der støtter virkningen af genbehandling med et efterfølgende regime, som indeholder en NS5A-hæmmer hos patienter, hvor ledipasvir/sofosbuvir har svigtet. På samme måde er der aktuelt ingen data, der støtter virkningen af NS3/4A-proteasehæmmere hos

patienter, hvor tidligere behandling, der omfattede en NS3/4A-proteasehæmmer, svigtede. Sådanne patienter kan derfor være afhængige af andre lægemiddelklasser med henblik på clearance af HCV-infektion. Som følge heraf skal det overvejes at give længere behandling for patienter med usikre efterfølgende muligheder for genbehandling.

#### Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og ESRD, der kræver hæmodialyse. Harvoni kan anvendes hos disse patienter uden dosisjustering, når ingen andre relevante behandlingsmuligheder er tilgængelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Når Harvoni anvendes i kombination med ribavirin, henvises også til produktresuméet for ribavirin for patienter med kreatininclearance (CrCl) <50 ml/min (se pkt. 5.2).

#### Voksne med dekompenaseret cirrose og/eller som venter på levertransplantation eller efter levertransplantation

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

#### Samtidig brug med moderate P-gp-inducere

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

#### Samtidig brug med visse hiv-antiretrovirale regimer

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

#### Samtidig brug med HMG-CoA reduktasehæmmere

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

#### Pædiatrisk population

Harvoni bør ikke anvendes til pædiatriske patienter i alderen <3 år, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne population.

## Hjælpesoffer

Harvoni indeholder azo-farvestoffet sunset yellow FCF (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner. Det indeholder også lactose. Patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

#### Harvonis potentiale for at påvirke andre lægemidler

Ledipasvir er en *in vitro*-hæmmer af lægemiddeltransporteren P-gp og brystcancer-resistent protein (BCRP), og kan øge tarmabsorptionen af samtidigt administrerede substrater for disse transportere.

#### Potentialet for andre lægemidlers påvirkning af Harvoni

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

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

#### Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

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

#### DAA-behandlings indvirkning på lægemidler, der metaboliseres i leveren

Farmakokinetikken hos lægemidler, der metaboliseres i leveren (f.eks. immunsuppressive stoffer såsom calcineurinhæmmere), kan påvirkes af ændringer i leverfunktionen under DAA-behandling, relateret til clearance af HCV-virus.

#### Interaktioner mellem Harvoni og andre lægemidler

Tabel 6 opstiller en liste over etablerede lægemiddelaktioner og lægemiddelinteraktioner, der kan have klinisk signifikans (hvor 90 % konfidensintervallet [CI] af forholdet af det geometriske mindste kvadraters gennemsnit [GLSM] var inden for "↔", strakte sig over "↑" eller strakte sig under "↓" de ækvivalensgrænser, der var bestemt på forhånd). De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier udført med enten ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir og sofosbuvir som enkeltstoffer, eller de forventede lægemiddelinteraktioner, der kan opstå med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen er ikke udførlig.



**Tabel 6: Interaktioner mellem Harvoni og andre lægemidler**

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
<b>SYREREDUCERENDE STOFFER</b>		
		Opløseligheden af ledipasvir nedsættes, når pH øges. Lægemidler, der øger mavens pH-værdi forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir.
<i>Antacida</i>		
f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Øget pH-værdi i maven)	Det anbefales, at administration af antacida og Harvoni finder sted med 4 timers mellemrum.
<i>H<sub>2</sub>-receptorantagonister</i>		
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>c, d</sup>  Famotidin doseret sammen med Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidin <sup>c</sup> Nizatidin <sup>c</sup> Ranitidin <sup>c</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Øget pH-værdi i maven)	H <sub>2</sub> -receptorantagonister kan administreres sammen med eller adskilt fra Harvoni ved en dosis, der ikke overskrider doser, der er sammenlignelige med famotidin 40 mg to gange dagligt.
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>c, d</sup>  Famotidin doseret 12 timer før Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (Øget pH-værdi i maven)	
<i>Protonpumpehæmmere</i>		
Omeprazol (20 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>c</sup>  Omeprazol doseret sammen med Harvoni  Lansoprazol <sup>c</sup> Rabeprazol <sup>c</sup> Pantoprazol <sup>c</sup> Esomeprazol <sup>c</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Øget pH-værdi i maven)	Doser af protonpumpehæmmere, der er sammenlignelige med omeprazol 20 mg kan administreres sammen med Harvoni. Protonpumpehæmmere må ikke tages før Harvoni.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Amiodaron	Virkning på amiodaron-, sofosbuvir- og ledipasvirkoncentrationer ukendt.	Samtidig administration af amiodaron med et regime indeholdende sofosbuvir kan medføre alvorlig symptomatisk bradykardi. Anvendes kun, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis dette lægemiddel administreres med Harvoni (se pkt. 4.4 og 4.8).
Digoxin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Hæmning af P-gp)	Administration af Harvoni sammen med digoxin kan øge koncentrationen af digoxin. Der rådes til forsigtighed, samt overvågning af terapeutiske koncentrationer af digoxin ved administration sammen med Harvoni.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Dabigatranetexilat	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Hæmning af P-gp)	Klinisk overvågning, med overvågning af tegn på blødning og anæmi anbefales, når dabigatranetexilat administreres sammen med Harvoni. En koagulationstest hjælper med at identificere patienter med en øget blødningsrisiko, der skyldes øget eksponering over for dabigatran.
Vitamin K-antagonister	Interaktion ikke undersøgt.	Tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes, at leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Harvoni.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Phenytoin Phenobarbital	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induktion af P-gp)	Harvoni er kontraindiceret sammen med phenobarbital og phenytoin (se pkt. 4.3).
Carbamazepin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir  <i>Observeret:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)  (Induktion af P-gp)	Harvoni er kontraindiceret sammen med carbamazepin (se pkt. 4.3).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Oxcarbazepin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induktion af P-gp)	Administration af Harvoni sammen med oxcarbazepin forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir og sofosbuvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Harvoni. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes (se pkt. 4.4).
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) <sup>d</sup>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Observeret:</i> Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (Induktion af P-gp)	Harvoni er kontraindiceret sammen med rifampicin (se pkt. 4.3).
Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>d</sup>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> Rifampicin ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Observeret:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)  (Induktion af P-gp)	
Rifabutin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir  <i>Observeret:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C <sub>min</sub> (NA)  (Induktion af P-gp)	Harvoni er kontraindiceret sammen med rifabutin (se pkt. 4.3).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Rifapentin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induktion af P-gp)	Administration af Harvoni sammen med rifapentin forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir og sofosbuvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Harvoni. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes.
<b>SEDATIVER/HYPNOTIKA</b>		
Midazolam (2,5 mg enkeltdosis)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis)  <		

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

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

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

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Lopinavir boostet med ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat	<p>Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Når det gives med lopinavir/ritonavir, der bruges sammen med tenofoviridisoproxilfumarat, forventes Harvoni at øge koncentrationen af tenofovir.</p> <p>Tenofoviridisoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse af Harvoni og en farmakokinetisk forstærker (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed med hyppig nyreovervågning, hvis andre alternativer ikke er tilgængelige (se pkt. 4.4).</p>
Tipranavir boostet med ritonavir	<p>Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	Administration af Harvoni sammen med tipranavir (ritonavir-boostet) forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Harvoni. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes.
<b>HIV ANTIVIRALE STOFFER: INTEGRASEHÆMMERE</b>		
Raltegravir (400 mg 2 gange dagligt)/ledipasvir (90 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Ingen dosisjustering af Harvoni eller raltegravir er nødvendig.
Raltegravir (400 mg 2 gange dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	



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

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Andre statiner	Forventet: ↑ Statiner	Interaktioner med andre HMG-CoA reductasehæmmere kan ikke udelukkes. Ved administration sammen med Harvoni skal en reduceret dosis af statiner overvejes, og der skal udføres en nøje overvågning for statinbivirkninger (se pkt. 4.4).
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon	Interaktion ikke undersøgt. Forventet: ↔ Ledipasvir	Ingen dosisjustering af Harvoni eller methadon er nødvendig.
Methadon (Methadon vedligeholdelsesbehandling [30 til 130 mg/dagligt])/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	R-methadon ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-methadon ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
IMMUNOSUPPRIMERENDE MIDLER		
Ciclosporin <sup>g</sup>	Interaktion ikke undersøgt. Forventet: ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Ingen dosisjustering af Harvoni eller ciclosporin er nødvendig ved påbegyndelse af samtidig administration. Efterfølgende kan nøje monitorering samt mulig dosisjustering af ciclosporin være nødvendig.
Ciclosporin (600 mg enkeltdosis)/sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>h</sup>	Ciclosporin ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Tacrolimus	Interaktion ikke undersøgt. Forventet: ↔ Ledipasvir	Ingen dosisjustering af Harvoni eller tacrolimus er nødvendig ved påbegyndelse af samtidig administration. Efterfølgende kan nøje monitorering samt mulig dosisjustering af tacrolimus være nødvendig.
Tacrolimus (5 mg enkeltdosis)/sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
<b>ORALE ANTIKONTRACEPTIVA</b>		
Norgestimat/ ethinylestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Ethinylestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Ingen dosisjustering af orale antikontraceptiva er nødvendig.
Norgestimat/ ethinylestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Ethinylestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

- a Det gennemsnitlige forhold (90 % CI) af farmakokinetiske parametre for lægemidler, der administreres sammen med én type forsøgsmedicin alene eller i kombination med begge typer forsøgsmedicin. Ingen virkning = 1,00.
- b Alle interaktionsstudier blev udført hos raske frivillige.
- c Administreret som Harvoni.
- d Interval på 70-143 %, hvor der ikke opstår farmakokinetisk interaktion.
- e Disse er lægemidler inden for klassen, hvor lignende interaktioner kunne forventes.
- f Adskilt administration (med 12 timers mellemrum) af atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat og Harvoni gav lignende resultater.
- g Studiet blev udført, mens der var to andre direkte virkende antivirale midler til stede.
- h Bioækvivalens/ækvivalensgrænse 80-125 %.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

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

##### Graviditet

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

Dyreforsøg indikerer ingen direkte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er ikke blevet observeret nogen signifikante virkninger med ledipasvir eller sofosbuvir på fosterudviklingen hos rotter og kaniner. Det har imidlertid ikke været muligt helt at estimere eksponeringsmarginer, som blev opnået for sofosbuvir hos rotter i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Harvoni undgås under graviditeten.

#### Amning

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

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

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

#### Fertilitet

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

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen hos voksne

Sikkerhedsvurderingen af Harvoni er hovedsageligt baseret på samlede data fra kliniske fase 3 studier uden kontrolgrupper med 1952 patienter, der fik Harvoni i 8, 12 eller 24 uger (herunder 872 patienter, som fik Harvoni i kombination med ribavirin).

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

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

#### Bivirkninger i tabelform

De følgende bivirkninger er identificeret med Harvoni (tabel 7). Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eller meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 7: Bivirkninger identificeret med Harvoni**

Hyppighed	Bivirkning
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig	hovedpine
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig	udslæt
Ikke kendt	angioødem
<i>Almene symptomer:</i>	
Meget almindelig	træthed

Voksne med dekompenaseret cirrose og/eller som venter på levertransplantation eller efter levertransplantation

Sikkerhedsprofilen for ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin i 12 eller 24 uger hos voksne med dekompenaseret leversygdom og/eller patienter efter levertransplantation blev vurderet i to åbne studier (SOLAR-1 og SOLAR-2). Der blev ikke detekteret nogen nye bivirkninger blandt patienter med dekompenaseret cirrose og/eller patienter efter levertransplantation, som fik ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin. Selvom bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger, opstod hyppigere i dette studie sammenlignet med studier, der ekskluderede dekompenaserede patienter og/eller patienter efter levertransplantation, var de observerede bivirkninger de forventede kliniske følgevirkninger fra fremskreden leversygdom og/eller transplantation eller i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for ribavirin (se pkt. 5.1 for detaljer om dette studie).

Reduktion i hæmoglobin til <10 g/dl og <8,5 g/dl i løbet af behandlingen blev oplevet hos hhv. 39 % og 13 % af patienterne i behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin. Ribavirin blev seponeret hos 15 % af patienterne.

7 % af de levertransplanterede patienter fik modificeret deres immunsupprimerende lægemidler.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ledipasvir/sofosbuvir blev administreret i 12 uger hos 18 patienter med CHC-genotype 1 og svært nedsat nyrefunktion i et åbent studie (Studie 0154). I dette begrænsede kliniske datasæt var hyppigheden af bivirkninger ikke tydeligt øget i forhold til forventningen for patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Harvonis sikkerhed blev vurderet i et 12-ugers, ikke-kontrolleret studie hos 95 patienter med ESRD, som krævede dialyse (Studie 4063). Eksponeringen for sofosbuvirs metabolit GS-331007 var i dette studie 20 gange højere, hvilket oversteg de niveauer, hvor der blev set bivirkninger i prækliniske forsøg. I dette begrænsede kliniske datasæt var hyppigheden af bivirkninger og dødsfald ikke tydeligt øget i forhold til forventningen for ESRD-patienter.

Pædiatrisk population

Harvonis sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre er baseret på data fra et fase 2, ikke-blindet klinisk studie (Studie 1116), der inkluderede 226 patienter, som blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 eller 24 uger eller ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin i 24 uger. De observerede bivirkninger var i overensstemmelse med de observerede i kliniske studier med ledipasvir/sofosbuvir hos voksne (se Tabel 7).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hjertearytmier*

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

## *Hudlidelser*

Hyppighed ikke kendt: Stevens-Johnson syndrom

## Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP51

#### Virkningsmekanisme

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

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

#### Antiviral aktivitet

EC<sub>50</sub>-værdier af ledipasvir og sofosbuvir mod fuld længde eller kimære replikoner, der koder NS5A- og NS5B-sekvenser fra kliniske isolater er beskrevet i tabel 8. Tilstedeværelsen af 40 % humant serum havde ingen virkning på sofosbuvirs anti-HCV-aktivitet, men reducerede anti-HCV-aktiviteten af ledipasvir 12 gange mod genotype 1a HCV-replikoner.

**Tabel 8: Aktiviteten af ledipasvir og sofosbuvir mod kimere replikoner**

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

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

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

## Resistens

### I cellekultur

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

HCV-replikoner med nedsat følsomhed over for sofosbuvir er blevet udvalgt i cellekultur for flere genotyper, herunder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Nedsat følsomhed over for sofosbuvir var forbundet med den primære NS5B-substitution S282T i alle de undersøgte replikon-genotyper. *Site-directed* mutagenese af S282T-substitutionen i replikoner fra 8 genotyper tildelte 2 til 18 gange nedsat følsomhed over for sofosbuvir, og reducerede den virale replikationskapacitet med 89 % til 99 %, sammenlignet med den tilhørende vildtype.

### I kliniske studier – Voksne - genotype 1

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

NS5A-varianter, der forårsager resistens (*resistance-associated variants*, RAV'er) blev observeret i isolater efter *baseline* fra 29/37 patienter (22/29 genotype 1a og 7/8 genotype 1b), der ikke opnåede vedvarende virologisk respons (*sustained virologic response*, SVR). Ud af de 29 genotype 1a-patienter, som kvalificerede for resistenstestning havde 22/29 (76 %) patienter en eller flere NS5A-RAV'er ved positionerne K24, M28, Q30, L31, S38 og Y93 ved tidspunktet for svigt, mens de resterende 7/29 patienter ikke havde NS5A-RAV'er, der kunne detekteres ved tidspunktet for svigt. De mest almindelige varianter var Q30R, Y93H og L31M. Ud af de 8 genotype 1b-patienter, som kvalificerede for resistenstestning havde 7/8 (88 %) en eller flere NS5A-RAV'er ved positionerne L31 og Y93 ved tidspunktet for svigt, mens 1/8 patienter ikke havde NS5A-RAV'er, ved tidspunktet for svigt. Den mest almindelige variant var Y93H. Blandt de 8 patienter, som ikke havde NS5A-RAV'er ved tidspunktet for svigt, fik 7 patienter 8 ugers behandling (n = 3 med

ledipasvir/sofosbuvir, n = 4 med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) og 1 patient fik ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger. I fænotype-analyser viste isolater efter *baseline* fra patienter, som havde NS5A-RAV'er ved tidspunktet for svigt, 20- til mindst 243 gange (den højest testede dosis) nedsat følsomhed over for ledipasvir. *Site-directed* mutagenese af Y93H-substitutionen i både genotype 1a og 1b samt Q30R- og L31M-substitutionen i genotype 1a tildelte høje niveauer af nedsat følsomhed over for ledipasvir (interval på 544 til 1.677 gange større ændring i EC<sub>50</sub>).

Blandt levertransplanterede patienter med kompenseret leversygdom eller patienter med dekompenaseret leversygdom enten før eller efter transplantation (studierne SOLAR-1 og SOLAR-2) var recidiv forbundet med detektion af en eller flere af følgende NS5A RAV'er: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D og Y93H/C hos 12/14 genotype 1a-patienter, og L31M, Y93H/N hos 6/6 genotype 1b-patienter.

En NS5B-substitution E237G blev detekteret hos 3 patienter (1 genotype 1b og 2 genotype 1a) i fase 3-studier (ION-3, ION-1 og ION-2), og hos 3 patienter med genotype 1a-infektion i studierne SOLAR-1 og SOLAR-2 på tidspunktet for recidiv. E237G-substitutionen viste en 1,3 gange nedsat følsomhed over for sofosbuvir i genotype 1a-replikonanalysen. Den kliniske betydning af denne substitution kendes på nuværende tidspunkt ikke.

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

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

#### *I kliniske studier – Voksne - genotype 2, 3, 4, 5 og 6*

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

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

Hos genotype 4-, 5- og 6-inficerede patienter er kun et lille antal blevet evalueret (i alt 5 patienter med svigt). NS5A-substitutionen Y93C opstod i HCV hos 1 patient (genotype 4), mens NS5A-RAV'er, som var til stede ved *baseline*, blev observeret på tidspunktet for svigt hos samtlige patienter. I SOLAR-2-studiet udviklede en patient med genotype 4d NS5B-substitutionen E237G på tidspunktet for recidiv. Den kliniske betydning af denne substitution kendes på nuværende tidspunkt ikke.

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

#### Virkning af *baseline* HCV-resistensassocierede varianter på behandlingsresultatet

##### *Voksne - genotype 1*

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



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

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

Blandt levertransplanterede patienter med kompenseret leversygdom (studierne SOLAR-1 og SOLAR-2) forekom der ikke recidiv hos patienter med *baseline*-NS5A RAV'er (n = 23) efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Blandt patienter med dekompenaseret leversygdom (før og efter transplantation) recidiverede 4/16 (25 %) patienter med NS5A RAV'er, der gav en  $> 100$  gange større resistens efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin sammenlignet med 7/120 (6 %) patienter uden *baseline*-NS5A RAV'er eller RAV'er, der gav en  $\leq 100$  gange større ændring.

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

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

#### *Voksne - genotype 2, 3, 4, 5 og 6*

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

#### Pædiatriske patienter

Tilstedeværelsen af NS5A og/eller NS5B-RAV'er før behandling påvirkede ikke behandlingsresultaterne, da alle personer med RAV'er før behandling opnåede SVR12 og SVR24. En 8 år gammel person med genotype 1a HCV-infektion, der ikke opnåede SVR12, havde ingen *baseline*-NS5A eller -NS5B-nukleosidhæmmer-RAV'er og havde udviklet NS5A-RAV Y93H ved recidiv.

#### Krydsresistens

Ledipasvir var fuldt aktiv over for substitutionen S282T i NS5B, som er forbundet med resistens over for sofosbuvir, mens alle substitutioner forbundet med resistens over for ledipasvir i NS5A var helt følsomme over for sofosbuvir. Både sofosbuvir og ledipasvir var helt aktive mod substitutioner, der var forbundet med resistens over for andre direkte virkende antivirale midler med forskellige virkningsmekanismer, såsom NS5B non-nukleosidhæmmere og NS3 proteasehæmmere. NS5A-substitutioner, der giver resistens over for ledipasvir, kan reducere den antivirale aktivitet af andre NS5A-hæmmere.

## Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

**Tabel 9: Demografi og baseline karakteristika i studie ION-3**

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

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

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

**Tabel 10: Responsrater i ION-3-studiet**

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

	<b>LDV/SOF 8 uger (n = 215)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 uger (n = 216)</b>	<b>LDV/SOF 12 uger (n = 216)</b>
Genotype 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

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

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

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

**Tabel 11: Recidivrater pr. *baseline* karakteristika i ION-3-studiet, population med virologisk svigt\***

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

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

a HCV-RNA-værdier blev bestemt ved hjælp af Roche TaqMan-analysen, 1 patients HCV-RNA kan variere fra besøg til besøg.

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

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

**Tabel 12: Demografi og *baseline* karakteristika i studie ION-1**

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

Patientdisposition	LDV/SOF 12 uger (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 uger (n = 217)	LDV/SOF 24 uger (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 uger (n = 217)	I ALT (n = 865)
Kan ikke fortolkes	<1 % (1)	1 % (2)	<1 % (1)	0 % (0)	<1 % (4)

- a To patienter i behandlingsarmen med 12-ugers LDV/SOF, en patient i behandlingsarmen med 12-ugers LDV/SOF + RBV, to patienter i behandlingsarmen med 24-ugers LDV/SOF og to patienter i behandlingsarmen med 24-ugers LDV/SOF+RBV havde ikke en bekræftet genotype 1-undertype.
- b Ikke manglende FibroTest-resultater blev kortlagt til Metavir-scores i henhold til: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabel 13: Responsrater i ION-1-studiet**

	LDV/SOF 12 uger (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 217)	LDV/SOF 24 uger (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>				
Virologisk svigt under behandling	0/213 <sup>a</sup>	0/217	<1 % (1/217)	0/216
Recidiv <sup>b</sup>	<1 % (1/212)	0/217	<1 % (1/215)	0/216
Andet <sup>c</sup>	<1 % (2/213)	3 % (6/217)	<1 % (2/217)	<1 % (2/217)
<i>SVR-rater for udvalgte undergrupper</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotype 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Cirrose<sup>d</sup></i>				
Nej	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Ja	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

- a En patient blev ekskluderet fra behandlingsarmen med 12 ugers LDV/SOF, og en patient blev ekskluderet fra behandlingsarmen med 24 ugers LDV/SOF+RBV, da begge patienter var inficeret med CHC-genotype 4.
- b Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.
- c Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. *lost to follow-up*).
- d Patienter med manglende cirrose-status blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.

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

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

**Tabel 14: Demografi og baseline karakteristika i studie ION-2**

Patientdisposition	LDV/SOF 12 uger (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 uger (n = 111)	LDV/SOF 24 uger (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 uger (n = 111)	I ALT (n = 440)
Alder (år): median (interval)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Køn: Mand	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Race: Sort/amerikaner af afrikansk herkomst	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Hvid	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotype 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Tidligere HCV-behandling</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) <sup>a</sup>
HCV-proteasehæmmer + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) <sup>a</sup>
IL28CC-genotype	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)

Patientdisposition	LDV/SOF 12 uger (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 uger (n = 111)	LDV/SOF 24 uger (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 uger (n = 111)	I ALT (n = 440)
<i>FibroTest-bestemt Metavir-score<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Kan ikke fortolkes	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	<1 % (2)

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

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

**Tabel 15: Responsrater i studie ION-2**

	LDV/SOF 12 uger (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 111)	LDV/SOF 24 uger (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>				
Virologisk svigt under behandling	0/109	0/111	0/109	<1 % (1/111)
Recidiv <sup>a</sup>	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Andet <sup>b</sup>	0/109	0/111	<1 % (1/109)	0/111
<i>SVR-rater for udvalgte undergrupper</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotype 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Cirrose</i>				
Nej	95 % (83/87)	100 % (88/88) <sup>c</sup>	99 % (85/86) <sup>c</sup>	99 % (88/89)
Ja <sup>d</sup>	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Tidligere HCV-behandling</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-proteasehæmmer + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

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

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

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

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

Tabel 16 viser recidivrater med det 12-ugers regime (med eller uden ribavirin) for udvalgte undergrupper (se også tidligere pkt. "Virkning af *baseline* HCV-resistensassocierede varianter på behandlingsresultatet"). Hos patienter uden cirrose forekom recidiv kun ved tilstedeværelse af *baseline*-NS5A-RAV'er, og i løbet af behandling med ledipasvir/sofosbuvir uden ribavirin. Hos patienter med cirrose forekom recidiver med begge regimer, og ved fravær og tilstedeværelse af *baseline*-NS5A-RAV'er.

**Tabel 16: Recidivrater for udvalgte undergrupper i studie ION-2**

	LDV/SOF 12 uger (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 111)	LDV/SOF 24 uger (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 111)
Antal responders ved behandlingens afslutning	108	111	109	110
<i>Cirrose</i>				
Nej	5 % (4/86) <sup>a</sup>	0 % (0/88) <sup>b</sup>	0 % (0/86) <sup>b</sup>	0 % (0/88)
Ja	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Tilstedeværelse af NS5A-substitution ved baseline forbundet med resistens<sup>c</sup></i>				
Nej	3 % (3/91) <sup>d</sup>	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) <sup>f</sup>

	<b>LDV/SOF 12 uger (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 uger (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 111)</b>
Ja	24 % (4/17) <sup>c</sup>	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

- a Disse 4 patienter uden cirrose med recidiv havde alle NS5A-polymorfisme forbundet med resistens ved *baseline*.  
b Patienter med manglende cirrose-status blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.  
c Analysen (ved dyb sekventering) omfattede NS5A-polymorfismer forbundet med resistens, der gav >2,5 gange ændring i EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T og Y93C/F/H/N/S for genotype 1a HCV-infektion og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S for genotype 1b HCV-infektion).  
d 3/3 af disse patienter havde cirrose.  
e 0/4 af disse patienter havde cirrose.  
f 1 patient, der opnåede en virusbelastning < LLOQ ved behandlingens afslutning, havde manglende NS5A-data ved *baseline*, og var ekskluderet fra analysen.

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

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

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

Demografi og *baseline* karakteristika var afbalanceret i de 2 behandlingsgrupper. Medianalderen var 56 år (interval 23 til 77), 74 % af patienterne var mænd, 97 % var hvide, 63 % havde genotype 1a HCV-infektion, 94 % havde non-CC IL28B-alleler (CT eller TT).

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

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

Virkningen af ledipasvir/sofosbuvir hos patienter, hvor behandling med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN svigtede, understøttes af 2 kliniske studier. I studie 1118 blev 44 patienter med genotype 1-infektion, herunder 12 patienter med cirrose, hvor behandling med sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN eller med sofosbuvir + ribavirin tidligere havde svigtet, behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger. SVR var 100 % (44/44). I studie ION-4 indgik 13 patienter med samtidig HCV/hiv 1-infektion med genotype 1, herunder 1 patient med cirrose, hvor et regime med sofosbuvir + ribavirin havde svigtet. SVR var 100 % (13/13) efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

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

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

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

**Tabel 17: Responsrater i studie ION-4**

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

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

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

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

#### *Voksne med samtidig infektion med HCV/hiv – ERADICATE*

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

#### *Patienter, der venter på levertransplantation og efter levertransplantation – SOLAR-1 og SOLAR-2*

SOLAR-1 og SOLAR-2 var 2 åbne kliniske studier, der evaluerede 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin hos patienter med genotype 1 og 4 HCV-infektion, der har gennemgået en levertransplantation, og/eller som har dekompenaseret leversygdom. De 2 studier havde et identisk studiedesign. Patienterne indgik i en ud af de syv grupper baseret på levertransplantationsstatus og sværhedsgraden af nedsat leverfunktion (se tabel 18). Patienter med en CPT-score > 12 blev ekskluderet. Inden for hver gruppe blev patienter randomiseret i et 1:1 forhold til at få ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 eller 24 uger.

Demografi og *baseline* karakteristika var afbalanceret på tværs af behandlingsgrupperne. Blandt de 670 behandlede patienter var medianalderen 59 år (interval 21 til 81 år); 77 % af patienterne var mænd; 91 % var hvide; det gennemsnitlige kropsmasseindeks var 28 kg/m<sup>2</sup> (interval 18 til 49 kg/m<sup>2</sup>); 94 % og 6 % havde hhv. genotype 1 og 4 HCV-infektion; tidligere HCV-behandling svigtede hos 78 % af patienterne. Blandt patienterne, som havde dekompenaseret cirrose (før eller efter transplantation), var hhv. 64 % og 36 % CPT-klasse B og C ved screening, 24 % havde en *baseline* MELD-score (model for end stage liver disease) på over 15.

**Tabel 18: Kombinerede responsrater (SVR12) i studierne SOLAR-1 og SOLAR-2**

	<b>LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 307)<sup>a,b</sup></b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 307)<sup>a,b</sup></b>
	<b>SVR</b>	<b>SVR</b>
<i>Før transplantation</i>		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
<i>Efter transplantation</i>		
Metavir-score F0-F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)

	<b>LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 307)<sup>a,b</sup></b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 307)<sup>a,b</sup></b>
	<b>SVR</b>	<b>SVR</b>
CPT A <sup>c</sup>	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B <sup>c</sup>	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C <sup>c</sup>	57 % (4/7)	78 % (7/9)
FCH	100 % (7/7)	100 % (4/4)

- a 12 patienter transplanteret inden uge 12 efter behandling med HCV-RNA <LLOQ ved den sidste måling før transplantation blev ekskluderet.
- b 2 patienter, som ikke havde dekomenseret cirrose, og som heller ikke havde fået foretaget en levertransplantation, blev ekskluderet, da de ikke opfyldte inklusionskriterierne for nogen af behandlingsgrupperne.
- c CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = fibroserende kolestatisk hepatitis. CPT A = CPT-score 5-6 (kompenseret), CPT B = CPT-score 7-9 (dekomenseret), CPT C = CPT-score 10-12 (dekomenseret).

40 patienter med CHC-genotype 4 indgik i studierne SOLAR-1 og SOLAR-2, SVR 12 var 92 % (11/12) og 100 % (10/10) hos levertransplanterede patienter uden dekomenseret cirrose og 60 % (6/10) og 75 % (6/8) hos patienter med dekomenseret cirrose (før og efter levertransplantation) behandlet i hhv. 12 eller 24 uger. Af de 7 patienter, som ikke opnåede SVR12, recidiverede 3, som alle havde dekomenseret cirrose og blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger.

Ændringer i MELD- og CPT-score fra *baseline* til uge 12 efter behandling blev analyseret for alle patienter med dekomenseret cirrose (før eller efter transplantation), som opnåede SVR12 og for hvem data var tilgængelige (n = 123) til vurdering af virkningen af SVR12 på leverfunktionen.

*Ændring i MELD-score (model for end stage liver disease):* Blandt dem, som opnåede SVR12 med 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, havde hhv. 57 % (70/123) og 19 % (23/123) en forbedring eller ingen ændring i MELD-score fra *baseline* til 12 uger efter behandling; af de 32 patienter, hvis MELD-score var  $\geq 15$  ved *baseline*, havde 59 % (19/32) en MELD-score  $< 15$  ved uge 12 efter behandlingen. Forbedringen i de observerede MELD-scores skyldtes i høj grad forbedringer i total-bilirubin.

*Ændring i CPT-score og klasse:* Blandt patienter, som opnåede SVR12 med 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin, havde hhv. 60 % (74/123) og 34 % (42/123) en forbedring eller ingen ændring af CPT-scorer fra *baseline* til uge 12 efter behandlingen; af de 32 patienter, som havde CPT C cirrose ved *baseline*, havde 53 % (17/32) CPT B cirrose ved uge 12 efter behandlingen; af de 88 patienter, som havde CPT B cirrose ved *baseline*, havde 25 % (22/88) CPT A cirrose ved uge 12 efter behandlingen. Forbedringen i CPT-scores skyldtes i høj grad forbedringer i total-bilirubin og albumin.

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

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

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

Ved genotype 2-, 4-, 5- og 6-infektion bestod behandlingen af ledipasvir/sofosbuvir uden ribavirin i 12 uger (tabel 19). Ved genotype 3-infektion blev ledipasvir/sofosbuvir givet med eller uden ribavirin, også i 12 uger (tabel 20).

**Tabel 19: Responsrater (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger hos patienter med genotype 2-, 4-, 5- og 6-HCV-infektion.**

Studie	GT	n	TE <sup>a</sup>	SVR12		Recidiv <sup>b</sup>
				I alt	Cirrose	
Studie 1468 (LEPTON)	2	26	19 % (5/26)	96 % (25/26)	100 % (2/2)	0 % (0/25)
Studie 1119	4	44	50 % (22/44)	93 % (41/44)	100 % (10/10)	7 % (3/44)



Studie	GT	n	TE <sup>a</sup>	SVR12		Recidiv <sup>b</sup>
				I alt	Cirroze	
Studie 1119	5	41	49 % (20/41)	93 % (38/41)	89 % (8/9)	5 % (2/40)
Studie 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0 % (0/25)	96 % (24/25)	100 % (2/2)	4 % (1/25)

a TE: antal behandlingserfarne patienter.

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

**Tabel 20: Responsrater (SVR12) hos patienter with genotype 3-infektion (ELECTRON-2)**

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

NS: ikke undersøgt.

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

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Studie 0154 var et ikke-blindet studie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 18 genotype 1 HCV-inficerede patienter med svært nedsat nyrefunktion, der ikke krævede dialyse. Ved *baseline* havde 2 patienter cirrose, og den gennemsnitlige eGFR var 24,9 ml/min. (interval: 9,0-39,6). Der blev opnået SVR12 hos 18/18 patienter.

Studie 4063 var et åbent klinisk studie med tre grupper, som evaluerede 8, 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos i alt 95 patienter med CHC-genotype 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) eller 6 (2 %) og ESRD, der krævede dialyse: 45 behandlingsnaive genotype 1 HCV-inficerede patienter uden cirrose fik ledipasvir/sofosbuvir i 8 uger; 31 behandlingserfarne genotype 1 HCV-inficerede patienter, og behandlingsnaive eller behandlingserfarne patienter med genotype 2, 5 og 6 infektion uden cirrose fik ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger; og 19 genotype 1, 2 og 4 HCV-inficerede patienter med kompenseret cirrose fik ledipasvir/sofosbuvir i 24 uger. Ud af de i alt 95 patienter havde ved *baseline* 20 % af patienterne cirrose, 22 % var behandlingserfarne, 21 % havde fået foretaget en nyretransplantation, 92 % var i hæmodialyse, og 8 % var i peritoneal dialyse; den gennemsnitlige varighed i dialyse var 11,5 år (interval: 0,2 til 43,0 år). SVR-raterne for grupperne, som fik 8, 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir, var henholdsvis 93 % (42/45), 100 % (31/31) og 79 % (15/19). Ud af de 7 patienter, som ikke opnåede SVR12, oplevede ingen virologisk svigt eller recidiv.

#### *Pædiatrisk population*

Virkningen af ledipasvir/sofosbuvir hos HCV-inficerede patienter i alderen 3 år og ældre blev vurderet i et fase 2, ikke-blindet klinisk studie, der inkluderede 226 patienter: 221 patienter med CHC-genotype 1, 2 patienter med CHC-genotype 3 og 3 patienter med CHC-genotype 4 (Studie 1116) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

#### *Patienter i alderen 12 til <18 år:*

Ledipasvir/sofosbuvir blev evalueret hos 100 patienter i alderen 12 til <18 år med genotype 1 HCV-infektion. I alt 80 patienter (n = 80) var behandlingsnaive, mens 20 patienter (n = 20) var behandlingserfarne. Alle patienterne blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger.

Demografi og *baseline* karakteristika var afbalanceret på tværs af behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. Medianalderen var 15 år (interval: 12 til 17); 63 % af patienterne var kvinder; 91 % var hvide, 7 % var sorte og 2 % var asiater; 13 % var latinamerikanere; den gennemsnitlige kropsvægt var 61,3 kg (interval: 33,0 til 126,0 kg); 55 % havde *baseline* HCV-RNA-niveauer større end eller lig med 800.000 IE/ml; 81 % havde genotype 1a HCV-infektion;

og 1 patient, der var behandlingsnaiv, havde kendt cirrose. De fleste af patienterne (84 %) var blevet inficeret gennem vertikal transmission.

SVR12-raten var samlet 98 % (98 % [78/80] hos behandlingsnaive patienter og 100 % [20/20] hos behandlingserfarne patienter). I alt 2 ud af 100 patienter (2 %), begge behandlingsnaive, opnåede ikke SVR12 (på grund af tab af opfølgning). Ingen patient oplevede virologisk svigt.

#### *Patienter i alderen 6 til <12 år:*

Ledipasvir/sofosbuvir blev evalueret hos 92 patienter i alderen 6 til <12 år med genotype 1, 3 eller 4 HCV-infektion. I alt 72 patienter (78 %) var behandlingsnaive, mens 20 patienter (22 %) var behandlingserfarne. 89 patienter (87 patienter med genotype 1 HCV-infektion og 2 patienter med genotype 4 HCV-infektion) blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger, 1 behandlingserfaren patient med genotype 1 HCV-infektion og cirrose blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 24 uger og 2 behandlingserfarne patienter med genotype 3 HCV-infektion blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin i 24 uger.

Medianalderen var 9 år (interval: 6 til 11); 59 % af patienterne var mænd; 79 % var hvide, 8 % var sorte og 5 % var asiater; 10 % var latinamerikanere; den gennemsnitlige kropsvægt var 32,8 kg (interval: 17,5 til 76,4 kg); 59 % havde *baseline* HCV-RNA-niveauer større end eller lig med 800.000 IE/ml; 84 % havde genotype 1a HCV-infektion; 2 patienter (1 behandlingsnaiv, 1 behandlingserfaren) havde kendt cirrose. De fleste af patienterne (97 %) var blevet inficeret gennem vertikal transmission.

SVR-raten var samlet 99 % (hhv. 99 % [88/89], 100 % [1/1] og 100 % [2/2] hos patienter behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger, ledipasvir/sofosbuvir i 24 uger og ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin i 24 uger). Den ene behandlingsnaive patient med genotype 1 HCV-infektion og cirrose, der blev behandlet med Harvoni i 12 uger, opnåede ikke SVR12 og fik recidiv.

#### *Patienter i alderen 3 til <6 år:*

Ledipasvir/sofosbuvir blev evalueret hos 34 patienter i alderen 3 til <6 år med genotype 1 (n = 33) eller genotype 4 (n = 1) HCV-infektion. Alle patienterne var behandlingsnaive og blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger. Medianalderen var 5 år (interval: 3 til 5); 71 % af patienterne var kvinder; 79 % var hvide, 3 % var sorte og 6 % var asiater; 18 % var latinamerikanere; den gennemsnitlige kropsvægt var 19,2 kg (interval: 10,7 til 33,6 kg); 56 % havde *baseline* HCV-RNA-niveauer større end eller lig med 800.000 IE/ml; 82 % havde genotype 1a HCV-infektion; ingen patienter havde kendt cirrose. Alle patienterne (100 %) var blevet inficeret gennem vertikal transmission.

SVR-raten var samlet 97 % (97 % [32/33] hos patienter med genotype 1 HCV-infektion og 100 % [1/1] hos patienter med genotype 4 HCV-infektion). 1 patient, der præmaturt ophørte med studiebehandlingen efter 5 dage pga. anormal smag af medicinen, opnåede ikke SVR.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

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

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse hos HCV-inficerede patienter, var den geometriske gennemsnitlige *steady-state* AUC<sub>0-24</sub> for ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542) og GS-331007 (n = 2.113) hhv. 7.290, 1.320 og 12.000 ng•t/ml. *Steady-state* C<sub>max</sub> for ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 var hhv. 323, 618 og 707 ng/ml. Sofosbuvir og GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> og C<sub>max</sub> var sammenlignelige hos raske voksne personer, samt hos patienter med HCV-infektion. I forhold til raske personer (n = 191) var ledipasvir AUC<sub>0-24</sub> og C<sub>max</sub> hhv. 24 % lavere og 32 % lavere hos

HCV-inficerede patienter. Ledipasvir AUC er dosisproportional over doseringsintervallet fra 3 mg til 100 mg. Sofosbuvir og GS-331007 AUC'er er næsten dosisproportionale over doseringsintervallet fra 200 mg til 400 mg.

#### *Virkning af mad*

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

#### Fordeling

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

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

#### Biotransformation

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

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

#### Elimination

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

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

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

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

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

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

#### Farmakokinetik hos specielle populationer

##### *Race og køn*

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

##### *Ældre*

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

##### *Nedsat nyrefunktion*

Et resumé af virkningen af forskellige grader af nedsat nyrefunktion (RI) på eksponeringer for indholdsstofferne i Harvoni sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, som beskrevet nedenfor, vises i tabel 21.

**Tabel 21: Virkningen af forskellige grader af nedsat nyrefunktion (RI) på eksponeringer (AUC) for sofosbuvir, GS-331007 og ledipasvir sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion**

	HCV-negative forsøgspersoner					HCV-inficerede forsøgspersoner	
	Mildt RI (eGFR $\geq 50$ og <80 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Moderat RI (eGFR $\geq 30$ og <50 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Svært RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD, der krævede dialyse		Svært RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD, der krævede dialyse
				Doseret 1 time før dialyse	Doseret 1 time efter dialyse		
Sofosbuvir	1,6 gange↑	2,1 gange↑	2,7 gange↑	1,3 gange↑	1,6 gange↑	~2 gange↑	1,9 gange↑
GS-331007	1,6 gange↑	1,9 gange↑	5,5 gange↑	$\geq 10$ gange↑	$\geq 20$ gange↑	~6 gange↑	23 gange↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 gange↑

↔ angiver ingen klinisk relevant ændring i eksponering for ledipasvir.

Ledipasvirs farmakokinetik blev undersøgt med en enkelt dosis af 90 mg ledipasvir hos HCV-negative voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min ved Cockcroft-Gault, median [interval] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt hos HCV-negative voksne patienter med let ( $\text{eGFR} \geq 50$  og  $< 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), moderat ( $\text{eGFR} \geq 30$  og  $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), svært nedsat nyrefunktion ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) og patienter med ESRD, der krævede hæmodialyse efter en enkelt 400 mg dosis sofosbuvir i forhold til patienter med normal nyrefunktion ( $\text{eGFR} > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). GS-331007 fjernes effektivt ved hæmodialyse, med en ekstraktionskoefficient på ca. 53 %. Efter en enkelt 400 mg dosis af sofosbuvir fjernede en 4-timers hæmodialysesession 18 % af den administrerede sofosbuvir-dosis.

Hos HCV-inficerede voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion, behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger ( $n = 18$ ), var farmakokinetikken for ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 i overensstemmelse med, hvad der blev observeret hos HCV-negative patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetikken af ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 blev undersøgt hos HCV-inficerede voksne patienter med ESRD, der krævede dialyse, og som blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir ( $n = 94$ ) i 8, 12 eller 24 uger, og sammenlignet med patienter uden nedsat nyrefunktion i fase 2-/3-studierne med ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Nedsat leverfunktion*

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

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt efter 7 dages dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-inficerede voksne patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT-klasse B og C). I forhold til patienter med normal leverfunktion var sofosbuvir  $\text{AUC}_{0-24}$  126 % og 143 % højere ved moderat og svært nedsat leverfunktion, mens GS-331007  $\text{AUC}_{0-24}$  var hhv. 18 % og 9 % højere. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter indikerer, at cirrose (inklusive dekompenaseret cirrose) ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007.

#### *Legemsvægt*

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

#### *Pædiatrisk population*

Ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 eksponering hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre var lig med den hos voksne fra fase 2/3 studierne efter administration af ledipasvir/sofosbuvir. 90 % konfidensintervaller for geometriske gennemsnitlige forhold fundet ved mindste kvadraters metode for alle PK-parametre af interesse var inden for de forudbestemte ækvivalensgrænser på mindre end 2 gange (50 % til 200 %) med undtagelse af ledipasvir  $C_{\text{tau}}$  hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og ældre, som var 84 % højere (90 % CI: 168 % til 203 %) og blev ikke betragtet som klinisk relevant.

Farmakokinetikken af ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 hos pædiatriske patienter i alderen  $< 3$  år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Ledipasvir

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

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

Ledipasvir var ikke karcinogent i et 26-ugers forsøg med rasH2 transgene mus, samt et 2-årigt karcinogenicitetsforsøg med rotter ved eksponeringer op til 26 gange højere hos mus og 8 gange højere hos rotter end den humane eksponering.

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

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

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

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

### Miljörisikovurdering

Miljörisikovurderingsforsøg har vist, at ledipasvir har potentialet til at være meget persistent og meget bioakkumulerende (vPvB) i miljøet (se pkt. 6.6).

### Sofosbuvir

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Copovidon  
Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosematrik  
Kolloid vandfri silica  
Magnesiumstearat

#### Filmovertrukne

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret  
Titandioxid  
Macrogol  
Talcum  
Sunset yellow FCF (E110) (kun Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

6 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- ydre kartoner indeholdende 1 tabletbeholder med 28 filmovertrukne tabletter
- og kun for 90 mg/400 mg tabletter, ydre kartoner indeholdende 84 (3 tabletbeholdere med 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. november 2014

Dato for seneste fornyelse: 01. august 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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



## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 33,75 mg/150 mg overtrukket granulat i brev  
Harvoni 45 mg/200 mg overtrukket granulat i brev

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Harvoni 33,75 mg/150 mg overtrukket granulat i brev

Hvert brev indeholder 33,75 mg ledipasvir og 150 mg sofosbuvir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 220 mg lactose (som monohydrat).

Harvoni 45 mg/200 mg overtrukket granulat i brev

Hvert brev indeholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 295 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Overtrukket granulat i brev.

Orange, overtrukket granulat i brev.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Harvoni er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

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

### **4.2 Dosering og administration**

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

#### Dosering

Den anbefalede dosis af Harvoni til pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre er baseret på vægt (som angivet i tabel 2) og kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

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

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

- a Se tabel 2 for anbefalinger vedrørende vægtbaseret dosering af Harvoni til pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre.  
b Voksne: Vægtbaseret ribavirin (<75 kg = 1.000 mg og ≥75 kg = 1.200 mg) administreret oralt fordelt på 2 doser sammen med mad.  
c Pædiatriske patienter: For anbefalinger vedrørende dosering af ribavirin, se tabel 4 nedenfor.  
d For anbefalinger vedrørende dosering af ribavirin til voksne patienter med dekompenaseret cirrose, se tabel 3 nedenfor.

**Tabel 2: Dosering af Harvoni oralt granulat\* til pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre**

Legemsvægt (kg)	Dosering af oral granulat i brev	Daglig dosis af ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	2 breve granulat á 45 mg/200 mg 1 gang dagligt	90 mg/400 mg/dag
17 til < 35	1 brev granulat á 45 mg/200 mg 1 gang dagligt	45 mg/200 mg/dag
< 17	1 brev granulat á 33,75 mg/150 mg 1 gang dagligt	33,75 mg/150 mg/dag

\* Harvoni er også tilgængelig som 45 mg/200 mg og 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Harvoni filmovertrukne tabletter.

**Tabel 3: Vejledning vedrørende dosering af ribavirin ved administration sammen med Harvoni til voksne patienter med dekompenaseret cirrose**

Patient	Ribavirin-dosis*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasse B cirrose før transplantation	1.000 mg pr. dag for patienter < 75 kg og 1.200 mg for patienter, som vejer ≥ 75 kg
CPT-klasse C cirrose før transplantation	Startdosis på 600 mg, som kan optitreres til maksimum 1.000/1.200 mg (1.000 mg til patienter, som vejer < 75 kg, og 1.200 mg til patienter, som vejer ≥ 75 kg), hvis den er veltolereret. Hvis startdosis ikke er veltolereret, bør dosis reduceres efter klinisk indikation baseret på hæmoglobinniveauer
CPT-klasse B eller C cirrose efter transplantation	

\* Hvis en mere normaliseret ribavirin-dosis (efter vægt og nyrefunktion) ikke kan opnås på grund af tolerabilitet, skal 24 ugers behandling med Harvoni + ribavirin overvejes for at minimere risikoen for recidiv.

Når ribavirin føjes til Harvoni til voksne, henvises også til produktresuméet for ribavirin.

Hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre anbefales følgende ribavirin-dosis, hvor ribavirin fordeles på 2 daglige doser og gives sammen med mad:

**Tabel 4: Vejledning vedrørende dosering af ribavirin ved administration sammen med Harvoni til pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre.**

Legemsvægt kg	Ribavirin-dosis*
<47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-74	1.000 mg/dag
> eller = 75	1.200 mg/dag

\* Den daglige dosis af ribavirin er vægtbaseret og administreres oralt fordelt på 2 doser sammen med mad.

#### *Dosismodifikation af ribavirin hos voksne, der tager 1.000-1.200 mg dagligt*

Hvis Harvoni anvendes i kombination med ribavirin og en patient har en alvorlig bivirkning, som muligvis er relateret til ribavirin, skal dosis af ribavirin modificeres eller seponeres, hvis det er hensigtsmæssigt, indtil bivirkningen svinder eller reduceres i sværhedsgrad. Tabel 5 giver retningslinjer for dosismodifikationer og seponering baseret på patientens hæmoglobinkoncentration og kardielle status.

**Tabel 5: Retningslinjer for dosismodifikation af ribavirin ved samtidig administration af Harvoni hos voksne**

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

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

#### *Pædiatrisk population i alderen <3 år*

Harvonis sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen <3 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### *Manglende dosis*

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

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

#### *Ældre*

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering af Harvoni er påkrævet for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og nyresygdom i slutstadiet (ESRD, *end stage renal disease*), der kræver dialyse. Harvoni kan anvendes hos disse patienter uden dosisjustering, når ingen andre relevante behandlingsmuligheder er tilgængelige (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### Administration

Til oral anvendelse.

Harvoni kan tages enten sammen med eller uden mad.

Som en hjælp til at synke Harvoni oralt granulat kan mad eller vand anvendes, som anvist nedenfor. Alternativt kan Harvoni synkes uden mad eller vand.

#### *Sådan tages Harvoni sammen med mad som en hjælp til at synke det*

For at administrere sammen med mad som en hjælp til at synke granulatet, skal patienterne instrueres i at strø granulatet på en eller flere skefulde med syrefri, blød mad med stuetemperatur eller derunder. Patienterne skal instrueres i at tage Harvoni granulatet indenfor 30 minutter efter, at det er let blandet med mad, og til at synke al indholdet uden at tygge for at undgå en bitter smag. Eksempler på syrefri madvarer omfatter chokoladesirup, kartoffelmos og is.

#### *Sådan tages Harvoni sammen med vand som en hjælp til at synke det*

For at administrere sammen med vand, skal patienterne instrueres i at granulatet kan indtages direkte i munden og synkes med vand.

#### *Sådan kan Harvoni granulat tages uden mad eller vand*

For at administrere uden mad eller vand, skal patienterne instrueres i at granulatet kan indtages direkte i munden og synkes. Patienterne skal instrueres i at sluge hele indholdet uden at tygge (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig administration med rosuvastatin (se pkt. 4.5).

#### Brug sammen med stærke P-gp-inducere

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

#### Genotypespecifik aktivitet

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

De kliniske data, der støtter brug af Harvoni hos voksne inficeret med HCV-genotype 3 er begrænsede (se pkt. 5.1). Den relative virkning af et 12-ugers regimen bestående af ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med et 24-ugers regimen med sofosbuvir + ribavirin er ikke blevet undersøgt. Der rådes til en konservativ 24 ugers behandling hos alle behandlingserfarne genotype 3-patienter samt de behandlingsnaive genotype 3-patienter med cirrose (se pkt. 4.2). Hos patienter med genotype 3-infektion bør brugen af Harvoni (altid i kombination med ribavirin) kun overvejes til patienter, som skønnes at have en høj risiko for klinisk sygdomsprogression, og som ikke har alternative behandlingsmuligheder.

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

#### Svær bradykardi og hjerteblok

Der er set livstruende tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af regimer, der indeholder sofosbuvir, i kombination med amiodaron. Bradykardi er generelt forekommet inden for timer til dage, men tilfælde med længere tid til indtræden er blevet set for det meste op til 2 uger efter påbegyndelse af HCV-behandling.

Amiodaron bør kun anvendes hos patienter i behandling med Harvoni, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindicerede.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales det, at patienter undergår hjertemonitorering under indlæggelse på hospitalet i de første 48 timer med samtidig administration, hvorefter hjertefrekvensen bør monitoreres i klinisk ambulatorium eller ved selvmonitorering dagligt i mindst de første 2 behandlingsuger.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal hjertemonitorering også udføres som beskrevet ovenfor hos patienter, som inden for de seneste måneder har stoppet behandling med amiodaron og som skal sættes i behandling med Harvoni.

Alle patienter med samtidig eller nylig brug af amiodaron skal advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblok og tilrådes at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis symptomerne opstår.

#### Anvendelse hos patienter med diabetes

Patienter med diabetes kan opleve forbedret blodsukkerkontrol efter påbegyndelse af HCV-behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, hvilket potentielt kan resultere i symptomatisk hypoglykæmi. Blodsukkeret hos patienter med diabetes, der påbegynder behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, bør overvåges nøje, navnlig inden for de første 3 måneder, og patienternes diabetesmedicinering bør om nødvendigt ændres. Den læge, der er ansvarlig for patientens diabetesbehandling, bør informeres, når behandling med direkte virkende antivirale lægemidler påbegyndes.

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

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

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

Hos patienter, hvor behandlingen med ledipasvir/sofosbuvir svigter, ses der i de fleste tilfælde en udvælgelse af NS5A-resistensmutationer, der reducerer følsomheden over for ledipasvir betragteligt (se pkt. 5.1). Begrænsede data indikerer, at sådanne NS5A-mutationer ikke reverterer ved langvarig opfølgning. Der er aktuelt ingen data, der støtter virkningen af genbehandling med et efterfølgende

regime, som indeholder en NS5A-hæmmer hos patienter, hvor ledipasvir/sofosbuvir har svigtet. På samme måde er der aktuelt ingen data, der støtter virkningen af NS3/4A-proteasehæmmere hos patienter, hvor tidligere behandling, der omfattede en NS3/4A-proteasehæmmer, svigtede. Sådanne patienter kan derfor være afhængige af andre lægemiddelklasser med henblik på clearance af HCV-infektion. Som følge heraf skal det overvejes at give længere behandling for patienter med usikre efterfølgende muligheder for genbehandling.

#### Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og ESRD, der kræver hæmodialyse. Harvoni kan anvendes hos disse patienter uden dosisjustering, når ingen andre relevante behandlingsmuligheder er tilgængelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Når Harvoni anvendes i kombination med ribavirin, henvises også til produktresuméet for ribavirin for patienter med kreatininclearance (CrCl) <50 ml/min (se pkt. 5.2).

#### Voksne med dekompenaseret cirrose og/eller som venter på levertransplantation eller efter levertransplantation

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

#### Samtidig brug med moderate P-gp-inducere

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

#### Samtidig brug med visse hiv-antiretrovirale regimer

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

#### Samtidig brug med HMG-CoA reduktasehæmmere

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

#### Pædiatrisk population

Harvoni bør ikke anvendes til pædiatriske patienter i alderen <3 år, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne population.

## Hjælpesoffer

Harvoni indeholder azo-farvestoffet sunset yellow FCF (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner. Det indeholder også lactose. Patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

### Harvonis potentiale for at påvirke andre lægemidler

Ledipasvir er en *in vitro*-hæmmer af lægemiddeltransporteren P-gp og brystcancer-resistent protein (BCRP), og kan øge tarmabsorptionen af samtidigt administrerede substrater for disse transportere.

### Potentialet for andre lægemidlers påvirkning af Harvoni

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

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

### Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

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

### DAA-behandlings indvirkning på lægemidler, der metaboliseres i leveren

Farmakokinetikken hos lægemidler, der metaboliseres i leveren (f.eks. immunsuppressive stoffer såsom calcineurinhæmmere), kan påvirkes af ændringer i leverfunktionen under DAA-behandling, relateret til clearance af HCV-virus.

### Interaktioner mellem Harvoni og andre lægemidler

Tabel 6 opstiller en liste over etablerede lægemiddelaktioner og lægemiddelinteraktioner, der kan have klinisk signifikans (hvor 90 % konfidensintervallet [CI] for geometriske gennemsnitlige forhold fundet ved mindste kvadraters metode [GLSM] var inden for "↔", strakte sig over "↑" eller strakte sig under "↓" de ækvivalensgrænser, der var bestemt på forhånd). De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier udført med enten ledipasvir/sofosbuvir eller ledipasvir og sofosbuvir som enkeltstoffer, eller de forventede lægemiddelinteraktioner, der kan opstå med ledipasvir/sofosbuvir. Tabellen er ikke udførlig.

**Tabel 6: Interaktioner mellem Harvoni og andre lægemidler**

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
<b>SYREREDUCERENDE STOFFER</b>		
		Opløseligheden af ledipasvir nedsættes, når pH øges. Lægemidler, der øger mavens pH-værdi forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir.
<i>Antacida</i>		
f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Øget pH-værdi i maven)	Det anbefales, at administration af antacida og Harvoni finder sted med 4 timers mellemrum.
<i>H<sub>2</sub>-receptorantagonister</i>		
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>c, d</sup>  Famotidin doseret sammen med Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidin <sup>c</sup> Nizatidin <sup>c</sup> Ranitidin <sup>c</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Øget pH-værdi i maven)	H <sub>2</sub> -receptorantagonister kan administreres sammen med eller adskilt fra Harvoni ved en dosis, der ikke overskrider doser, der er sammenlignelige med famotidin 40 mg 2 gange dagligt.
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>c, d</sup>  Famotidin doseret 12 timer før Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (Øget pH-værdi i maven)	
<i>Protonpumpehæmmere</i>		
Omeprazol (20 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>c</sup>  Omeprazol doseret sammen med Harvoni  Lansoprazol <sup>c</sup> Rabeprazol <sup>c</sup> Pantoprazol <sup>c</sup> Esomeprazol <sup>c</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Øget pH-værdi i maven)	Doser af protonpumpehæmmere, der er sammenlignelige med omeprazol 20 mg kan administreres sammen med Harvoni. Protonpumpehæmmere må ikke tages før Harvoni.



Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Amiodaron	Virkning på amiodaron-, sofosbuvir- og ledipasvirkoncentrationer ukendt.	Samtidig administration af amiodaron med et regime indeholdende sofosbuvir kan medføre alvorlig symptomatisk bradykardi. Anvendes kun, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis dette lægemiddel administreres med Harvoni (se pkt. 4.4 og 4.8).
Digoxin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Hæmning af P-gp)	Administration af Harvoni sammen med digoxin kan øge koncentrationen af digoxin. Der rådes til forsigtighed, samt overvågning af terapeutiske koncentrationer af digoxin ved administration sammen med Harvoni.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Dabigatranetexilat	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Hæmning af P-gp)	Klinisk overvågning, med overvågning af tegn på blødning og anæmi anbefales, når dabigatranetexilat administreres sammen med Harvoni. En koagulationstest hjælper med at identificere patienter med en øget blødningsrisiko, der skyldes øget eksponering over for dabigatran.
Vitamin K-antagonister	Interaktion ikke undersøgt.	Tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes, at leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Harvoni.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Phenytoin Phenobarbital	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induktion af P-gp)	Harvoni er kontraindiceret sammen med phenobarbital og phenytoin (se pkt. 4.3).
Carbamazepin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir  <i>Observeret:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)  (Induktion af P-gp)	Harvoni er kontraindiceret sammen med carbamazepin (se pkt. 4.3).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Oxcarbazepin	<p>Interaktion ikke undersøgt.  <i>Forventet:</i>  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	Administration af Harvoni sammen med oxcarbazepin forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir og sofosbuvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Harvoni. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes (se pkt. 4.4).
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/ ledipasvir (90 mg enkeltdosis) <sup>d</sup>	<p>Interaktion ikke undersøgt.  <i>Forventet:</i>  Rifampicin  ↔ C<sub>max</sub>  ↔ AUC  ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Observeret:</i>  Ledipasvir  ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76)  ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	Harvoni er kontraindiceret sammen med rifampicin (se pkt. 4.3).
Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>d</sup>	<p>Interaktion ikke undersøgt.  <i>Forventet:</i>  Rifampicin  ↔ C<sub>max</sub>  ↔ AUC  ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Observeret:</i>  Sofosbuvir  ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29)  ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34)  ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	
Rifabutin	<p>Interaktion ikke undersøgt.  <i>Forventet:</i>  ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Observeret:</i>  Sofosbuvir  ↓ C<sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77)  ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91)  C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27)  ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12)  C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	Harvoni er kontraindiceret sammen med rifabutin (se pkt. 4.3).



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

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

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

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Lopinavir boostet med ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat	<p>Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Når det gives med lopinavir/ritonavir, der bruges sammen med tenofoviridisoproxilfumarat, forventes Harvoni at øge koncentrationen af tenofovir.</p> <p>Tenofoviridisoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse af Harvoni og en farmakokinetisk forstærker (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed med hyppig nyreovervågning, hvis andre alternativer ikke er tilgængelige (se pkt. 4.4).</p>
Tipranavir boostet med ritonavir	<p>Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion af P-gp)</p>	Administration af Harvoni sammen med tipranavir (ritonavir-boostet) forventes at nedsætte koncentrationen af ledipasvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Harvoni. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes.
<b>HIV ANTIVIRALE STOFFER: INTEGRASEHÆMMERE</b>		
Raltegravir (400 mg 2 gange dagligt)/ledipasvir (90 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Ingen dosisjustering af Harvoni eller raltegravir er nødvendig.
Raltegravir (400 mg 2 gange dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	

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



Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
Andre statiner	<i>Forventet:</i> ↑ Statiner	Interaktioner med andre HMG-CoA reductasehæmmere kan ikke udelukkes. Ved administration sammen med Harvoni skal en reduceret dosis af statiner overvejes, og der skal udføres en nøje overvågning for statinbivirkninger (se pkt. 4.4).
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Methadon	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosisjustering af Harvoni eller methadon er nødvendig.
Methadon (Methadon vedligeholdelsesbehandling [30 til 130 mg/dagligt])/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	R-methadon ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-methadon ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b>IMMUNOSUPPRIMERENDE MIDLER</b>		
Ciclosporin <sup>g</sup>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Ingen dosisjustering af Harvoni eller ciclosporin er nødvendig ved påbegyndelse af samtidig administration. Efterfølgende kan nøje monitorering samt mulig dosisjustering af ciclosporin være nødvendig.
Ciclosporin (600 mg enkeltdosis)/sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>h</sup>	Ciclosporin ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Tacrolimus	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Ledipasvir	Ingen dosisjustering af Harvoni eller tacrolimus er nødvendig ved påbegyndelse af samtidig administration. Efterfølgende kan nøje monitorering samt mulig dosisjustering af tacrolimus være nødvendig.
Tacrolimus (5 mg enkeltdosis)/sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Harvoni
<b>ORALE ANTIKONTRACEPTIVA</b>		
Norgestimat/ ethinylestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Ethinylestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Ingen dosisjustering af orale antikontraceptiva er nødvendig.
Norgestimat/ ethinylestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Ethinylestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

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

b Alle interaktionsstudier blev udført hos raske frivillige.

c Administreret som Harvoni.

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

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

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

g Studiet blev udført, mens der var 2 andre direkte virkende antivirale midler til stede.

h Bioækvivalens/ækvivalensgrænse 80-125 %.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

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

### Graviditet

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

Dyreforsøg indikerer ingen direkte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er ikke blevet observeret nogen signifikante virkninger med ledipasvir eller sofosbuvir på fosterudviklingen hos rotter og kaniner. Det har imidlertid ikke været muligt helt at estimere eksponeringsmarginer, som blev opnået for sofosbuvir hos rotter i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Harvoni undgås under graviditeten.

#### Amning

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

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

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

#### Fertilitet

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

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen hos voksne

Sikkerhedsvurderingen af Harvoni er hovedsageligt baseret på samlede data fra kliniske fase 3 studier uden kontrolgrupper med 1952 patienter, der fik Harvoni i 8, 12 eller 24 uger (herunder 872 patienter, som fik Harvoni i kombination med ribavirin).

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

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

## Bivirkninger i tabelform

De følgende bivirkninger er identificeret med Harvoni (tabel 7). Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eller meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 7: Bivirkninger identificeret med Harvoni**

Hyppighed	Bivirkning
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig	hovedpine
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig	udslæt
Ikke kendt	angioødem
<i>Almene symptomer:</i>	
Meget almindelig	træthed

## Voksne med dekompenaseret cirrose og/eller som venter på levertransplantation eller efter levertransplantation

Sikkerhedsprofilen for ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin i 12 eller 24 uger hos voksne med dekompenaseret leversygdom og/eller patienter efter levertransplantation blev vurderet i 2 åbne studier (SOLAR-1 og SOLAR-2). Der blev ikke detekteret nogen nye bivirkninger blandt patienter med dekompenaseret cirrose og/eller patienter efter levertransplantation, som fik ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin. Selvom bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger, opstod hyppigere i dette studie sammenlignet med studier, der ekskluderede dekompenaserede patienter og/eller patienter efter levertransplantation, var de observerede bivirkninger de forventede kliniske følgevirkninger fra fremskreden leversygdom og/eller transplantation eller i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for ribavirin (se pkt. 5.1 for detaljer om dette studie).

Reduktion i hæmoglobin til  $< 10$  g/dl og  $< 8,5$  g/dl i løbet af behandlingen blev oplevet hos hhv. 39 % og 13 % af patienterne i behandling med ledipasvir/sofosbuvir sammen med ribavirin. Ribavirin blev seponeret hos 15 % af patienterne.

7 % af de levertransplantaterede patienter fik modificeret deres immunsupprimerende lægemidler.

## Patienter med nedsat nyrefunktion

Ledipasvir/sofosbuvir blev administreret i 12 uger hos 18 patienter med CHC-genotype 1 og svært nedsat nyrefunktion i et åbent studie (Studie 0154). I dette begrænsede kliniske datasæt var hyppigheden af bivirkninger ikke tydeligt øget i forhold til forventningen for patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Harvonis sikkerhed blev vurderet i et 12-ugers, ikke-kontrolleret studie hos 95 patienter med ESRD, som krævede dialyse (Studie 4063). Eksponeringen for sofosbuvirs metabolit GS-331007 var i dette studie 20 gange højere, hvilket oversteg de niveauer, hvor der blev set bivirkninger i prækliniske forsøg. I dette begrænsede kliniske datasæt var hyppigheden af bivirkninger og dødsfald ikke tydeligt øget i forhold til forventningen for ESRD-patienter.

## Pædiatrisk population

Harvonis sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre er baseret på data fra et fase 2, ikke-blindet klinisk studie (Studie 1116), der inkluderede 226 patienter, som blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 eller 24 uger eller ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin i 24 uger. De observerede bivirkninger var i overensstemmelse med de observerede i kliniske studier med ledipasvir/sofosbuvir hos voksne (se Tabel 7).

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Hjertearytmier*

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

### *Hudlidelser*

Hyppighed ikke kendt: Stevens-Johnson syndrom

## Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Den højeste dokumenterede dosis af ledipasvir og sofosbuvir var hhv. 120 mg 2 gange dagligt i 10 dage, og en enkelt dosis på 1.200 mg. I disse studier med raske frivillige blev der ikke dokumenteret nogen uønskede virkninger ved disse dosisniveauer, og bivirkningerne var sammenlignelige med hensyn til hyppighed og sværhedsgrad med dem, der blev rapporteret i placebogrupperne. Virkningen af højere doser er ikke kendt.

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP51

#### Virkningsmekanisme

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

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

#### Antiviral aktivitet

EC<sub>50</sub>-værdier af ledipasvir og sofosbuvir mod fuld længde eller kimære replikoner, der koder NS5A- og NS5B-sekvenser fra kliniske isolater er beskrevet i tabel 8. Tilstedeværelsen af 40 % humant serum

havde ingen virkning på sofosbuvirs anti-HCV-aktivitet, men reducerede anti-HCV-aktiviteten af ledipasvir 12 gange mod genotype 1a HCV-replikoner.

**Tabel 8: Aktiviteten af ledipasvir og sofosbuvir mod kimere replikoner**

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

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

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

## Resistens

### I cellekultur

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

HCV-replikoner med nedsat følsomhed over for sofosbuvir er blevet udvalgt i cellekultur for flere genotyper, herunder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Nedsat følsomhed over for sofosbuvir var forbundet med den primære NS5B-substitution S282T i alle de undersøgte replikon-genotyper. *Site-directed* mutagenese af S282T-substitutionen i replikoner fra 8 genotyper tildelte 2 til 18 gange nedsat følsomhed over for sofosbuvir, og reducerede den virale replikationskapacitet med 89 % til 99 %, sammenlignet med den tilhørende vildtype.

### I kliniske studier - Voksne - genotype 1

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

NS5A-varianter, der forårsager resistens (*resistance-associated variants*, RAV'er) blev observeret i isolater efter *baseline* fra 29/37 patienter (22/29 genotype 1a og 7/8 genotype 1b), der ikke opnåede vedvarende virologisk respons (*sustained virologic response*, SVR). Ud af de 29 genotype 1a-patienter, som kvalificerede for resistenstestning havde 22/29 (76 %) patienter en eller flere NS5A-RAV'er ved positionerne K24, M28, Q30, L31, S38 og Y93 ved tidspunktet for svigt, mens de resterende 7/29 patienter ikke havde NS5A-RAV'er, der kunne detekteres ved tidspunktet for svigt. De mest almindelige varianter var Q30R, Y93H og L31M. Ud af de 8 genotype 1b-patienter, som kvalificerede for resistenstestning havde 7/8 (88 %) en eller flere NS5A-RAV'er ved positionerne

L31 og Y93 ved tidspunktet for svigt, mens 1/8 patienter ikke havde NS5A-RAV'er, ved tidspunktet for svigt. Den mest almindelige variant var Y93H. Blandt de 8 patienter, som ikke havde NS5A-RAV'er ved tidspunktet for svigt, fik 7 patienter 8 ugers behandling (n = 3 med ledipasvir/sofosbuvir, n = 4 med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) og 1 patient fik ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger. I fænotype-analyser viste isolater efter *baseline* fra patienter, som havde NS5A-RAV'er ved tidspunktet for svigt, 20- til mindst 243 gange (den højest testede dosis) nedsat følsomhed over for ledipasvir. *Site-directed* mutagenese af Y93H-substitutionen i både genotype 1a og 1b samt Q30R- og L31M-substitutionen i genotype 1a tildelte høje niveauer af nedsat følsomhed over for ledipasvir (interval på 544 til 1.677 gange større ændring i EC<sub>50</sub>).

Blandt levertransplanterede patienter med kompenseret leversygdom eller patienter med dekompenaseret leversygdom enten før eller efter transplantation (studierne SOLAR-1 og SOLAR-2) var recidiv forbundet med detektion af en eller flere af følgende NS5A RAV'er: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D og Y93H/C hos 12/14 genotype 1a-patienter, og L31M, Y93H/N hos 6/6 genotype 1b-patienter.

En NS5B-substitution E237G blev detekteret hos 3 patienter (1 genotype 1b og 2 genotype 1a) i fase 3-studier (ION-3, ION-1 og ION-2), og hos 3 patienter med genotype 1a-infektion i studierne SOLAR-1 og SOLAR-2 på tidspunktet for recidiv. E237G-substitutionen viste en 1,3 gange nedsat følsomhed over for sofosbuvir i genotype 1a-replikonanalysen. Den kliniske betydning af denne substitution kendes på nuværende tidspunkt ikke.

Substitutionen S282T i NS5B, som er forbundet med resistens over for sofosbuvir, blev ikke detekteret i noget isolat fra virologisk svigt fra fase 3-studier. NS5B S282T-substitutionen i kombination med NS5A-substitutionerne L31M, Y93H og Q30L blev imidlertid detekteret hos 1 patient ved tidspunktet for svigt efter 8 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir fra et fase 2-studie (LONESTAR). Denne patient blev derefter igen behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 24 uger, og opnåede SVR efter genbehandling.

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

#### *I kliniske studier - Voksne - genotype 2, 3, 4, 5 og 6*

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

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

Hos genotype 4-, 5- og 6-inficerede patienter er kun et lille antal blevet evalueret (i alt 5 patienter med svigt). NS5A-substitutionen Y93C opstod i HCV hos 1 patient (genotype 4), mens NS5A-RAV'er, som var til stede ved *baseline*, blev observeret på tidspunktet for svigt hos samtlige patienter. I SOLAR-2-studiet udviklede 1 patient med genotype 4d NS5B-substitutionen E237G på tidspunktet for recidiv. Den kliniske betydning af denne substitution kendes på nuværende tidspunkt ikke.

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

#### Virkning af *baseline* HCV-resistensassocierede varianter på behandlingsresultatet

##### *Voksne - genotype 1*

Der blev udført analyser for at udforske forbindelsen mellem eksisterende *baseline*-NS5A-RAV'er og behandlingsresultatet. I den samlede analyse af fase 3-studier, havde 16 % af patienterne *baseline*-NS5A-RAV'er identificeret ved populationssekventering eller dyb sekventering uanset

undertype. NS5A-RAV'er ved *baseline* var overrepræsenteret hos patienter, der oplevede recidiv i fase 3-studierne (se "Klinisk virkning og sikkerhed").

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

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

Blandt levertransplanterede patienter med kompenseret leversygdom (studierne SOLAR-1 og SOLAR-2) forekom der ikke recidiv hos patienter med *baseline*-NS5A RAV'er (n = 23) efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Blandt patienter med dekompenaseret leversygdom (før og efter transplantation) recidiverede 4/16 (25 %) patienter med NS5A RAV'er, der gav en  $> 100$  gange større resistens efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin sammenlignet med 7/120 (6 %) patienter uden *baseline*-NS5A RAV'er eller RAV'er, der gav en  $\leq 100$  gange større ændring.

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

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

#### *Voksne - genotype 2, 3, 4, 5 og 6*

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

#### Pædiatriske patienter

Tilstedeværelsen af NS5A og/eller NS5B-RAV'er før behandling påvirkede ikke behandlingsresultaterne, da alle personer med RAV'er før behandling opnåede SVR12 og SVR24. En 8 år gammel person med genotype 1a HCV-infektion, der ikke opnåede SVR12, havde ingen *baseline*-NS5A eller -NS5B-nukleosidhæmmer-RAV'er og havde udviklet NS5A-RAV Y93H ved recidiv.

#### Krydsresistens

Ledipasvir var fuldt aktiv over for substitutionen S282T i NS5B, som er forbundet med resistens over for sofosbuvir, mens alle substitutioner forbundet med resistens over for ledipasvir i NS5A var helt følsomme over for sofosbuvir. Både sofosbuvir og ledipasvir var helt aktive mod substitutioner, der var forbundet med resistens over for andre direkte virkende antivirale midler med forskellige virkningsmekanismer, såsom NS5B non-nukleosidhæmmere og NS3 proteasehæmmere. NS5A-substitutioner, der giver resistens over for ledipasvir, kan reducere den antivirale aktivitet af andre NS5A-hæmmere.



## Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

**Tabel 9: Demografi og baseline karakteristika i studie ION-3**

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

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

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

**Tabel 10: Responsrater i ION-3-studiet**

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

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

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

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

**Tabel 11: Recidivrater pr. *baseline* karakteristika i ION-3-studiet, population med virologisk svigt\***

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

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

a HCV-RNA-værdier blev bestemt ved hjælp af Roche TaqMan-analysen, 1 patients HCV-RNA kan variere fra besøg til besøg.

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

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

**Tabel 12: Demografi og *baseline* karakteristika i studie ION-1**

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

a 2 patienter i behandlingsarmen med 12-ugers LDV/SOF, 1 patient i behandlingsarmen med 12-ugers LDV/SOF + RBV, 2 patienter i behandlingsarmen med 24-ugers LDV/SOF og 2 patienter i behandlingsarmen med 24-ugers LDV/SOF+RBV havde ikke en bekræftet genotype 1-undertype.

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

**Tabel 13: Responsrater i ION-1-studiet**

	<b>LDV/SOF 12 uger (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 uger (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 217)</b>
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>				
Virologisk svigt under behandling	0/213 <sup>a</sup>	0/217	<1 % (1/217)	0/216
Recidiv <sup>b</sup>	<1 % (1/212)	0/217	<1 % (1/215)	0/216
Andet <sup>c</sup>	<1 % (2/213)	3 % (6/217)	<1 % (2/217)	<1 % (2/217)
<i>SVR-rater for udvalgte undergrupper</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotype 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Cirrose<sup>d</sup></i>				
Nej	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Ja	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

- a 1 patient blev ekskluderet fra behandlingsarmen med 12 ugers LDV/SOF, og 1 patient blev ekskluderet fra behandlingsarmen med 24 ugers LDV/SOF+RBV, da begge patienter var inficeret med CHC-genotype 4.  
b Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.  
c Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. *lost to follow-up*).  
d Patienter med manglende cirrose-status blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.

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

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

**Tabel 14: Demografi og baseline karakteristika i studie ION-2**

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

- a 1 patient i behandlingsarmen med 24 ugers LDV/SOF og 1 patient i behandlingsarmen med 24 ugers LDV/SOF+RBV havde oplevet svigt af en tidligere behandling med et non-pegylet interferonbaseret regimen.  
b Ikke manglende FibroTest-resultater blev kortlagt til Metavir-scores i henhold til: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabel 15: Responsrater i studie ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 uger (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 uger (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 111)</b>
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>				
Virologisk svigt under behandling	0/109	0/111	0/109	<1 % (1/111)
Recidiv <sup>a</sup>	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Andet <sup>b</sup>	0/109	0/111	<1 % (1/109)	0/111
<i>SVR-rater for udvalgte undergrupper</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotype 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Cirrose</i>				
Nej	95 % (83/87)	100 % (88/88) <sup>c</sup>	99 % (85/86) <sup>c</sup>	99 % (88/89)
Ja <sup>d</sup>	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Tidligere HCV-behandling</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-proteasehæmmer + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

- a. Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.  
b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. *lost to follow-up*).  
c. Patienter med manglende cirrose-status blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.  
d. Metavir-score = 4 eller Ishak-score ≥5 ved leverbiopsi, eller FibroTest-score på >0,75 og (APRI) på >2.

Tabel 16 viser recidivrater med det 12-ugers regime (med eller uden ribavirin) for udvalgte undergrupper (se også tidligere pkt. "Virkning af *baseline* HCV-resistensassocierede varianter på behandlingsresultatet"). Hos patienter uden cirrose forekom recidiv kun ved tilstedeværelse af *baseline*-NS5A-RAV'er, og i løbet af behandling med ledipasvir/sofosbuvir uden ribavirin. Hos patienter med cirrose forekom recidiver med begge regimer, og ved fravær og tilstedeværelse af *baseline*-NS5A-RAV'er.

**Tabel 16: Recidivrater for udvalgte undergrupper i studie ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 uger (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 uger (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 uger (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 uger (n = 111)</b>
Antal responders ved behandlingens afslutning	108	111	109	110
<i>Cirrose</i>				
Nej	5 % (4/86) <sup>a</sup>	0 % (0/88) <sup>b</sup>	0 % (0/86) <sup>b</sup>	0 % (0/88)
Ja	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Tilstedeværelse af NS5A-substitution ved baseline forbundet med resistens<sup>c</sup></i>				
Nej	3 % (3/91) <sup>d</sup>	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) <sup>f</sup>
Ja	24 % (4/17) <sup>e</sup>	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

- a Disse 4 patienter uden cirrose med recidiv havde alle NS5A-polymorfisme forbundet med resistens ved *baseline*.  
b Patienter med manglende cirrose-status blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.  
c Analysen (ved dyb sekventering) omfattede NS5A-polymorfismer forbundet med resistens, der gav >2,5 gange ændring i EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T og Y93C/F/H/N/S for genotype 1a HCV-infektion og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S for genotype 1b HCV-infektion).  
d 3/3 af disse patienter havde cirrose.  
e 0/4 af disse patienter havde cirrose.  
f 1 patient, der opnåede en virusbelastning < LLOQ ved behandlingens afslutning, havde manglende NS5A-data ved *baseline*, og var ekskluderet fra analysen.

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

SIRIUS inkluderede patienter med kompenseret cirrose, hvor behandling med pegyleret interferon (PEG-IFN) + ribavirin først svigtede, og hvor et regime bestående af et pegyleret

interferon + ribavirin + en NS3/4A proteasehæmmer dernæst svigtede. Cirrose blev defineret via biopsi, Fibroscan (>12,5 kPa) eller FibroTest >0,75 og ASAT:trombocyt ratio indeks (APRI) >2.

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

Demografi og *baseline* karakteristika var afbalanceret i de 2 behandlingsgrupper. Medianalderen var 56 år (interval 23 til 77), 74 % af patienterne var mænd, 97 % var hvide, 63 % havde genotype 1a HCV-infektion, 94 % havde non-CC IL28B-alleller (CT eller TT).

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

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

Virkningen af ledipasvir/sofosbuvir hos patienter, hvor behandling med sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN svigtede, understøttes af 2 kliniske studier. I studie 1118 blev 44 patienter med genotype 1-infektion, herunder 12 patienter med cirrose, hvor behandling med sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN eller med sofosbuvir + ribavirin tidligere havde svigtet, behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger. SVR var 100 % (44/44). I studie ION-4 indgik 13 patienter med samtidig HCV/hiv 1-infektion med genotype 1, herunder 1 patient med cirrose, hvor et regime med sofosbuvir + ribavirin havde svigtet. SVR var 100 % (13/13) efter 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir.

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

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

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

**Tabel 17: Responsrater i studie ION-4**

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

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

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

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

#### *Voksne med samtidig infektion med HCV/hiv – ERADICATE*

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

*Patienter, der venter på levertransplantation og efter levertransplantation - SOLAR-1 og SOLAR-2*  
SOLAR-1 og SOLAR-2 var 2 åbne kliniske studier, der evaluerede 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir i kombination med ribavirin hos patienter med genotype 1 og 4 HCV-infektion, der har gennemgået en levertransplantation, og/eller som har dekompenaseret leversygdom. De 2 studier havde et identisk studiedesign. Patienterne indgik i en ud af de 7 grupper baseret på levertransplantationsstatus og sværhedsgraden af nedsat leverfunktion (se tabel 18). Patienter med en CPT-score > 12 blev ekskluderet. Inden for hver gruppe blev patienter randomiseret i et 1:1 forhold til at få ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 eller 24 uger.

Demografi og *baseline* karakteristika var afbalanceret på tværs af behandlingsgrupperne. Blandt de 670 behandlede patienter var medianalderen 59 år (interval 21 til 81 år); 77 % af patienterne var mænd; 91 % var hvide; det gennemsnitlige kropsmasseindeks var 28 kg/m<sup>2</sup> (interval 18 til 49 kg/m<sup>2</sup>); 94 % og 6 % havde hhv. genotype 1 og 4 HCV-infektion; tidligere HCV-behandling svigtede hos 78 % af patienterne. Blandt patienterne, som havde dekompenaseret cirrose (før eller efter transplantation), var hhv. 64 % og 36 % CPT-klasse B og C ved screening, 24 % havde en *baseline* MELD-score (*model for end stage liver disease*) på over 15.

**Tabel 18: Kombinerede responsrater (SVR12) i studierne SOLAR-1 og SOLAR-2**

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

- a 12 patienter transplanteret inden uge 12 efter behandling med HCV-RNA <LLOQ ved den sidste måling før transplantation blev ekskluderet.
- b 2 patienter, som ikke havde dekomenseret cirrose, og som heller ikke havde fået foretaget en levertransplantation, blev ekskluderet, da de ikke opfyldte inklusionskriterierne for nogen af behandlingsgrupperne.
- c CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = fibroserende kolestatisk hepatitis. CPT A = CPT-score 5-6 (kompenseret), CPT B = CPT-score 7-9 (dekomenseret), CPT C = CPT-score 10-12 (dekomenseret).

40 patienter med CHC-genotype 4 indgik i studierne SOLAR-1 og SOLAR-2, SVR 12 var 92 % (11/12) og 100 % (10/10) hos levertransplanterede patienter uden dekomenseret cirrose og 60 % (6/10) og 75 % (6/8) hos patienter med dekomenseret cirrose (før og efter levertransplantation) behandlet i hhv. 12 eller 24 uger. Af de 7 patienter, som ikke opnåede SVR12, recidiverede 3, som alle havde dekomenseret cirrose og blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin i 12 uger.

Ændringer i MELD- og CPT-score fra *baseline* til uge 12 efter behandling blev analyseret for alle patienter med dekomenseret cirrose (før eller efter transplantation), som opnåede SVR12 og for hvem data var tilgængelige (n = 123) til vurdering af virkningen af SVR12 på leverfunktionen.

*Ændring i MELD-score (model for end stage liver disease):* Blandt dem, som opnåede SVR12 med 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, havde hhv. 57 % (70/123) og 19 % (23/123) en forbedring eller ingen ændring i MELD-score fra *baseline* til 12 uger efter behandling; af de 32 patienter, hvis MELD-score var  $\geq 15$  ved *baseline*, havde 59 % (19/32) en MELD-score  $< 15$  ved uge 12 efter behandlingen. Forbedringen i de observerede MELD-scores skyldtes i høj grad forbedringer i total-bilirubin.

*Ændring i CPT-score og klasse:* Blandt patienter, som opnåede SVR12 med 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir med ribavirin, havde hhv. 60 % (74/123) og 34 % (42/123) en forbedring eller ingen ændring af CPT-scorer fra *baseline* til uge 12 efter behandlingen; af de 32 patienter, som havde CPT C cirrose ved *baseline*, havde 53 % (17/32) CPT B cirrose ved uge 12 efter behandlingen; af de 88 patienter, som havde CPT B cirrose ved *baseline*, havde 25 % (22/88) CPT A cirrose ved uge 12 efter behandlingen. Forbedringen i CPT-scores skyldtes i høj grad forbedringer i total-bilirubin og albumin.

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

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

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

Ved genotype 2-, 4-, 5- og 6-infektion bestod behandlingen af ledipasvir/sofosbuvir uden ribavirin i 12 uger (tabel 19). Ved genotype 3-infektion blev ledipasvir/sofosbuvir givet med eller uden ribavirin, også i 12 uger (tabel 20).

**Tabel 19: Responsrater (SVR12) med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger hos patienter med genotype 2, 4, 5 og 6 HCV-infektion.**

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

a TE: antal behandlingserfarne patienter.

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

**Tabel 20: Responsrater (SVR12) hos patienter with genotype 3-infektion (ELECTRON-2)**

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

NS: ikke undersøgt.

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

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Studie 0154 var et ikke-blindet studie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af 12 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 18 genotype 1 HCV-inficerede patienter med svært nedsat nyrefunktion, der ikke krævede dialyse. Ved *baseline* havde 2 patienter cirrose, og den gennemsnitlige eGFR var 24,9 ml/min. (interval: 9,0-39,6). Der blev opnået SVR12 hos 18/18 patienter.

Studie 4063 var et åbent klinisk studie med tre grupper, som evaluerede 8, 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos i alt 95 patienter med CHC-genotype 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) eller 6 (2 %) og ESRD, der krævede dialyse: 45 behandlingsnaive genotype 1 HCV-inficerede patienter uden cirrose fik ledipasvir/sofosbuvir i 8 uger; 31 behandlingserfarne genotype 1 HCV-inficerede patienter, og behandlingsnaive eller behandlingserfarne patienter med genotype 2, 5 og 6 infektion uden cirrose fik ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger; og 19 genotype 1, 2 og 4 HCV-inficerede patienter med kompenseret cirrose fik ledipasvir/sofosbuvir i 24 uger. Ud af de i alt 95 patienter havde ved *baseline* 20 % af patienterne cirrose, 22 % var behandlingserfarne, 21 % havde fået foretaget en nyretransplantation, 92 % var i hæmodialyse, og 8 % var i peritoneal dialyse; den gennemsnitlige varighed i dialyse var 11,5 år (interval: 0,2 til 43,0 år). SVR-raterne for grupperne, som fik 8, 12 og 24 ugers behandling med ledipasvir/sofosbuvir, var henholdsvis 93 % (42/45), 100 % (31/31) og 79 % (15/19). Ud af de 7 patienter, som ikke opnåede SVR12, oplevede ingen virologisk svigt eller recidiv.

#### *Pædiatrisk population*

Virkningen af ledipasvir/sofosbuvir hos HCV-inficerede patienter i alderen 3 år og ældre blev vurderet i et fase 2, ikke-blindet klinisk studie, der inkluderede 226 patienter: 221 patienter med CHC-genotype 1, 2 patienter med CHC-genotype 3 og 3 patienter med CHC-genotype 4 (Studie 1116) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

#### *Patienter i alderen 12 til <18 år:*

Ledipasvir/sofosbuvir blev evalueret hos 100 patienter i alderen 12 til <18 år med genotype 1 HCV-infektion. I alt 80 patienter (n = 80) var behandlingsnaive, mens 20 patienter (n = 20) var behandlingserfarne. Alle patienterne blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger.



Demografi og *baseline* karakteristika var afbalanceret på tværs af behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. Medianalderen var 15 år (interval: 12 til 17); 63 % af patienterne var kvinder; 91 % var hvide, 7 % var sorte og 2 % var asiater; 13 % var latinamerikanere; den gennemsnitlige kropsvægt var 61,3 kg (interval: 33,0 til 126,0 kg); 55 % havde *baseline* HCV-RNA-niveauer større end eller lig med 800.000 IE/ml; 81 % havde genotype 1a HCV-infektion; og 1 patient, der var behandlingsnaiv, havde kendt cirrose. De fleste af patienterne (84 %) var blevet inficeret gennem vertikal transmission.

SVR12-raten var samlet 98 % (98 % [78/80] hos behandlingsnaive patienter og 100 % [20/20] hos behandlingserfarne patienter). I alt 2 ud af 100 patienter (2 %), begge behandlingsnaive, opnåede ikke SVR12 (på grund af tab af opfølgning). Ingen patient oplevede virologisk svigt.

#### *Patienter i alderen 6 til <12 år:*

Ledipasvir/sofosbuvir blev evalueret hos 92 patienter i alderen 6 til <12 år med genotype 1, 3 eller 4 HCV-infektion. I alt 72 patienter (78 %) var behandlingsnaive, mens 20 patienter (22 %) var behandlingserfarne. 89 patienter (87 patienter med genotype 1 HCV-infektion og 2 patienter med genotype 4 HCV-infektion) blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger, 1 behandlingserfaren patient med genotype 1 HCV-infektion og cirrose blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 24 uger og 2 behandlingserfarne patienter med genotype 3 HCV-infektion blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin i 24 uger.

Medianalderen var 9 år (interval: 6 til 11); 59 % af patienterne var mænd; 79 % var hvide, 8 % var sorte og 5 % var asiater; 10 % var latinamerikanere; den gennemsnitlige kropsvægt var 32,8 kg (interval: 17,5 til 76,4 kg); 59 % havde *baseline* HCV-RNA-niveauer større end eller lig med 800.000 IE/ml; 84 % havde genotype 1a HCV-infektion; 2 patienter (1 behandlingsnaiv, 1 behandlingserfaren) havde kendt cirrose. De fleste af patienterne (97 %) var blevet inficeret gennem vertikal transmission.

SVR-raten var samlet 99 % (hhv. 99 % [88/89], 100 % [1/1] og 100 % [2/2] hos patienter behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger, ledipasvir/sofosbuvir i 24 uger og ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin i 24 uger). Den ene behandlingsnaive patient med genotype 1 HCV-infektion og cirrose, der blev behandlet med Harvoni i 12 uger, opnåede ikke SVR12 og fik recidiv.

#### *Patienter i alderen 3 til <6 år:*

Ledipasvir/sofosbuvir blev evalueret hos 34 patienter i alderen 3 til <6 år med genotype 1 (n = 33) eller genotype 4 (n = 1) HCV-infektion. Alle patienterne var behandlingsnaive og blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger. Medianalderen var 5 år (interval: 3 til 5); 71 % af patienterne var kvinder; 79 % var hvide, 3 % var sorte og 6 % var asiater; 18 % var latinamerikanere; den gennemsnitlige kropsvægt var 19,2 kg (interval: 10,7 til 33,6 kg); 56 % havde *baseline* HCV-RNA-niveauer større end eller lig med 800.000 IE/ml; 82 % havde genotype 1a HCV-infektion; ingen patienter havde kendt cirrose. Alle patienterne (100 %) var blevet inficeret gennem vertikal transmission.

SVR-raten var samlet 97 % (97 % [32/33] hos patienter med genotype 1 HCV-infektion og 100 % [1/1] hos patienter med genotype 4 HCV-infektion). 1 patient, der præmaturot ophørte med studiebehandlingen efter 5 dage pga. anormal smag af medicinen, opnåede ikke SVR.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

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

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse hos HCV-inficerede patienter, var den geometriske gennemsnitlige *steady-state*  $AUC_{0-24}$  for ledipasvir ( $n = 2.113$ ), sofosbuvir ( $n = 1.542$ ) og GS-331007 ( $n = 2.113$ ) hhv. 7.290, 1.320 og 12.000 ng•t/ml. *Steady-state*  $C_{max}$  for ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 var hhv. 323, 618 og 707 ng/ml. Sofosbuvir og GS-331007  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  var sammenlignelige hos raske voksne personer, samt hos patienter med HCV-infektion. I forhold til raske personer ( $n = 191$ ) var ledipasvir  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  hhv. 24 % lavere og 32 % lavere hos HCV-inficerede patienter. Ledipasvir AUC er dosisproportional over doseringsintervallet fra 3 mg til 100 mg. Sofosbuvir og GS-331007 AUC'er er næsten dosisproportionale over doseringsintervallet fra 200 mg til 400 mg.

#### *Virkning af mad*

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

#### Fordeling

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

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

#### Biotransformation

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

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

#### Elimination

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

Efter en enkelt 400 mg oral dosis af [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir, var den gennemsnitlige totale genfindning af dosis over 92 %, og bestod af ca. 80 %, 14 % og 2,5 %, som blev genfundet i hhv. urin, fæces og

udåndingsluft. Størstedelen af den sofosbuvirdosis, der blev genfundet i urinen, var GS-331007 (78 %), men 3,5 % blev genfundet som sofosbuvir. Disse data indikerer, at nyreclearance er den største eliminationsvej for GS-331007, hvor en stor del sekreteres aktivt. Den mediane terminale halveringstider for sofosbuvir og GS-331007 efter administration af ledipasvir/sofosbuvir var hhv. 0,5 og 27 timer.

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

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

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

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

#### Farmakokinetik hos specielle populationer

##### *Race og køn*

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

##### *Ældre*

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

##### *Nedsat nyrefunktion*

Et resumé af virkningen af forskellige grader af nedsat nyrefunktion (RI) på eksponeringer for indholdsstofferne i Harvoni sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, som beskrevet nedenfor, vises i tabel 21.

**Tabel 21: Virkningen af forskellige grader af nedsat nyrefunktion (RI) på eksponeringer (AUC) for sofosbuvir, GS-331007 og ledipasvir sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion**

	HCV-negative forsøgspersoner					HCV-inficerede forsøgspersoner	
	Mildt RI (eGFR ≥50 og <80 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Moderat RI (eGFR ≥30 og <50 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Svært RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD, der krævede dialyse		Svært RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD, der krævede dialyse
				Doseret 1 time før dialyse	Doseret 1 time efter dialyse		
Sofosbuvir	1,6 gange↑	2,1 gange↑	2,7 gange↑	1,3 gange↑	1,6 gange↑	~2 gange↑	1,9 gange↑
GS-331007	1,6 gange↑	1,9 gange↑	5,5 gange↑	≥10 gange↑	≥20 gange↑	~6 gange↑	23 gange↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 gange↑

↔ angiver ingen klinisk relevant ændring i eksponering for ledipasvir.

Ledipasvirs farmakokinetik blev undersøgt med en enkelt dosis af 90 mg ledipasvir hos HCV-negative voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min ved Cockcroft-Gault, median [interval] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt hos HCV-negative voksne patienter med let (eGFR  $\geq$ 50 og <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderat (eGFR  $\geq$ 30 og <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og patienter med ESRD, der krævede hæmodialyse efter en enkelt 400 mg dosis sofosbuvir i forhold til patienter med normal nyrefunktion (eGFR >80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 fjernes effektivt ved hæmodialyse, med en ekstraktionskoefficient på ca. 53 %. Efter en enkelt 400 mg dosis af sofosbuvir fjernede en 4-timers hæmodialysesession 18 % af den administrerede sofosbuvir-dosis.

Hos HCV-inficerede voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion, behandlet med ledipasvir/sofosbuvir i 12 uger (n = 18), var farmakokinetikken for ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 i overensstemmelse med, hvad der blev observeret hos HCV-negative patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetikken af ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 blev undersøgt hos HCV-inficerede voksne patienter med ESRD, der krævede dialyse, og som blev behandlet med ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) i 8, 12 eller 24 uger, og sammenlignet med patienter uden nedsat nyrefunktion i fase 2-/3-studierne med ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Nedsat leverfunktion*

Ledipasvirs farmakokinetik blev undersøgt efter en enkelt dosis af 90 mg ledipasvir hos HCV-negative voksne patienter med svært nedsat leverfunktion (CPT-klasse C). Ledipasvirs plasmaeksposering (AUC<sub>inf</sub>) var sammenlignelig hos patienter med svært nedsat leverfunktion og kontrolpatienter med normal leverfunktion. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede voksne patienter indikerer, at cirrose (inklusive dekompenseret cirrose) ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for ledipasvir.

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt efter 7 dages dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-inficerede voksne patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT-klasse B og C). I forhold til patienter med normal leverfunktion var sofosbuvir AUC<sub>0-24</sub> 126 % og 143 % højere ved moderat og svært nedsat leverfunktion, mens GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> var hhv. 18 % og 9 % højere. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter indikerer, at cirrose (inklusive dekompenseret cirrose) ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007.

#### *Legemsvægt*

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

#### *Pædiatrisk population*

Ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 eksponering hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre var lig med den hos voksne fra fase 2/3 studierne efter administration af ledipasvir/sofosbuvir. 90 % konfidensintervaller for geometriske gennemsnitlige forhold fundet ved mindste kvadraters metode for alle PK-parametre af interesse var inden for de forudbestemte ækvivalensgrænser på mindre end 2 gange (50 % til 200 %) med undtagelse af ledipasvir C<sub>tau</sub> hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og ældre, som var 84 % højere (90 % CI: 168 % til 203 %) og blev ikke betragtet som klinisk relevant.

Farmakokinetikken af ledipasvir, sofosbuvir og GS-331007 hos pædiatriske patienter i alderen < 3 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

#### Ledipasvir

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

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

Ledipasvir var ikke karcinogen i et 26-ugers forsøg med rasH2 transgene mus, samt et 2-årigt karcinogenicitetsforsøg med rotter ved eksponeringer op til 26 gange højere hos mus og 8 gange højere hos rotter end den humane eksponering.

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

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

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

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

#### Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingsforsøg har vist, at ledipasvir har potentialet til at være meget persistent og meget bioakkumulerende (vPvB) i miljøet (se pkt. 6.6).

#### Sofosbuvir

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Granulatkerne

Copovidon  
Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosematrik  
Kolloid vandfri silica  
Magnesiumstearat

#### Filmovertæk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Jernoxid, gul (E172)  
Jernoxid, rød (E172)  
Butyleret methacrylatcopolymer  
Talcum  
Kolloid vandfri silica

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Harvoni 33,75 mg/150 mg og 45 mg/200 mg overtrukket granulat leveres i breve af polyester/aluminium/polyethylenfilm i kartoner. Hvert karton indeholder 28 breve.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. november 2014  
Dato for seneste fornyelse: 01. august 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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



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

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

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

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

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

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

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Harvoni 90 mg/400 mg filmovertukne tabletter [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

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

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 45 mg/200 mg filmovertrukne tabletter  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Harvoni 45 mg/200 mg filmovertrukne tabletter [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

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

**ETIKETTERING PÅ KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 33,75 mg/150 mg overtrukket granulat i brev  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev med overtrukket granulat indeholder 33,75 mg ledipasvir og 150 mg sofosbuvir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 breve i en karton

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/958/004 28 breve

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Harvoni 33,75 mg/150 mg overtrukket granulat i brev [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 33,75 mg/150 mg overtrukket granulat i brev  
ledipasvir/sofosbuvir  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

GILEAD

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

**ETIKETTERING PÅ KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 45 mg/200 mg overtrukket granulat i brev  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev med overtrukket granulat indeholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 breve i en karton

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/958/005 28 breve

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Harvoni 45 mg/200 mg overtrukket granulat i brev [Kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Harvoni 45 mg/200 mg overtrukket granulat i brev  
ledipasvir/sofosbuvir  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

GILEAD

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter**

**Harvoni 45 mg/200 mg filmovertrukne tabletter**  
ledipasvir/sofosbuvir

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

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

**Hvis Harvoni er blevet ordineret til dit barn, bedes du være opmærksom på, at alle oplysningerne i denne indlægsseddel er gældende for dit barn (i dette tilfælde bedes du forstå og læse "du" som "dit barn").**

### **1. Virkning og anvendelse**

Harvoni er et lægemiddel, der indeholder de aktive stoffer, ledipasvir og sofosbuvir. Harvoni gives til behandling af kronisk (langvarig) infektion med hepatitis C-virus hos **voksne og børn i alderen 3 år og ældre**.

Hepatitis C er en virusinfektion i leveren. De aktive stoffer i dette lægemiddel arbejder sammen ved at blokere 2 forskellige proteiner, som viruset skal bruge til at vokse og reproducere, og gør det dermed muligt at fjerne infektionen permanent fra kroppen.

Harvoni tages nogle gange med et andet lægemiddel, ribavirin.

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

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

#### **Tag ikke Harvoni**

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

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

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

### Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

- du får eller inden for de seneste måneder har fået lægemidlet amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme, da det kan medføre en livstruende reduktion af din puls. Lægen kan overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel. Hvis behandling med Harvoni er nødvendig, kan yderligere overvågning af dit hjerte være nødvendig.
- du har diabetes. Det kan være, at dit blodsukker skal overvåges tættere, og/eller at din diabetesmedicin skal justeres efter påbegyndelse af behandling med Harvoni. Nogle patienter med diabetes har oplevet lavt blodsukker (hypoglykæmi) efter påbegyndelse af behandling med lægemidler som Harvoni.

**Sig det straks til lægen**, hvis du aktuelt tager, eller i den seneste måned har taget et hvilket som helst lægemiddel mod hjerteproblemer, og du under behandlingen oplever:

- langsom eller uregelmæssig puls, eller hjerterytme-problemer
- åndenød eller forværring af eksisterende åndenød
- brystmerter
- svimmelhed
- hjertebanken
- at du er tæt på at besvime eller få besvimelsesanfald

### Blodprøver

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

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

### Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 3 år. Anvendelsen af Harvoni hos børn under 3 år er endnu ikke undersøgt.

### Brug af anden medicin sammen med Harvoni

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.



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

Din leverfunktion kan ændre sig med behandlingen af hepatitis C og kan derfor påvirke andre lægemidler (f.eks. lægemidler, der anvendes til at hæmme dit immunsystem osv.). Din læge kan være nødt til nøje at overvåge de andre lægemidler, du tager samt foretage justeringer, efter du begynder at tage Harvoni.

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

### **Nogle lægemidler må ikke tages sammen med Harvoni.**

- **Tag ikke nogen andre lægemidler, der indeholder sofosbuvir, et af de aktive stoffer i Harvoni.**
- **Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogle af lægemidlerne nedenfor:
  - **amiodaron** mod uregelmæssig hjerterytme;
  - **tenofoviridisoproxilfumarat** eller andre lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxilfumarat, anvendes til at behandle hiv-infektion;
  - **digoxin**, anvendes til at behandle hjertesygdomme;
  - **dabigatran**, anvendes til at fortynde blodet;
  - **statiner**, anvendes til at behandle højt kolesterol;
  - **rifapentin** (antibiotikum, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose);
  - **oxcarbazepin** (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald);
  - **tipranavir** (medicin, der anvendes til at behandle hiv-infektion).

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

- **Få rådgivning fra en læge eller apotekspersonalet**, hvis du tager lægemidler, der anvendes til at behandle **mavesår, halsbrand eller sure opstød**. Dette omfatter:
  - syreneutraliserende midler (såsom aluminium/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat). Disse bør tages mindst 4 timer før eller 4 timer efter Harvoni.
  - protonpumpehæmmere (såsom omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Disse bør tages på samme tidspunkt som Harvoni. Tag ikke protonpumpehæmmere før Harvoni. Din læge kan give dig et andet lægemiddel eller justere dosis af det lægemiddel, du tager.
  - H<sub>2</sub>-receptorantagonister (såsom famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Din læge kan give dig et andet lægemiddel eller justere dosis af det lægemiddel, du tager.

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

### **Graviditet og prævention**

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

En graviditet skal undgås, hvis Harvoni tages sammen med ribavirin. Det er meget vigtigt, at du meget grundigt læser punktet ”Graviditet” i indlægssedlen for ribavirin. Ribavirin kan være meget skadeligt

for det ufødte barn. Derfor skal der tages særlige forholdsregler ved seksuel aktivitet, hvis der er mulighed for, at der kan opstå graviditet.

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

### **Amning**

**Du må ikke amme under behandlingen med Harvoni.** Det er ukendt, om ledipasvir eller sofosbuvir, de 2 aktive stoffer i Harvoni, udskilles i modermælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du er træt, efter at du har taget Harvoni, bør du ikke deltage i aktiviteter, der kræver koncentration, f.eks. føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

### **Harvoni 90 mg/400 mg og 45 mg/200 mg filmovertrukne tabletter indeholder lactose**

- **Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.**

### **Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter indeholder sunset yellow FCF (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner**

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

### **Harvoni indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Harvoni**

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

### **Anbefalet dosis**

**Harvoni skal tages som anvist af din læge.** Den anbefalede dosis af Harvoni **hos voksne** er **én 90 mg/400 mg filmovertrukken tablet én gang dagligt**. Din læge vil fortælle dig, hvor mange uger du bør tage Harvoni.

**Den anbefalede dosis af Harvoni til børn i alderen 3 år og ældre er baseret på vægt. Harvoni skal tages som anvist af din læge.**

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

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

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

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

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

### **Hvis du har taget for meget Harvoni**

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

### **Hvis du har glemt at tage Harvoni**

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

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

- **Hvis du opdager det inden for 18 timer** fra det tidspunkt, du normalt tager Harvoni skal du tage din dosis snarest muligt. Tag dernæst den næste dosis til sædvanlig tid.
- **Hvis det er 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Harvoni, skal du vente og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (2 doser tæt på hinanden).

### **Du må ikke holde op med at tage Harvoni**

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

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

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger. Hvis du tager Harvoni, kan du få en eller flere af de nedenstående bivirkninger:

### **Meget almindelige bivirkninger**

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

- hovedpine
- træthed

### **Almindelige bivirkninger**

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

- udslæt

### **Andre bivirkninger, der kan ses ved behandling med Harvoni**

Hyppigheden af følgende bivirkninger er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (angioødem).

## Andre virkninger, der kan ses under behandling med sofosbuvir:

Hyppigheden af følgende bivirkninger er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- Et udbredt, alvorligt udslæt, hvor huden skaller af, og som kan være ledsaget af feber, influenzalignende symptomer, blærer i munden, øjnene og/eller på kønsorganerne (Stevens-Johnson syndrom).

## Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Harvoni indeholder:

- **Aktive stoffer:** ledipasvir og sofosbuvir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 90 mg ledipasvir og 400 mg sofosbuvir eller 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.
- **Øvrige indholdsstoffer:**  
*Tabletterne:*  
Copovidon, lactosemonohydrat, mikrokrySTALLINSK cellulose, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat  
  
*Filmovertræk:*  
Polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol, talcum, og kun for 90 mg/400 mg tabletten; sunset yellow FCF (E110)

### Udseende og pakningsstørrelser

Harvoni 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter er orange, diamantformede tabletter, præget med "GSI" på den ene side og med "7985" på den anden side. Tabletten er ca. 19 mm lang og 10 mm bred.

Harvoni 45 mg/200 mg filmovertrukne tabletter er hvide, kapselformede tabletter, præget med "GSI" på den ene side og med "HRV" på den anden side. Tabletten er ca. 14 mm lang og 7 mm bred.

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

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- ydre kartoner indeholdende 1 tabletbeholder med 28 filmovertrukne tabletter til 90 mg/400 mg og 45 mg/200 mg filmovertrukne tabletter.
- ydre kartoner indeholdende 3 tabletbeholdere á 28 (84) filmovertrukne tabletter kun til 90 mg/400 mg filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

#### **Fremstiller**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

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

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Harvoni 33,75 mg/150 mg overtrukket granulat i brev**

**Harvoni 45 mg/200 mg overtrukket granulat i brev**  
ledipasvir/sofosbuvir

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

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

**Hvis Harvoni er blevet ordineret til dit barn, bedes du være opmærksom på at alle oplysningerne i denne indlægsseddel er gældende for dit barn (i dette tilfælde bedes du forstå og læse "du" som "dit barn").**

### **1. Virkning og anvendelse**

Harvoni-granulat er et lægemiddel, der indeholder de aktive stoffer, ledipasvir og sofosbuvir, der indtages i en granulatformulering. Harvoni gives til behandling af kronisk (langvarig) infektion med hepatitis C-virus hos **voksne og børn i alderen 3 år og ældre**.

Hepatitis C er en virusinfektion i leveren. De aktive stoffer i dette lægemiddel arbejder sammen ved at blokere 2 forskellige proteiner, som viruset skal bruge til at vokse og reproducere, og gør det dermed muligt at fjerne infektionen permanent fra kroppen.

Harvoni tages nogle gange med et andet lægemiddel, ribavirin.

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

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

#### **Tag ikke Harvoni**

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

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

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

### Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

- du får eller inden for de seneste måneder har fået lægemidlet amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme, da det kan medføre en livstruende reduktion af din puls. Lægen kan overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel. Hvis behandling med Harvoni er nødvendig, kan yderligere overvågning af dit hjerte være nødvendig.
- du har diabetes. Det kan være, at dit blodsukker skal overvåges tættere, og/eller at din diabetesmedicin skal justeres efter påbegyndelse af behandling med Harvoni. Nogle patienter med diabetes har oplevet lavt blodsukker (hypoglykæmi) efter påbegyndelse af behandling med lægemidler som Harvoni.

**Sig det straks til lægen**, hvis du aktuelt tager, eller i den seneste måned har taget et hvilket som helst lægemiddel mod hjerteproblemer, og du under behandlingen oplever:

- langsom eller uregelmæssig puls, eller hjerterytme-problemer
- åndenød eller forværring af eksisterende åndenød
- brystmerter
- svimmelhed
- hjertebanken
- at du er tæt på at besvime eller besvimer

### Blodprøver

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

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

### Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 3 år. Anvendelsen af Harvoni hos børn under 3 år er endnu ikke undersøgt.

### Brug af anden medicin sammen med Harvoni

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.



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

Din leverfunktion kan ændre sig med behandlingen af hepatitis C og kan derfor påvirke andre lægemidler (f.eks. lægemidler, der anvendes til at hæmme dit immunsystem osv.). Din læge kan være nødt til nøje at overvåge de andre lægemidler, du tager samt foretage justeringer, efter du begynder at tage Harvoni.

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

### **Nogle lægemidler må ikke tages sammen med Harvoni.**

- **Tag ikke nogen andre lægemidler, der indeholder sofosbuvir, et af de aktive stoffer i Harvoni.**
- **Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogle af lægemidlerne nedenfor:
  - **amiodaron** mod uregelmæssig hjerterytme;
  - **tenofoviridisoproxilfumarat** eller andre lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxilfumarat, anvendes til at behandle hiv-infektion;
  - **digoxin**, anvendes til at behandle hjertesygdomme;
  - **dabigatran**, anvendes til at fortynde blodet;
  - **statiner**, anvendes til at behandle højt kolesterol;
  - **rifapentin** (antibiotikum, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose);
  - **oxcarbazepin** (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald);
  - **tipranavir** (medicin, der anvendes til at behandle hiv-infektion).

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

- **Få rådgivning fra en læge eller apotekspersonalet**, hvis du tager lægemidler, der anvendes til at behandle **mavesår, halsbrand eller sure opstød**. Dette omfatter:
  - syreneutraliserende midler (såsom aluminium/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat). Disse bør tages mindst 4 timer før eller 4 timer efter Harvoni.
  - protonpumpehæmmere (såsom omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Disse bør tages på samme tidspunkt som Harvoni. Tag ikke protonpumpehæmmere før Harvoni. Din læge kan give dig et andet lægemiddel eller justere dosis af det lægemiddel, du tager.
  - H<sub>2</sub>-receptorantagonister (såsom famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Din læge kan give dig et andet lægemiddel eller justere dosis af det lægemiddel, du tager.

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

### **Graviditet og prævention**

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

Graviditet skal undgås, hvis Harvoni tages sammen med ribavirin. Det er meget vigtigt, at du meget grundigt læser punktet ”Graviditet” i indlægssedlen for ribavirin. Ribavirin kan være meget skadeligt

for det ufødte barn. Derfor skal der tages særlige forholdsregler ved seksuel aktivitet, hvis der er mulighed for, at der kan opstå graviditet.

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

## **Amning**

**Du må ikke amme under behandlingen med Harvoni.** Det er ukendt, om ledipasvir eller sofosbuvir, de 2 aktive stoffer i Harvoni, udskilles i modermælken.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du føler dig træt, efter at du har taget Harvoni, bør du ikke deltage i aktiviteter, der kræver koncentration, f.eks. føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

## **Harvoni granulat indeholder lactose**

- **Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.**

## **Harvoni granulat indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Harvoni**

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

### **Anbefalet dosis**

**Harvoni skal tages som anvist af din læge.** Din læge vil fortælle dig, hvor længe du bør tage Harvoni, og hvor mange breve du skal tage.

Den anbefalede dosis af Harvoni er **hele indholdet af brevet (brevene) én gang dagligt** sammen med eller uden mad.

### **Sådan tages Harvoni granulat sammen med mad som en hjælp til at synke det:**

1. Hold brevet med skærelinjen opad
2. Ryst forsigtigt brevet for at samle indholdet
3. Riv brevet op langs skærelinjen eller brug en saks til at klippe langs linjen
4. Hæld omhyggeligt hele brevet indhold ud på en skefuld af syrefri blød mad, som f.eks. chokoladesirup, kartoffelmos eller is, der er stuevarm eller derunder
5. Sørg for, at der ikke er tilbageværende granulat i brevet
6. Tag al granulat inden for 30 minutter efter at det er blevet blandet med mad
7. Synk blandingen af mad og granulat uden at tygge det, for at undgå en bitter smag. Sørg for at al maden er blevet spist.

**Sådan kan Harvoni granulat tages uden mad eller vand, eller med vand som en hjælp til at synke det:**

1. Hold brevet med skærelinjen opad
2. Ryst forsigtigt brevet for at samle indholdet
3. Riv brevet op langs skærelinjen eller brug en saks til at klippe langs linjen
4. Granulatet kan tages direkte i munden og synkes uden at tygge det, for at undgå en bitter smag eller tages sammen med syrefri væsker, som f.eks. vand. **Brug ikke** frugtjuice, som f.eks. æble-, tranebær-, grape-, appelsin- og ananasjuice da disse er syreholdige og ikke bør bruges
5. Sørg for, at der ikke er tilbageværende granulat i brevet
6. Synk al granulatet.

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

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

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

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

**Hvis du har taget for meget Harvoni**

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

**Hvis du har glemt at tage Harvoni**

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

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

- **Hvis du opdager det inden for 18 timer** fra det tidspunkt, du normalt tager Harvoni skal du tage din dosis snarest muligt. Tag dernæst den næste dosis til sædvanlig tid.
- **Hvis det er 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Harvoni, skal du vente og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (2 doser tæt på hinanden).

**Du må ikke holde op med at tage Harvoni**

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

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

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger. Hvis du tager Harvoni, kan du få en eller flere af de nedenstående bivirkninger:

### Meget almindelige bivirkninger

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

- hovedpine
- træthed

### Almindelige bivirkninger

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

- udslæt

### Andre bivirkninger, der kan ses ved behandling med Harvoni

Hyppigheden af følgende bivirkninger er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (angioødem).

### Andre virkninger, der kan ses under behandling med sofosbuvir:

Hyppigheden af følgende bivirkninger er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- Et udbredt, alvorligt udslæt, hvor huden skaller af, og som kan være ledsaget af feber, influenzalignende symptomer, blærer i munden, øjnene og/eller på kønsorganerne (Stevens-Johnson syndrom).

### Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Harvoni indeholder:

#### Aktive stoffer: ledipasvir og sofosbuvir.

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg overtrukket granulat i brev** indeholder 33,75 mg ledipasvir og 150 mg sofosbuvir.
- **Harvoni 45 mg/200 mg overtrukket granulat i brev** indeholder 45 mg ledipasvir og 200 mg sofosbuvir.
- **Øvrige indholdsstoffer:** copovidon, lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat, hypromellose, talcum, titandioxid, macrogol, gul jernoxid, rød jernoxid, amino-methylacrylat-copolymer

### Udseende og pakningsstørrelser

Granulaterne er orange og emballeret i et brev.

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- ydre karton indeholder 28 breve

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### Fremstiller

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**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

**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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

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