# BIJLAGE I SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten Harvoni 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten

# 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

## Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir.

# Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 157 mg lactose (als monohydraat) en 47 microgram zonnegeel FCF.

# Harvoni 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg ledipasvir en 200 mg sofosbuvir.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 78 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

#### Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ruitvormige, filmomhulde tablet met een afmeting van ongeveer 19 mm x 10 mm, met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant "7985" gegraveerd.

# Harvoni 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten

Witte, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van ongeveer 14 mm x 7 mm, met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant "HRV" gegraveerd.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Harvoni is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor specifieke activiteit tegen de verschillende genotypes van het hepatitis C-virus (HCV), zie rubriek 4.4 en 5.1.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie met Harvoni moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met CHC.

## **Dosering**

De aanbevolen dosering van Harvoni bij volwassenen is 90 mg/400 mg eenmaal daags met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen dosering van Harvoni bij pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder is gebaseerd op gewicht (zoals weergegeven in tabel 2) en kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Harvoni in granulaatvorm is beschikbaar voor de behandeling van chronische HCV-infectie bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder die moeite hebben met het doorslikken van filmomhulde tabletten. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van Harvoni 33,75 mg/150 mg of 45 mg/200 mg granulaat.

Tabel 1: Aanbevolen behandelingsduur voor Harvoni en het aanbevolen gebruik van gelijktijdig toegediend ribavirine voor bepaalde subgroepen

Patiëntenpopulatie	Behandeling en duur
(waaronder patiënten met een HIV-co-infectie)	o de la companya de
Volwassen en pediatrische patiënten van 3	jaar en ouder <sup>a</sup> met CHC-genotype 1, 4, 5 of 6
Patiënten zonder cirrose	Harvoni gedurende 12 weken.
	- Harvoni gedurende 8 weken kan worden overwogen voor
	eerder niet-behandelde patiënten met infectie met
	genotype 1 (zie rubriek 5.1, onderzoek ION-3).
Patiënten met gecompenseerde cirrose	Harvoni + ribavirine <sup>b,c</sup> gedurende 12 weken
	of
	Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 24 weken.
	- Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 12 weken kan worden overwogen voor patiënten van wie gedacht wordt dat ze een klein risico lopen op klinische ziekteprogressie en die volgende herbehandelingsopties hebben (zie rubriek 4.4).
Patiënten na levertransplantatie zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose	<ul> <li>Harvoni + ribavirine<sup>b,c</sup> gedurende 12 weken (zie rubriek 5.1).</li> <li>Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 12 weken (bij patiënten zonder cirrose) of 24 weken (bij patiënten met cirrose) kan worden overwogen voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ribavirine of ribavirine niet verdragen.</li> </ul>
Patiënten met gedecompenseerde cirrose	Harvoni + ribavirine <sup>d</sup> gedurende 12 weken (zie rubriek 5.1).
ongeacht de status van transplantatie	- Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 24 weken kan
	worden overwogen voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ribavirine of ribavirine niet verdragen.
Volwassen en pediatrische patiënten van 3	
Patiënten met gecompenseerde cirrose	Harvoni + ribavirine <sup>b</sup> gedurende 24 weken (zie rubriek 4.4
en/of patiënten bij wie eerdere	en 5.1).
behandeling heeft gefaald	

a Zie tabel 2 voor op gewicht gebaseerde dosisaanbevelingen voor Harvoni voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder.

b Volwassenen: ribavirine op gewicht gebaseerd (< 75 kg = 1.000 mg en ≥ 75 kg = 1.200 mg), oraal toegediend in twee verdeelde doses met voedsel.

c Pediatrische patiënten: voor dosisaanbevelingen voor ribavirine zie tabel 4 hieronder.

d Voor dosisaanbevelingen voor ribavirine bij volwassen patiënten met gedecompenseerde cirrose, zie tabel 3 hieronder.

Tabel 2: Dosering voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder die Harvoni-tabletten gebruiken\*

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering van Harvoni-tabletten	Dagelijkse dosis ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	één tablet van 90 mg/400 mg eenmaal daags of twee tabletten van 45 mg/200 mg eenmaal daags	90 mg/400 mg/dag
17 tot < 35	één tablet van 45 mg/200 mg eenmaal daags	45 mg/200 mg/dag

Harvoni is ook beschikbaar als granulaat voor gebruik bij pediatrische patiënten met CHC van 3 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). Patiënten die < 17 kg wegen, wordt afgeraden om tabletten in te nemen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van Harvoni 33,75 mg/150 mg of 45 mg/200 mg granulaat.

Tabel 3: Richtlijn voor de dosering van ribavirine wanneer dit met Harvoni wordt toegediend aan volwassen patiënten met gedecompenseerde cirrose

Patiënt	Dosis ribavirine*
Child-Pugh-Turcotte (CPT)-klasse B	1.000 mg per dag voor patiënten < 75 kg en 1.200 mg voor
cirrose vóór transplantatie	diegenen met een gewicht ≥ 75 kg
CPT-klasse C cirrose vóór	Startdosis van 600 mg die kan worden verhoogd tot een
transplantatie	maximum van 1.000/1.200 mg (1.000 mg voor patiënten met een
	gewicht < 75 kg en 1.200 mg voor patiënten met een gewicht
CPT-klasse B of C cirrose na	≥ 75 kg) indien deze goed wordt verdragen. Indien de startdosis
transplantatie	niet goed wordt verdragen, moet de dosis afhankelijk van de
	klinische situatie op basis van de hemoglobineconcentratie
	worden verlaagd

<sup>\*</sup> Indien een meer genormaliseerde dosis ribavirine (op basis van gewicht en nierfunctie) om redenen van verdraagbaarheid niet kan worden bereikt, moet Harvoni + ribavirine gedurende 24 weken worden overwogen om het risico van een recidief te beperken.

Als bij volwassenen ribavirine wordt toegevoegd aan Harvoni, zie dan ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine.

Bij pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder wordt de volgende dosis ribavirine aanbevolen wanneer ribavirine wordt verdeeld in twee dagelijkse doses en met voedsel wordt gegeven:

Tabel 4: Richtlijn voor de dosering van ribavirine wanneer dit met Harvoni wordt toegediend aan pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder.

Lichaamsgewicht in kg	Dosis ribavirine*
< 47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-74	1.000 mg/dag
> of $= 75$	1.200 mg/dag

<sup>\*</sup> De dagelijkse dosis ribavirine is op gewicht gebaseerd en wordt oraal toegediend in twee verdeelde doses met voedsel.

Dosisaanpassing van ribavirine bij volwassenen die 1.000-1.200 mg per dag innemen Indien Harvoni wordt gebruikt in combinatie met ribavirine en een patiënt een ernstige bijwerking heeft die mogelijk gerelateerd is aan ribavirine, moet de dosis ribavirine worden aangepast of de toediening worden gestaakt, indien aangewezen, tot de bijwerking vermindert of in ernst afneemt. In tabel 5 worden richtlijnen gegeven voor het aanpassen van de dosis en het staken van de toediening op basis van de hemoglobineconcentratie en de cardiale status van de patiënt.

Tabel 5: Richtlijn voor dosisaanpassing van ribavirine bij gelijktijdige toediening met Harvoni bij volwassenen

Laboratoriumwaarden	Dosis ribavirine verlagen tot 600 mg/dag indien:	Ribavirine staken indien:
Hemoglobinewaarde bij patiënten zonder hartaandoening	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobinewaarde bij patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartaandoening	Daling van hemoglobinewaarde met ≥ 2 g/dl tijdens een behandelingsperiode van 4 weken	< 12 g/dl ondanks een verlaagde dosis gedurende 4 weken

Zodra ribavirine is gestaakt als gevolg van ofwel een afwijkende laboratoriumwaarde ofwel een klinische manifestatie, kan worden getracht om opnieuw te starten met dagelijks 600 mg ribavirine en de dosis verder te verhogen tot dagelijks 800 mg. Het wordt echter niet aanbevolen om ribavirine te verhogen tot de oorspronkelijk bepaalde dosis (1.000 mg tot 1.200 mg dagelijks).

# Pediatrische patiënten in de leeftijd van < 3 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Harvoni bij kinderen in de leeftijd van < 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Overgeslagen dosis

Patiënten moeten erop gewezen worden dat zij, wanneer zij binnen 5 uur na inname van de dosis overgeven, een extra tablet moeten innemen. Wanneer zij na meer dan 5 uur na inname van de dosis overgeven, is geen extra dosis nodig (zie rubriek 5.1).

Als er een dosis is overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om de tablet zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Als het overslaan van een dosis later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om te wachten en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Patiënten moeten erop gewezen worden geen dubbele dosis in te nemen.

#### Ouderen

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

#### Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Harvoni noodzakelijk voor patiënten met een lichte of matig-ernstige nierfunctiestoornis.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) en terminale nieraandoening (end stage renal disease, ESRD) die dialyse vereist. Harvoni kan bij deze patiënten worden gebruikt zonder dosisaanpassing wanneer er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Harvoni noodzakelijk voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte [CPT]-klasse A, B of C) (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir zijn vastgesteld bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (zie rubriek 5.1).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten moeten erop gewezen worden de tablet(ten) in zijn/hun geheel door te slikken, met of zonder voedsel. Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet te kauwen op filmomhulde tabletten en ze niet fijn te maken (zie rubriek 5.2).

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met rosuvastatine (zie rubriek 4.5).

#### Gebruik met sterke P-gp-inductoren

Geneesmiddelen die sterke inductoren van P-glycoproteïne (P-gp) zijn in de darm (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, rifabutine en St. Janskruid). Gelijktijdige toediening zal leiden tot een significante daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir en kan resulteren in verlies van werkzaamheid van Harvoni (zie rubriek 4.5).

# 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Harvoni mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten.

## Specifieke activiteit tegen verschillende genotypes

Zie rubriek 4.2 voor aanbevolen regimes bij verschillende genotypes van HCV. Zie rubriek 5.1 voor virologische en klinische activiteit tegen verschillende genotypes.

De klinische gegevens die het gebruik van Harvoni bij volwassenen geïnfecteerd met HCV-genotype 3 ondersteunen, zijn beperkt (zie rubriek 5.1). De relatieve werkzaamheid van een 12 weken durend regime dat bestaat uit ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine, in vergelijking met een 24 weken durend regime van sofosbuvir + ribavirine, is niet onderzocht. Een conservatieve therapie van 24 weken wordt aangeraden bij alle eerder behandelde patiënten met genotype 3 en bij nog niet eerder behandelde patiënten met genotype 3 met cirrose (zie rubriek 4.2). Bij een infectie met genotype 3 dient gebruik van Harvoni (altijd in combinatie met ribavirine) alleen te worden overwogen bij patiënten die geacht worden een hoog risico te hebben voor klinische ziekteprogressie en voor wie er geen alternatieve behandelopties zijn.

De klinische gegevens die het gebruik van Harvoni bij volwassenen geïnfecteerd met HCV-genotype 2 en 6 ondersteunen, zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

## Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron. Bradycardie trad doorgaans op binnen een aantal uren of dagen, maar gevallen met een langere tijd tot aanvang ervan werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling.

Amiodaron mag bij patiënten die Harvoni gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten in het ziekenhuis op te nemen en hartmonitoring toe te passen gedurende de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening. Daarna dient de hartslag dagelijks gedurende minstens de eerste 2 weken van de behandeling te worden opgevolgd in een poliklinische setting of door de patiënt zelf.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Harvoni.

Alle patiënten met gelijktijdig of recent gebruik van amiodaron dienen gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

# Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling met direct werkende antivirale middelen moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesmedicatie worden aangepast. Wanneer een behandeling met direct werkende antivirale middelen wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

# Gelijktijdige infectie HCV/HBV (hepatitis B-virus)

Gevallen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), waarvan enkele fataal, zijn gemeld gedurende of na behandeling met direct werkende antivirale middelen. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een HBV-HCV-co-infectie lopen risico op HBV-reactivatie en dienen daarom zorgvuldig gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

# Behandeling van patiënten met eerdere blootstelling aan direct werkende antivirale middelen tegen HCV

Bij patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalt, wordt in de meeste gevallen selectie van NS5A-resistentiemutaties gezien die de gevoeligheid voor ledipasvir aanzienlijk verminderen (zie rubriek 5.1). Beperkte gegevens duiden erop dat dergelijke NS5A-mutaties geen reversie vertonen tijdens de *follow-up* op lange termijn. Er zijn op dit moment geen gegevens die de effectiviteit ondersteunen van herbehandeling van patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalde met een daaropvolgend regime dat een NS5A-remmer bevat. Evenzo zijn er op dit moment geen gegevens die de effectiviteit ondersteunen van NS3/4A-proteaseremmers bij patiënten bij wie een eerdere therapie met een NS3/4A-proteaseremmer faalde. Dergelijke patiënten kunnen daarom afhankelijk zijn van andere geneesmiddelenklassen voor klaring van HCV-infectie. Bijgevolg moet een langere behandeling worden overwogen voor patiënten met onzekere volgende herbehandelingsopties.

### Nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) en ESRD die hemodialyse vereist. Harvoni kan bij deze patiënten worden gebruikt zonder dosisaanpassing wanneer er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2). Raadpleeg bij gebruik van Harvoni in combinatie met ribavirine ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min (zie rubriek 5.2).

# Volwassenen met gedecompenseerde cirrose en/of patiënten vóór of na een levertransplantatie

De werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir bij patiënten met infectie met HCV-genotype 5 en HCV-genotype 6 met gedecompenseerde cirrose en/of bij patiënten vóór of na een levertransplantatie is niet onderzocht. Behandeling met Harvoni dient plaats te vinden op basis van een beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

## Gebruik met matige P-gp-inductoren

Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren zijn in de darm (bijv. oxcarbazepine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd

therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen samen met Harvoni (zie rubriek 4.5).

#### Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV

Het is gebleken dat Harvoni de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovirdisoproxilfumaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Harvoni met de tablet met de vaste-dosiscombinatie die

elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat bevat of tenofovirdisoproxilfumaraat in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir), vooral bij patiënten met verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Harvoni gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of met tenofovirdisoproxilfumaraat en een gebooste HIV-proteaseremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovirgerelateerde bijwerkingen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van tenofovirdisoproxilfumaraat, emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of

elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat voor aanbevelingen over niercontrole.

#### Gebruik met HMG-CoA-reductaseremmers

Gelijktijdige toediening van Harvoni met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van het statine, wat het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogt (zie rubriek 4.5).

### Pediatrische patiënten

Harvoni wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van < 3 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze patiënten.

# <u>Hulpstoffen</u>

Harvoni bevat de azokleurstof zonnegeel FCF (E110), die allergische reacties kan veroorzaken. Het bevat ook lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat Harvoni ledipasvir en sofosbuvir bevat, kunnen interacties die met elk van deze werkzame stoffen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Harvoni optreden.

# Potentiële effecten van Harvoni op andere geneesmiddelen

Ledipasvir is *in vitro* een remmer van het geneesmiddeltransporteiwit P-gp en het borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein, BCRP*) en kan de absorptie in de darm van gelijktijdig toegediende substraten voor deze transporteiwitten verhogen.

# Potentiële effecten van andere geneesmiddelen op Harvoni

Ledipasvir en sofosbuvir zijn substraten van geneesmiddeltransporteiwit P-gp en BCRP, terwijl GS-331007 dat niet is.

Geneesmiddelen die sterke P-gp-inductoren zijn (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, rifabutine en St. Janskruid) kunnen leiden tot een significante daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van ledipasvir/sofosbuvir en zijn dus gecontra-indiceerd voor gebruik samen met Harvoni (zie rubriek 4.3). Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren zijn in de darm (bijv. oxcarbazepine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen samen met Harvoni (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die P-gp en/of BCRP remmen, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir zonder stijging van de plasmaconcentratie van GS-331007; Harvoni kan gelijktijdig worden toegediend met P-gp- en/of BCRP-remmers. Klinisch significante geneesmiddelinteracties met ledipasvir/sofosbuvir, gemedieerd door CYP450- of UGT1A1-enzymen, worden niet verwacht.

#### Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten

Aangezien de leverfunctie tijdens de behandeling met Harvoni mogelijk verandert, wordt nauwlettende controle van de waarden van de internationale genormaliseerde ratio (INR) aanbevolen.

<u>Invloed van behandeling met direct werkende antivirale middelen op geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd</u>

De farmacokinetiek van geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd (bijv. immunosuppressiva zoals calcineurineremmers) kan beïnvloed worden door veranderingen in de leverfunctie tijdens behandeling met direct werkende antivirale middelen, gerelateerd aan klaring van HCV-virus.

#### Interacties tussen Harvoni en andere geneesmiddelen

Tabel 6 bevat een lijst van vastgestelde of potentieel klinisch significante geneesmiddelinteracties (waarbij het 90% betrouwbaarheidsinterval [BI] voor de verhouding van de kleinste kwadraat geometrische gemiddelden [geometric least-squares mean, GLSM] binnen "→", boven "↑" of onder "↓" de vooraf bepaalde equivalentiegrenzen viel). De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met ofwel ledipasvir/sofosbuvir of ledipasvir en sofosbuvir als afzonderlijke middelen, of zijn voorspelde geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met ledipasvir/sofosbuvir. De tabel is onvolledig.

Tabel 6: Interacties tussen Harvoni en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel.  Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> ,  C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
ZUURVERLAGENDE MIDI	DELEN	
		De oplosbaarheid van ledipasvir neemt af naarmate de pH stijgt. Geneesmiddelen die de pH van de maag verhogen, leiden naar verwachting tot een daling van de concentratie van ledipasvir.
Antacida		
Bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide; calciumcarbonaat	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007   (Verhoging van de pH van de maag)	Het wordt aanbevolen om antacida en Harvoni afzonderlijk toe te dienen met minstens 4 uur ertussen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel.  Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> ,  C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
H <sub>2</sub> -receptorantagonisten	- Ciulii	
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>c</sup> , d	Ledipasvir  ↓ $C_{max}$ 0,80 (0,69; 0,93)  ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir  ↑ $C_{max}$ 1,15 (0,88; 1,50)  ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)	H <sub>2</sub> -receptorantagonisten kunnen gelijktijdig of alternerend worden toegediend met Harvoni bij een dosis die niet hoger is dan de doses die vergelijkbaar zijn met 40 mg famotidine tweemaal daags.
Gelijktijdige toediening van famotidine met Harvoni <sup>d</sup>	GS-331007 $\leftrightarrow C_{\text{max}} 1,06 (0,97; 1,14)$ $\leftrightarrow AUC 1,06 (1,02; 1,11)$	
Cimetidine <sup>e</sup> Nizatidine <sup>e</sup> Ranitidine <sup>e</sup>	(Verhoging van de pH van de maag)	
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van	Ledipasvir $\downarrow C_{max} 0.83 (0.69; 1.00)$ $\leftrightarrow AUC 0.98 (0.80; 1.20)$	
90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>c, d</sup>	Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max} 1,00 (0,76; 1,32)$ $\leftrightarrow AUC 0,95 (0,82; 1,10)$	
Famotidine toegediend 12 uur vóór Harvoni <sup>d</sup>	GS-331007 $\leftrightarrow C_{max} 1,13 (1,07; 1,20)$ $\leftrightarrow AUC 1,06 (1,01; 1,12)$	
	(Verhoging van de pH van de maag)	
Protonpompremmers		
Omeprazol (20 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>e</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ $C_{max}$ 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)	Doses van een protonpompremmer die vergelijkbaar zijn met 20 mg omeprazol kunnen gelijktijdig worden toegediend met Harvoni. Protonpompremmers mogen niet worden ingenomen vóór Harvoni.
Gelijktijdige toediening van omeprazol met Harvoni	GS-331007 $\leftrightarrow C_{\text{max}} 1,14 (1,01; 1,29)$	
Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup>	<ul><li>→ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</li><li>(Verhoging van de pH van de</li></ul>	
Esomeprazol <sup>e</sup> ANTIARITMICA	maag)	
Amiodaron	Effect op de concentraties van amiodaron, sofosbuvir en ledipasvir niet bekend.	Gelijktijdige toediening van amiodaron met een regime dat sofosbuvir bevat, kan resulteren in ernstige symptomatische bradycardie.  Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met Harvoni wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Digoxine	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↑ Digoxine  ↔ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007	Gelijktijdige toediening van Harvoni met digoxine kan leiden tot een stijging van de concentratie van digoxine. Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische concentratie van digoxine wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Harvoni.
ANTICO ACIU ANTI A	(Remming van P-gp)	
ANTICOAGULANTIA  Dabigatranetexilaat	Interactie niet onderzocht.	Klinische controle, met het oog op tekenen
Daoigattanetexnaat	Verwachting:  ↑ Dabigatran  ↔ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Remming van P-gp)	van bloeding en anemie, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en Harvoni. Een stollingstest kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogde kans op bloedingen veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran.
Vitamine K-antagonisten	Interactie niet onderzocht.	Nauwlettende controle van INR wordt aanbevolen voor alle vitamine K- antagonisten. Dit wordt gedaan met het oog op veranderingen van de leverfunctie tijdens de behandeling met Harvoni.
ANTICONVULSIVA		
Fenobarbital	Interactie niet onderzocht.	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik
Fenytoïne	Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inductie van P-gp)	samen met fenobarbital en fenytoïne (zie rubriek 4.3).
Carbamazepine	Interactie niet onderzocht	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik
Cursumuzepme	Verwachting: ↓ Ledipasvir	samen met carbamazepine (zie rubriek 4.3).
	Waargenomen: Sofosbuvir  ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62)  ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59)  C <sub>min</sub> (NB/NVT)  GS-331007	
	$\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) $\leftrightarrow$ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NB/NVT) (Inductie van P-gp)	
Oxcarbazepine	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inductie van P-gp)	Gelijktijdige toediening van Harvoni met oxcarbazepine leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Een dergelijke gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
ANTIMYCOBACTERIËLE I		
Rifampicine (600 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>d</sup>	Interactie niet onderzocht. Verwachting: Rifampicine $\leftrightarrow C_{max}$ $\leftrightarrow AUC$ $\leftrightarrow C_{min}$ Waargenomen: Ledipasvir $\downarrow C_{max} \ 0,65 \ (0,56; \ 0,76)$ $\downarrow AUC \ 0,41 \ (0,36; \ 0,48)$	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifampicine (zie rubriek 4.3).
Rifampicine (600 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>d</sup>		
Rifabutine	Interactie niet onderzocht.  Verwachting: ↓ Ledipasvir  Waargenomen: Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>min</sub> (NB/NVT)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C <sub>min</sub> (NB/NVT)  (Inductie van P-gp)	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifabutine (zie rubriek 4.3).
Rifapentine	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inductie van P-gp)	Gelijktijdige toediening van Harvoni met rifapentine leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Een dergelijke gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam (2,5 mg enkelvoudige dosis)/ ledipasvir (90 mg enkelvoudige dosis)	Waargenomen: Midazolam $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,07 (1,00, 1,14) $\leftrightarrow$ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of midazolam vereist.
Ledipasvir (90 mg eenmaal daags)	Midazolam $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 0,95 (0,87, 1,04) $\leftrightarrow$ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (Inductie van CYP3A)	
	Verwachting:  → Sofosbuvir  → GS-331007	
ANTIVIRALE MIDDELEN	TEGEN HIV: REVERSE TRAN	SCRIPTASEREMMERS
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> /	Efavirenz $\leftrightarrow C_{max} 0.87 (0.79; 0.97)$ $\leftrightarrow AUC 0.90 (0.84; 0.96)$ $\leftrightarrow C_{min} 0.91 (0.83; 0.99)$	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of efavirenz/ emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat vereist.
sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c, d</sup>	Emtricitabine $\leftrightarrow C_{max} 1,08 (0,97; 1,21)$ $\leftrightarrow AUC 1,05 (0,98; 1,11)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)$	
	Tenofovir  ↑ C <sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04)  ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23)  ↑ C <sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)	
	Ledipasvir  ↓ C <sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ C <sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)	
	Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max} 1,03 (0,87; 1,23)$ $\leftrightarrow AUC 0,94 (0,81; 1,10)$	
	$\begin{array}{l} GS\text{-}331007 \\ \leftrightarrow C_{max} \ 0.86 \ (0.76; \ 0.96) \\ \leftrightarrow AUC \ 0.90 \ (0.83; \ 0.97) \\ \leftrightarrow C_{min} \ 1.07 \ (1.02; \ 1.13) \end{array}$	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> , d	Emtricitabine $\leftrightarrow C_{max} 1,02 (0,98; 1,06)$ $\leftrightarrow AUC 1,05 (1,02; 1,08)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)$ Rilpivirine $\leftrightarrow C_{max} 0,97 (0,88; 1,07)$ $\leftrightarrow AUC 1,02 (0,94; 1,11)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)$ Tenofovir $\leftrightarrow C_{max} 1,32 (1,25; 1,39)$ $\uparrow AUC 1,40 (1,31; 1,50)$ $\uparrow C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)$ Ledipasvir $\leftrightarrow C_{max} 1,01 (0,95; 1,07)$ $\leftrightarrow AUC 1,08 (1,02; 1,15)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)$ Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max} 1,05 (0,93; 1,20)$ $\leftrightarrow AUC 1,10 (1,01; 1,21)$ GS-331007 $\leftrightarrow C_{max} 1,06 (1,01; 1,11)$ $\leftrightarrow AUC 1,15 (1,11; 1,19)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)$	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovirdisoproxilfumaraat vereist.
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c, d</sup>	Abacavir $\leftrightarrow C_{max} 0.92 (0.87; 0.97)$ $\leftrightarrow AUC 0.90 (0.85; 0.94)$ Lamivudine $\leftrightarrow C_{max} 0.93 (0.87; 1.00)$ $\leftrightarrow AUC 0.94 (0.90; 0.98)$ $\leftrightarrow C_{min} 1.12 (1.05; 1.20)$ Ledipasvir $\leftrightarrow C_{max} 1.10 (1.01; 1.19)$ $\leftrightarrow AUC 1.18 (1.10; 1.28)$ $\leftrightarrow C_{min} 1.26 (1.17; 1.36)$ Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max} 1.08 (0.85; 1.35)$ $\leftrightarrow AUC 1.21 (1.09; 1.35)$ GS-331007 $\leftrightarrow C_{max} 1.00 (0.94; 1.07)$ $\leftrightarrow AUC 1.05 (1.01; 1.09)$ $\leftrightarrow C_{min} 1.08 (1.01; 1.14)$	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of abacavir/ lamivudine vereist.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel.  Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> ,  C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
ANTIVIRALE MIDDELEN	TEGEN HIV: HIV-PROTEASE	REMMERS
Atazanavir met ritonavir als booster (300 mg/ 100 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c, d</sup>	Atazanavir $\leftrightarrow C_{max} 1,07 (1,00; 1,15)$ $\leftrightarrow AUC 1,33 (1,25; 1,42)$ $\uparrow C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)$ Ledipasvir $\uparrow C_{max} 1,98 (1,78; 2,20)$ $\uparrow AUC 2,13 (1,89; 2,40)$ $\uparrow C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)$ Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)$ $\leftrightarrow AUC 1,08 (1,02; 1,15)$ GS-331007 $\leftrightarrow C_{max} 1,13 (1,08; 1,19)$ $\leftrightarrow AUC 1,23 (1,18; 1,29)$	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of atazanavir (met ritonavir als booster) vereist.  Voor de combinatie van tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, zie hieronder.
Atazanavir met ritonavir als booster (300 mg/ 100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (200 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> . d  Gelijktijdige toediening <sup>f</sup>		Bij toediening met tenofovirdisoproxilfumaraat in combinatie met atazanavir/ritonavir leidde Harvoni tot een stijging van de concentratie van tenofovir.  De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.  De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).  De concentraties van atazanavir zijn ook verhoogd, met een risico op een stijging van het bilirubinegehalte/icterus. Dat risico is nog hoger indien ribavirine wordt gebruikt als onderdeel van de behandeling van HCV.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel.  Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> ,  C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Darunavir met ritonavir als booster (800 mg/ 100 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>d</sup> Darunavir met ritonavir als booster (800 mg/ 100 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)	$\begin{array}{l} \text{Darunavir} \\ \leftrightarrow C_{\text{max}} \ 1,02 \ (0,88; \ 1,19) \\ \leftrightarrow \text{AUC} \ 0,96 \ (0,84; \ 1,11) \\ \leftrightarrow C_{\text{min}} \ 0,97 \ (0,86; \ 1,10) \\ \\ \text{Ledipasvir} \\ \uparrow \ C_{\text{max}} \ 1,45 \ (1,34; \ 1,56) \\ \uparrow \ \text{AUC} \ 1,39 \ (1,28; \ 1,49) \\ \uparrow \ C_{\text{min}} \ 1,39 \ (1,29; \ 1,51) \\ \\ \text{Darunavir} \\ \leftrightarrow C_{\text{max}} \ 0,97 \ (0,94; \ 1,01) \\ \leftrightarrow \ \text{AUC} \ 0,97 \ (0,94; \ 1,00) \\ \leftrightarrow \ C_{\text{min}} \ 0,86 \ (0,78; \ 0,96) \\ \\ \text{Sofosbuvir} \end{array}$	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of darunavir (met ritonavir als booster) vereist.  Voor de combinatie van tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, zie hieronder.
Darunavir met ritonavir als		Rii toediening met darunavir/ritonavir in
booster (800 mg/ 100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (200 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> , d  Gelijktijdige toediening <sup>f</sup>	Darunavir $\leftrightarrow C_{max} 1,01 (0,96; 1,06)$ $\leftrightarrow AUC 1,04 (0,99; 1,08)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)$ Ritonavir $\leftrightarrow C_{max} 1,17 (1,01; 1,35)$ $\leftrightarrow AUC 1,25 (1,15; 1,36)$ ↑ $C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)$ Emtricitabine	Bij toediening met darunavir/ritonavir in combinatie met tenofovirdisoproxilfumaraat leidde Harvoni tot een stijging van de concentratie van tenofovir.  De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.
Genjanjunge toethening		De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Lopinavir met ritonavir als booster + emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↑ Lopinavir  ↑ Ritonavir  ← Emtricitabine  ↑ Tenofovir  ↑ Ledipasvir  ← Sofosbuvir	Bij toediening met lopinavir/ritonavir in combinatie met tenofovirdisoproxilfumaraat leidt Harvoni naar verwachting tot een stijging van de concentratie van tenofovir.  De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.
	↔ GS-331007	De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).
Tipranavir met ritonavir als booster	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007	Gelijktijdige toediening van Harvoni met tipranavir (met ritonavir als booster) leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van ledipasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening wordt niet
	(Inductie van P-gp)	aanbevolen.
	TEGEN HIV: INTEGRASEREN	
Raltegravir (400 mg tweemaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Raltegravir  ↓ $C_{max}$ 0,82 (0,66; 1,02)  ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02)  ↑ $C_{min}$ 1,15 (0,90; 1,46)	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of raltegravir vereist.
Dalkanania	Ledipasvir $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) $\leftrightarrow$ AUC 0,91 (0,84; 1,00) $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)	
Raltegravir (400 mg tweemaal daags)/sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Raltegravir  ↓ $C_{max}$ 0,57 (0,44; 0,75)  ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91)  ↔ $C_{min}$ 0,95 (0,81; 1,12)	
	Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max} \ 0.87 \ (0.71; 1.08)$ $\leftrightarrow AUC \ 0.95 \ (0.82; 1.09)$	
	GS-331007 $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) $\leftrightarrow$ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel.  Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> ,  C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c</sup>	Interactic niet onderzocht.  Verwachting:  → Emtricitabine  ↑ Tenofovir  Waargenomen: 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)	Bij toediening met elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat leidt Harvoni naar verwachting tot een stijging van de concentratie van tenofovir.  De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.
	Cobicistat $\leftrightarrow C_{max}$ 1,25 (1,18; 1,32) $\uparrow$ AUC 1,59 (1,49; 1,70) $\uparrow$ $C_{min}$ 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir $\uparrow$ $C_{max}$ 1,63 (1,51; 1,75) $\uparrow$ AUC 1,78 (1,64; 1,94) $\uparrow$ $C_{min}$ 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir $\uparrow$ $C_{max}$ 1,33 (1,14; 1,56) $\uparrow$ AUC 1,36 (1,21; 1,52)	De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).
	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)	
Dolutegravir	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  → Dolutegravir  → Ledipasvir  → Sofosbuvir  → GS-331007	Er is geen dosisaanpassing vereist.
KRUIDENSUPPLEMENTE		
St. Janskruid	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inductie van P-gp)	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met St. Janskruid (zie rubriek 4.3).
HMG-CoA-REDUCTASERE		•
Rosuvastatine <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatine  (Remming van geneesmiddeltransporteiwitten OATP en BCRP)	Gelijktijdige toediening van Harvoni met rosuvastatine kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van rosuvastatine (meervoudige stijging van de AUC), wat wordt geassocieerd met een verhoogd risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse. Gelijktijdige toediening van Harvoni met rosuvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel.  Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> ,  C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Pravastatine <sup>g</sup>	↑ Pravastatine	Gelijktijdige toediening van Harvoni met pravastatine kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van pravastatine, wat wordt geassocieerd met een verhoogd risico op myopathie. Klinische en biochemische controle wordt aanbevolen bij deze patiënten en een dosisaanpassing kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).
Andere statines	Verwachting: ↑ Statines	Interacties kunnen niet worden uitgesloten met andere HMG-CoA-reductaseremmers. Bij gelijktijdige toediening met Harvoni, moet een lagere dosis statines worden overwogen en moet zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van statines (zie rubriek 4.4).
NARCOTISCHE ANALGET		
Methadon	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of methadon vereist.
Methadon (Onderhoudstherapie met methadon [30 tot 130 mg/dag])/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	R-methadon $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) $\leftrightarrow$ AUC 1,01 (0,85; 1,21) $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-methadon $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) $\leftrightarrow$ AUC 0,95 (0,77; 1,17) $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir $\downarrow$ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) $\uparrow$ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 $\downarrow$ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) $\leftrightarrow$ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<i>IMMUNOSUPPRESSIVA</i>		
Ciclosporine <sup>g</sup>	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↑ Ledipasvir  ← Ciclosporine	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of ciclosporine vereist bij de start van gelijktijdige toediening. Daarna kan nauwlettend toezicht en een mogelijke
Ciclosporine (enkelvoudige dosis van 600 mg)/ sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>h</sup>	Ciclosporine $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) $\leftrightarrow$ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir $\uparrow$ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) $\uparrow$ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 $\downarrow$ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69)	dosisaanpassing van ciclosporine nodig zijn.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Tacrolimus	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of tacrolimus vereist bij de start van gelijktijdige toediening. Daarna kan
Tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/ sofosbuvir (enkelvoudige dosis van	Tacrolimus  ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90)  ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)	nauwlettend toezicht en mogelijke dosisaanpassing van tacrolimus nodig zijn.
400 mg) <sup>h</sup>	Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)	
	GS-331007 $\leftrightarrow C_{\text{max}} 0.97 (0.83; 1.14)$ $\leftrightarrow AUC 1.00 (0.87; 1.13)$	
ORALE ANTICONCEPTIVA		1
Norgestimaat/ ethinyloestradiol (norgestimaat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyloestradiol 0,025 mg)/	Norelgestromine $\leftrightarrow C_{max} 1,02 (0,89; 1,16)$ $\leftrightarrow AUC 1,03 (0,90; 1,18)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,09 (0,91; 1,31)$	Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiva vereist.
ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Norgestrel $\leftrightarrow C_{max} 1,03 (0,87; 1,23)$ $\leftrightarrow AUC 0,99 (0,82; 1,20)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,00 (0,81; 1,23)$	
	Ethinyloestradiol $\uparrow C_{max} 1,40 (1,18; 1,66)$ $\leftrightarrow AUC 1,20 (1,04; 1,39)$ $\leftrightarrow C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)$	
Norgestimaat/ ethinyloestradiol (norgestimaat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyloestradiol 0,025 mg)/	$ \begin{array}{l} Norelgestromine \\ \leftrightarrow C_{max} \ 1,07 \ (0,94; \ 1,22) \\ \leftrightarrow AUC \ 1,06 \ (0,92; \ 1,21) \\ \leftrightarrow C_{min} \ 1,07 \ (0,89; \ 1,28) \end{array} $	
sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Norgestrel $\leftrightarrow C_{max}$ 1,18 (0,99; 1,41) $\uparrow$ AUC 1,19 (0,98; 1,45) $\uparrow$ $C_{min}$ 1,23 (1,00; 1,51)	
	Ethinyloestradiol $\leftrightarrow C_{max} 1,15 (0,97; 1,36)$ $\leftrightarrow AUC 1,09 (0,94; 1,26)$ $\leftrightarrow C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)$	ters van de geneesmiddelen wanneer gelijktijdig

- Gemiddelde verhouding (90% BI) van de farmacokinetische parameters van de geneesmiddelen wanneer gelijktijdig toegediend met één onderzoeksgeneesmiddel alleen of beide in combinatie. Geen effect = 1,00.
- b Alle onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.
- c Toegediend in de vorm van Harvoni.
- d Bereik waarbinnen geen farmacokinetische interacties optreden: 70-143%.
- e Dit zijn geneesmiddelen binnen de klasse, waarbij soortgelijke interacties konden worden voorspeld.
- f Alternerende toediening (met een tussenperiode van 12 uur) van atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat en Harvoni leverde soortgelijke resultaten op.
- g Dit onderzoek werd uitgevoerd in aanwezigheid van twee andere direct werkende antivirale middelen.
- h Bio-equivalentie-/equivalentiegrenzen 80 125%.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bij gebruik van Harvoni in combinatie met ribavirine moet uiterste voorzichtigheid worden betracht om een zwangerschap te vermijden bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten. Significante teratogene en/of embryocide effecten zijn aangetoond bij alle diersoorten die aan ribavirine werden blootgesteld. Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten een effectieve vorm van anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende een periode na beëindiging van de behandeling, zoals wordt aanbevolen in de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijkomende informatie.

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van ledipasvir, sofosbuvir of Harvoni bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Er zijn met ledipasvir of sofosbuvir bij ratten en konijnen geen significante effecten waargenomen op de foetale ontwikkeling. Het was echter niet mogelijk om de bij ratten bereikte blootstellingsmarges voor sofosbuvir in verhouding tot de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis precies te schatten (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Harvoni te vermijden tijdens de zwangerschap.

# **Borstvoeding**

Het is niet bekend of ledipasvir of sofosbuvir en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat ledipasvir en metabolieten van sofosbuvir in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag Harvoni niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Harvoni op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van ledipasvir of sofosbuvir op de vruchtbaarheid.

Indien ribavirine gelijktijdig met Harvoni wordt toegediend, zijn de contra-indicaties met betrekking tot het gebruik van ribavirine tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven van toepassing (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken voor ribavirine).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Harvoni (alleen toegediend of in combinatie met ribavirine) heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet echter worden verteld dat vermoeidheid vaker voorkwam bij patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir in vergelijking met placebo.

## 4.8 Bijwerkingen

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij volwassenen

De beoordeling van de veiligheid van Harvoni was vooral gebaseerd op gepoolde klinische fase 3-onderzoeken zonder een controle met 1952 patiënten die Harvoni kregen gedurende 8, 12 of 24 weken met inbegrip van 872 patiënten die Harvoni kregen in combinatie met ribavirine.

Het percentage patiënten dat definitief met de behandeling stopte als gevolg van bijwerkingen bedroeg 0%, < 1% en 1% voor patiënten die ledipasvir/sofosbuvir kregen gedurende respectievelijk 8, 12 en 24 weken; en < 1%, 0% en 2% voor patiënten die een combinatietherapie met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine kregen gedurende respectievelijk 8, 12 en 24 weken.

In klinische onderzoeken kwamen vermoeidheid en hoofdpijn vaker voor bij patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir in vergelijking met placebo. Wanneer ledipasvir/sofosbuvir werd onderzocht met ribavirine, waren de meest frequente geneesmiddelbijwerkingen van de combinatietherapie met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine consistent met het bekende veiligheidsprofiel van ribavirine, zonder een toename van de frequentie of ernst van de verwachte geneesmiddelbijwerkingen.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende geneesmiddelbijwerkingen zijn vastgesteld met Harvoni (tabel 7). De bijwerkingen worden hierna genoemd per lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ , < 1/10), soms ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), zelden ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) of zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 7: Bijwerkingen die zijn vastgesteld met Harvoni

Frequentie	Bijwerking	
Zenuwstelselaandoen	ingen:	
Zeer vaak	hoofdpijn	
Huid- en onderhuidad	andoeningen:	
Vaak	huiduitslag	
Niet bekend	angio-oedeem	
Algemene aandoening	gen:	
Zeer vaak	vermoeidheid	

Volwassenen met gedecompenseerde cirrose en/of patiënten vóór of na een levertransplantatie

Het veiligheidsprofiel van ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine gedurende 12 of 24 weken bij volwassenen met gedecompenseerde leveraandoening en/of patiënten na een levertransplantatie werd geëvalueerd in twee open-label onderzoeken (SOLAR-1 en SOLAR-2). Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld bij patiënten met gedecompenseerde cirrose en/of patiënten na een levertransplantatie en die ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine kregen. Hoewel bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen, vaker voorkwamen in dit onderzoek in vergelijking met onderzoeken die gedecompenseerde patiënten en/of patiënten na een levertransplantatie uitsloten, waren de waargenomen bijwerkingen de bijwerkingen die verwacht werden als klinisch gevolg van een gevorderde leveraandoening en/of -transplantatie of de bijwerkingen waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van ribavirine (zie rubriek 5.1 voor details van dit onderzoek).

Tijdens de behandeling traden dalingen van hemoglobinewaarden tot < 10 g/dl en < 8,5 g/dl op bij respectievelijk 39% en 13% van de patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine. Ribavirine werd gestaakt bij 15% van de patiënten.

Bij 7% van degenen die een levertransplantatie hadden ondergaan, werden de immunosuppressiva aangepast.

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Ledipasvir/sofosbuvir werd gedurende 12 weken toegediend aan 18 patiënten met CHC-genotype 1 en een ernstige nierfunctiestoornis in een open-label onderzoek (onderzoek 0154). In deze beperkte verzameling klinische veiligheidsgegevens was het aantal bijwerkingen niet duidelijk verhoogd ten opzichte van wat te verwachten is bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

De veiligheid van Harvoni is beoordeeld gedurende 12 weken in een niet-gecontroleerd onderzoek bij 95 patiënten met ESRD die dialyse vereist (onderzoek 4063). In deze situatie is de blootstelling aan de sofosbuvir-metaboliet GS-331007 20 maal zo hoog en worden de concentraties waarvoor bijwerkingen zijn waargenomen in preklinische onderzoeken overschreden. In deze beperkte verzameling klinische veiligheidsgegevens was het aantal bijwerkingen en sterfgevallen niet duidelijk verhoogd ten opzichte van wat te verwachten is bij ESRD-patiënten.

# Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Harvoni bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder zijn gebaseerd op gegevens uit een fase 2, open-label klinisch onderzoek (onderzoek 1116) waarin 226 patiënten waren opgenomen die gedurende 12 of 24 weken werden behandeld met ledipasvir/sofosbuvir of gedurende 24 weken met ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirine. De bijwerkingen die werden waargenomen, kwamen overeen met degene die werden waargenomen in klinische onderzoeken met ledipasvir/sofosbuvir bij volwassenen (zie tabel 7).

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hartritmestoornissen

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van Harvoni met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### Huidaandoeningen

Frequentie niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

#### 4.9 Overdosering

De hoogste gedocumenteerde doses van ledipasvir en sofosbuvir waren respectievelijk 120 mg tweemaal daags gedurende 10 dagen en een enkelvoudige dosis van 1.200 mg. In deze onderzoeken met gezonde vrijwilligers werden er geen bijwerkingen waargenomen bij deze dosisniveaus; de bijwerkingen waren in frequentie en ernst vergelijkbaar met de bijwerkingen gemeld in de placebogroepen. De effecten van hogere doses zijn niet bekend.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met Harvoni. Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gevolgd voor verschijnselen van toxiciteit. Behandeling van overdosering met Harvoni bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische status van de patiënt. Het is onwaarschijnlijk dat hemodialyse in significante mate ledipasvir verwijdert, aangezien ledipasvir in hoge mate gebonden is aan plasmaeiwitten. Hemodialyse kan op doeltreffende wijze de belangrijkste circulerende metaboliet van sofosbuvir, GS-331007, verwijderen met een extractieverhouding van 53%.

#### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AP51

## Werkingsmechanisme

Ledipasvir is een HCV-remmer die zich richt op het HCV-NS5A-eiwit, dat van essentieel belang is voor zowel RNA-replicatie als de vorming van HCV-virions. Biochemische bevestiging van NS5A-remming door ledipasvir is op dit moment niet mogelijk, aangezien NS5A geen enzymatische functie heeft. *In-vitro*-onderzoeken naar resistentieselectie en kruisresistentie duiden erop dat het werkingsmechanisme van ledipasvir bestaat uit het zich richten op NS5A.

Sofosbuvir is een pan-genotypische remmer van het RNA-afhankelijke RNA-polymerase van HCV NS5B, dat van essentieel belang is voor virale replicatie. Sofosbuvir is een nucleotide prodrug die na intracellulaire metabolisatie het farmacologisch actieve uridineanalogon-trifosfaat (GS-461203) vormt dat door het NS5B-polymerase ingebouwd wordt in HCV RNA en tot ketenterminatie leidt. GS-461203 (de actieve metaboliet van sofosbuvir) remt noch humane DNA- en RNA-polymerasen noch mitochondriaal RNA-polymerase.

### Antivirale werking

De EC<sub>50</sub>-waarden van ledipasvir en sofosbuvir tegen replicons met volledige lengte of chimerische replicons die voor NS5A- en NS5B-sequenties uit klinische isolaten codeerden, worden in tabel 8 weergegeven. De aanwezigheid van 40% humaan serum had geen effect op de anti-HCV-activiteit van sofosbuvir, maar verlaagde de anti-HCV-activiteit van ledipasvir tegen HCV-replicons van genotype 1a met een factor 12.

Tabel 8: Werking van		

Genotype van	Werking van ledipasvir (EC50, nM)		Werking van sofosbuvir (EC50, nM)		
replicons	Stabiele replicons	Transiënte NS5A-replicons Mediaan (spreiding) <sup>a</sup>	Stabiele replicons	Transiënte NS5B-replicons Mediaan (spreiding) <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 Transiënte replicons die NS5A of NS5B dragen, uit isolaten van patiënten.

#### **Resistentie**

## In celkweken

In celkweken zijn HCV-replicons met verminderde gevoeligheid voor ledipasvir geselecteerd voor genotype 1a en 1b. Verminderde gevoeligheid voor ledipasvir ging bij zowel genotype 1a als 1b gepaard met de primaire NS5A-substitutie Y93H. Bovendien ontwikkelde zich een Q30E-substitutie in replicons van genotype 1a. Plaatsgerichte mutagenese van NS5A-RAV's toonde aan dat substituties

b De chimerische replicons die NS5A-genen van genotype 2b, 5a, 6a en 6e dragen, werden gebruikt voor het testen van ledipasvir, terwijl de chimerische replicons die NS5B-genen van genotype 2b, 5a of 6a dragen, werden gebruikt voor het testen van sofosbuvir.

die leiden tot een wijziging met een factor > 100 en ≤ 1.000 van de gevoeligheid voor ledipasvir, Q30H/R, L31I/M/V, P32L en Y93T zijn bij genotype 1a, en P58D en Y93S bij genotype 1b; substituties die leiden tot een wijziging met een factor > 1.000 zijn M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S bij genotype 1a, en A92K en Y93H bij genotype 1b.

In celkweken zijn HCV-replicons met verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir geselecteerd voor diverse genotypes, waaronder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a en 6a. Verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir ging bij alle onderzochte replicongenotypes gepaard met de primaire NS5B-substitutie S282T. Plaatsgerichte mutagenese van de S282T-substitutie in replicons van 8 genotypes leidde tot een 2- tot 18-voudig verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir en tot een daling van de virale replicatiecapaciteit met 89% tot 99% vergeleken met het overeenkomstige wildtype.

## In klinisch onderzoek – volwassenen genotype 1

In een gepoolde analyse van patiënten die ledipasvir/sofosbuvir in fase 3-onderzoeken (ION-3, ION-1 en ION-2) kregen, kwamen 37 patiënten (29 met genotype 1a en 8 met genotype 1b) in aanmerking voor analyse van de resistentie als gevolg van virologisch falen of vroegtijdig stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel en een HCV-RNA-concentratie > 1.000 IE/ml. Voor respectievelijk 37/37 en 36/37 patiënten waren NS5A en NS5B *deep-sequencing*-gegevens (afkappunt voor assay van 1%) na aanvang beschikbaar.

Met resistentie geassocieerde varianten (RAV's) van NS5A zijn waargenomen in na aanvang verkregen isolaten van 29/37 patiënten (22/29 met genotype 1a en 7/8 met genotype 1b) die geen aanhoudende virologische respons (sustained virologic response, SVR) bereikten. Van de 29 patiënten met genotype 1a die in aanmerking kwamen voor een resistentietest, hadden 22/29 patiënten (76%) een of meer NS5A-RAV's op positie K24, M28, Q30, L31, S38 en Y93 bij falen, terwijl bij de overige 7/29 patiënten geen NS5A-RAV's werden gedetecteerd bij falen. De meest voorkomende varianten waren Q30R, Y93H en L31M. Van de 8 patiënten met genotype 1b die in aanmerking kwamen voor een resistentietest, hadden 7/8 patiënten (88%) een of meer NS5A-RAV's op positie L31 en Y93 bij falen, terwijl 1/8 patiënten geen NS5A-RAV's had bij falen. De meest voorkomende variant was Y93H. Van de 8 patiënten die geen NS5A-RAV's hadden bij falen, kregen 7 patiënten een behandeling van 8 weken (n = 3 met ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine) en 1 patiënt kreeg ledipasvir/sofosbuvir gedurende 12 weken. In fenotypische analyses vertoonden na aanvang verkregen isolaten van patiënten die NS5A-RAV's hadden bij falen 20- tot ten minste een 243-voudig (de hoogste geteste dosis) verminderde gevoeligheid voor ledipasvir. Plaatsgerichte mutagenese van de Y93H-substitutie in zowel genotype 1a als 1b alsook de Q30R- en L31M-substitutie in genotype 1a leidde tot een aanzienlijk verminderde gevoeligheid voor ledipasvir (de EC<sub>50</sub> wijzigde met een factor variërend van 544 tot 1.677).

Bij patiënten met gecompenseerde leveraandoening na transplantatie of patiënten met gedecompenseerde leveraandoening vóór of na transplantatie (onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2) was recidief geassocieerd met het vinden van één of meer van de volgende NS5A RAV's: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D en Y93H/C bij 12/14 patiënten met genotype 1a, en L31M, Y93H/N bij 6/6 patiënten met genotype 1b.

Een NS5B-substitutie E237G werd gevonden bij 3 patiënten (1 met genotype 1b en 2 met genotype 1a) in de fase 3-onderzoeken (ION-3, ION-1 en ION-2) en bij 3 patiënten met een genotype 1a-infectie in de onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2 ten tijde van recidief. De E237G-substitutie liet een 1,3-voudig verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir zien in de replicontest van genotype 1a. De klinische significantie van deze substitutie is op dit moment onbekend.

De met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T in NS5B werd niet gevonden in isolaten van virologisch falen van de fase 3-onderzoeken. De NS5B-S282T-substitutie in combinatie met NS5A-substituties L31M, Y93H en Q30L werd echter gevonden bij één patiënt bij falen na behandeling gedurende 8 weken met ledipasvir/sofosbuvir van een fase 2-onderzoek (LONESTAR). Deze patiënt werd daarna opnieuw behandeld met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine gedurende 24 weken en bereikte SVR na herbehandeling.

In het onderzoek SIRIUS (zie "Klinische werkzaamheid en veiligheid", hieronder) hadden 5 patiënten met infectie met genotype 1 een recidief na behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine. NS5A-RAV's werden waargenomen op het moment van recidief bij 5/5 patiënten (voor genotype 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] en Q30R [n = 1]; voor genotype 1b: Y93H [n = 3]).

In klinisch onderzoek – volwassenen genotype 2, 3, 4, 5 en 6

NS5A-RAV's: In het klinische onderzoek trad bij geen van de patiënten met infectie met genotype 2 een recidief op; daarom zijn er geen gegevens over NS5A-RAV's op het moment van falen.

Bij patiënten met infectie met genotype 3 en virologisch falen werd op het moment van falen doorgaans geen ontwikkeling van NS5A-RAV's (inclusief verrijking van bij aanvang aanwezige RAV's) vastgesteld (n = 17).

Er zijn slechts kleine aantallen patiënten met een infectie met genotype 4, 5 en 6 geëvalueerd (in totaal 5 patiënten met falen). Bij 1 patiënt trad de NS5A-substitutie Y93C in het HCV (genotype 4) op, terwijl bij alle patiënten op het moment van falen de bij aanvang aanwezige NS5A-RAV's werden waargenomen. In het onderzoek SOLAR-2 trad bij één patiënt met genotype 4d ten tijde van recidief NS5B-substitutie E237G op. De klinische significantie van deze substitutie is op dit moment onbekend.

NS5B-RAV's: De NS5B-substitutie S282T trad in het HCV op van 1/17 patiënten met infectie met genotype 3 en falen alsmede in het HCV van 1/3, 1/1 en 1/1 patiënten met infectie met respectievelijk genotype 4, 5 en 6 en falen.

# Effect van met resistentie geassocieerde HCV-varianten bij aanvang op het resultaat van de behandeling

#### Volwassenen genotype 1

Analyses zijn uitgevoerd ter verkenning van het verband tussen vooraf bestaande NS5A-RAV's bij aanvang en het resultaat van de behandeling. In de gepoolde analyse van de fase 3-onderzoeken werden bij 16% van de patiënten bij aanvang NS5A-RAV's vastgesteld door middel van populatie-sequencing of deep-sequencing, ongeacht het subtype. NS5A-RAV's bij aanvang waren overmatig aanwezig bij patiënten die een recidief doormaakten in de fase 3-onderzoeken (zie "Klinische werkzaamheid en veiligheid").

Na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir (zonder ribavirine) bij eerder behandelde patiënten (groep 1 van het onderzoek ION-2) bereikten 4/4 patiënten met bij aanvang NS5A-RAV's die leidden tot een wijziging van de gevoeligheid voor ledipasvir met een factor  $\leq$  100, SVR. Voor dezelfde behandelingsgroep trad bij patiënten met bij aanvang NS5A-RAV's die leidden tot een wijziging met een factor  $\geq$  100, recidief op bij 4/13 (31%), ten opzichte van 3/95 (3%) bij diegenen die bij aanvang geen RAV's hadden of RAV's hadden die leidden tot een wijziging met een factor  $\leq$  100.

Na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine bij eerder behandelde patiënten met gecompenseerde cirrose (SIRIUS, n = 77) bereikten 8/8 patiënten met bij aanvang NS5A-RAV's die tot een > 100-voudig verminderde gevoeligheid voor ledipasvir leidden, SVR12.

Bij patiënten met gecompenseerde leveraandoening na transplantatie (onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2) trad geen recidief op bij patiënten met bij aanvang NS5A RAV's (n = 23) na een behandeling van 12 weken met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine. Bij patiënten met gedecompenseerde leveraandoening (vóór en na transplantatie) trad bij 4/16 (25%) patiënten met NS5A RAV's die leidden tot een > 100-voudige resistentie recidief op na 12 weken behandeling met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine vergeleken met 7/120 (6%) bij diegenen die bij aanvang geen NS5A RAV's of RAV's hadden die leidden tot een wijziging met een factor  $\leq$  100.

De groep van NS5A-RAV's die leidde tot een > 100-voudige verschuiving en die werd waargenomen bij patiënten bestond uit de volgende substituties in genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I,

H58D, Y93H/N/C) of in genotype 1b (Y93H). Het percentage van dergelijke NS5A-RAV's bij aanvang dat is waargenomen met *deep-sequencing* varieerde van zeer laag (*afkappunt* voor assay = 1%) tot hoog (het grootste deel van de plasmapopulatie).

Bij geen enkele patiënt in de fase 3-onderzoeken werd de met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T in de NS5B-sequentie bij aanvang door middel van populatie-sequencing of deep-sequencing gevonden. SVR werd bereikt bij alle 24 patiënten (n = 20 met L159F+C316N; n = 1 met L159F; en n = 3 met N142T) die bij aanvang varianten hadden die geassocieerd waren met resistentie tegen NS5B-nucleosideremmers.

#### Volwassenen genotype 2, 3, 4, 5 en 6

Vanwege de beperkte omvang van de onderzoeken is de invloed van bij aanvang aanwezige NS5A-RAV's op het resultaat van de behandeling bij patiënten met CHC-genotype 2, 3, 4, 5 of 6 niet volledig geëvalueerd. Er zijn geen belangrijke verschillen in de resultaten waargenomen afhankelijk van de aan- of afwezigheid van NS5A-RAV's bij aanvang.

## Pediatrische patiënten

De aanwezigheid van NS5A- en/of NS5B-RAV's vóór behandeling had geen invloed op het resultaat van de behandeling, want alle proefpersonen met RAV's vóór behandeling bereikten SVR12 en SVR24. Eén met HCV-genotype 1a geïnfecteerde proefpersoon van 8 jaar oud die geen SVR12 bereikte, had bij aanvang geen NS5A- of NS5B-nucleosideremmer-RAV's en had opkomende NS5A-RAV Y93H op het moment van recidief.

#### Kruisresistentie

Ledipasvir was volledig werkzaam tegen de met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T in NS5B, terwijl alle met resistentie tegen ledipasvir geassocieerde substituties in NS5A volledig gevoelig waren voor sofosbuvir. Zowel sofosbuvir als ledipasvir was volledig werkzaam tegen substituties geassocieerd met resistentie tegen andere klassen van direct werkende antivirale middelen met een ander werkingsmechanisme, zoals NS5B-niet-nucleosideremmers en NS3-proteaseremmers. NS5A-substituties die leiden tot resistentie tegen ledipasvir kunnen de antivirale werking van andere NS5A-remmers verminderen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] werd geëvalueerd in drie open-label fase 3-onderzoeken met gegevens die beschikbaar zijn van in totaal 1.950 patiënten met CHC-genotype 1. De drie fase 3-onderzoeken omvatten één onderzoek uitgevoerd bij niet-cirrotische, nog niet eerder behandelde patiënten (ION-3); één onderzoek bij cirrotische en niet-cirrotische, nog niet eerder behandelde patiënten (ION-1); en één onderzoek bij cirrotische en niet-cirrotische patiënten bij wie een eerdere therapie met een interferongebaseerd regime faalde, waaronder regimes met een HCV-proteaseremmer (ION-2). Patiënten in deze onderzoeken hadden een gecompenseerde leveraandoening. Alle drie fase 3-onderzoeken evalueerden de werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine.

Voor elk onderzoek werd de behandelingsduur vastgelegd. De waarden van het serum-HCV-RNA werden tijdens de klinische onderzoeken gemeten aan de hand van de COBAS TaqMan HCV-assay (versie 2.0), voor gebruik met het High Pure System. De assay had een *lower limit of quantification* (LLOQ) van 25 IE/ml. SVR was het primaire eindpunt voor bepaling van het HCV-genezingspercentage, dat werd gedefinieerd als HCV RNA minder dan LLOQ 12 weken na beëindiging van de behandeling.

Nog niet eerder behandelde volwassenen zonder cirrose – ION-3 (onderzoek 0108) – genotype 1 ION-3 evalueerde een 8 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine en een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir bij nog niet eerder behandelde, niet-cirrotische patiënten met CHC-genotype 1. Patiënten werden gerandomiseerd in een

verhouding van 1:1:1 naar een van de drie behandelingsgroepen en gestratificeerd naar HCV-genotype (1a *versus* 1b).

Tabel 9: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-3

Karakterisering van patiënt	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	TOTAAL
	8 weken	8 weken	12 weken	
	(n = 215)	(n = 216)	(n = 216)	(n = 647)
Leeftijd (jaar): mediaan (spreiding)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Mannelijk geslacht	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Ras: Zwart/ Afrikaans-Amerikaans	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Blank	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)
Metavir-score bepaald met FibroTest	b			
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 niet worden geïnterpreteerd	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Bij één patiënt in de behandelingsgroep van LDV/SOF gedurende 8 weken was het subtype genotype 1 niet bevestigd.

Tabel 10: Responspercentages in het onderzoek ION-3

	LDV/SOF 8 weken (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 weken (n = 216)	LDV/SOF 12 weken (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
Resultaat voor patiënten zonder SVR			
Virologisch falen tijdens behandeling	0/215	0/216	0/216
Recidief <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Overige <sup>b</sup>	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
Genotype			
Genotype 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotype 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

De 8 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir zonder ribavirine was niet-inferieur ten opzichte van de 8 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir en ribavirine (behandelingsverschil 0,9%; 95% betrouwbaarheidsinterval: -3,9% tot 5,7%) en de 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir (behandelingsverschil -2,3%; 97,5% betrouwbaarheidsinterval: -7,2% tot 3,6%). Bij de patiënten met HCV RNA bij aanvang < 6 miljoen IE/ml bedroeg de SVR 97% (119/123) met een 8 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir en 96% (126/131) met een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir.

b Niet-ontbrekende FibroTest-resultaten krijgen als volgt een Metavir-score toegewezen: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

b Overige omvat patiënten die geen SVR bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

Tabel 11: Recidiefpercentages naar aanvangskenmerken in onderzoek ION-3, populatie met virologisch falen\*

	LDV/SOF 8 weken (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 weken (n = 210)	LDV/SOF 12 weken (n = 211)
Geslacht	(H 210)	(n 210)	(H 211)
Man	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Vrouw	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
IL28-genotype			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Non-CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
HCV RNA bij aanvang <sup>a</sup>			
HCV RNA < 6 miljoen IE/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 miljoen IE/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

<sup>\*</sup> Lost to follow-up-patiënten of patiënten die hun toestemming introkken, zijn uitgesloten.

Nog niet eerder behandelde volwassenen met of zonder cirrose – ION-1 (onderzoek 0102) – genotype 1

ION-1 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek dat 12 en 24 weken durende behandelingen met ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine evalueerde bij 865 nog niet eerder behandelde patiënten met CHC-genotype 1, met inbegrip van patiënten met cirrose (1:1:1:1 gerandomiseerd). Randomisatie was gestratificeerd naar de aan- of afwezigheid van cirrose en naar HCV-genotype (1a *versus* 1b).

Tabel 12: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-1

Karakterisering van patiënt	LDV/SOF 12 weken	LDV/SOF+ RBV	LDV/SOF 24 weken	LDV/SOF+ RBV	TOTAAL
	(n = 214)	12 weken	(n = 217)	24 weken	(n = 865)
	, , , ,	(n = 217)	, ,	(n = 217)	, ,
Leeftijd (jaar): mediaan (spreiding)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Mannelijk geslacht	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Ras: Zwart/ Afrikaans-Amerikaans	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Blank	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)
Metavir-score bepaald met FibroTest <sup>b</sup>					
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 niet worden geïnterpreteerd	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a Het subtype genotype 1 was niet bevestigd bij twee patiënten in de behandelingsgroep van LDV/SOF gedurende 12 weken, bij één patiënt in de behandelingsgroep van LDV/SOF+RBV gedurende 12 weken, bij twee patiënten in de behandelingsgroep van LDV/SOF gedurende 24 weken en bij twee patiënten in de behandelingsgroep van LDV/SOF+RBV gedurende 24 weken.

a HCV-RNA-waarden werden bepaald aan de hand van de TaqMan-assay van Roche; de HCV RNA van een patiënt kan van bezoek tot bezoek variëren.

b Niet-ontbrekende FibroTest-resultaten krijgen als volgt een Metavir-score toegewezen: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabel 13: Responspercentages in het onderzoek ION-1

	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV
	12 weken	12 weken	24 weken	24 weken
	(n = 214)	(n = 217)	(n = 217)	(n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
Resultaat voor patiënten zonder	·SVR			
Virologisch falen tijdens	0/213a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
behandeling				
Recidief <sup>b</sup>	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Overige <sup>c</sup>	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
SVR-percentages voor geselecte	eerde subgroepen			
Genotype				
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)
Cirrose <sup>d</sup>	·	·	·	·
Nee	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 Eén patiënt werd uitgesloten van de behandelingsgroep van LDV/SOF gedurende 12 weken en één patiënt werd uitgesloten van de behandelingsgroep van LDV/SOF+RBV gedurende 24 weken, omdat beide patiënten CHC-genotype 4 hadden.

Eerder behandelde volwassenen met of zonder cirrose – ION-2 (onderzoek 0109) – genotype 1 ION-2 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek ter evaluatie van 12 en 24 weken durende behandelingen met ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine (1:1:1:1 gerandomiseerd) bij patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1, met of zonder cirrose, bij wie een eerdere therapie met een interferongebaseerd regime heeft gefaald, waaronder regimes met een HCV-proteaseremmer. Randomisatie was gestratificeerd naar aan- of afwezigheid van cirrose, naar HCV-genotype (1a versus 1b) en naar respons op een eerdere behandeling van HCV (recidief/doorbraak versus geen respons).

Tabel 14: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-2

Karakterisering van patiënt	LDV/SOF	LDV/SOF+	LDV/SOF	LDV/SOF+	TOTAAL
	12 weken	RBV	24 weken	RBV	
	(n = 109)	12 weken	(n = 109)	24 weken	(n = 440)
		(n = 111)		(n = 111)	
Leeftijd (jaar): mediaan (spreiding)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Mannelijk geslacht	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Ras: Zwart/ Afrikaans-Amerikaans	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Blank	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotype 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
Eerdere behandeling van HCV					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47%
					$(207)^{a}$
HCV-	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53%
proteaseremmer + PEG-IFN+RBV					(231) <sup>a</sup>
IL28CC-genotype	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
Metavir-score bepaald met FibroTest <sup>b</sup>					
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 niet worden geïnterpreteerd	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a Bij één patiënt in de behandelingsgroepen van LDV/SOF gedurende 24 weken en bij één patiënt in de behandelingsgroep van LDV/SOF+RBV gedurende 24 weken faalde eerder de behandeling van een regime op basis van niet-gepegyleerd interferon

b De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

c Overige omvat patiënten die geen SVR bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

d Patiënten van wie de cirrosestatus ontbrak, werden uitgesloten van de analyse van deze subgroep.

b Niet-ontbrekende FibroTest-resultaten krijgen als volgt een Metavir-score toegewezen: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabel 15: Responspercentages in het onderzoek ION-2

	LDV/SOF 12 weken (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 111)	LDV/SOF 24 weken (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
Resultaat voor patiënten zond	er SVR			
Virologisch falen tijdens behandeling	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Recidiefa	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Overige <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
SVR-percentages voor geseled	teerde subgroepen			
Genotype				
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)
Cirrose				
Nee	95% (83/87)	100% (88/88)°	99% (85/86)°	99% (88/89)
Ja <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
Eerdere behandeling van HC	V			
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV-	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)
proteaseremmer + PEG-I FN+RBV	, in the state of	CV DNA «H 001"1		, ,

a De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

Tabel 16 geeft recidiefpercentages weer voor de regimes van 12 weken (met of zonder ribavirine) voor geselecteerde subgroepen (zie ook vorige rubriek "Effect van met resistentie geassocieerde HCV-varianten bij aanvang op het resultaat van de behandeling"). Bij niet-cirrotische patiënten trad recidief uitsluitend op in aanwezigheid van NS5A-RAV's bij aanvang en tijdens therapie met ledipasvir/sofosbuvir zonder ribavirine. Bij cirrotische patiënten trad recidief op met beide regimes, en in afwezigheid en aanwezigheid van NS5A-RAV's bij aanvang.

Tabel 16: Recidiefpercentages voor geselecteerde subgroepen in onderzoek ION-2

	LDV/SOF 12 weken (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 111)	LDV/SOF 24 weken (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 111)
Aantal responders aan het einde van de behandeling	108	111	109	110
Cirrose				
Nee	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)
Aanwezigheid van met resistentie ge	eassocieerde NS5.	A-substituties bij aar	nvang <sup>c</sup>	
Nee	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 Alle 4 niet-cirrotische patiënten met recidief hadden met resistentie geassocieerde NS5A-polymorfismen bij aanvang.

b Overige omvat patiënten die geen SVR bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

c Patiënten van wie de cirrosestatus ontbrak, werden uitgesloten van de analyse van deze subgroep.

d Metavir-score = 4 of Ishak-score  $\geq$  5 aan de hand van leverbiopsie, of FibroTest-score  $\geq$  0,75 en (APRI)  $\geq$  2.

b Patiënten van wie de cirrosestatus ontbrak, werden uitgesloten van de analyse van deze subgroep.

Analyse (met *deep-sequencing*) omvatte met resistentie geassocieerde NS5A-polymorfismen die leidden tot > 2,5-voudige verandering in 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 en Y93C/F/H/N/S voor infectie met HCV-genotype 1a, en L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K en Y93C/H/N/S voor infectie met HCV-genotype 1b).

d 3/3 van deze patiënten hadden cirrose.

e 0/4 van deze patiënten had cirrose.

f Bij één patiënt die aan het einde van de behandeling een virale belasting < LLOQ bereikte, ontbraken gegevens over NS5A bij aanvang; deze patiënt werd uitgesloten van de analyse.

Eerder behandelde volwassenen met cirrose – SIRIUS – genotype 1

In SIRIUS werden patiënten opgenomen met gecompenseerde cirrose bij wie eerst een therapie met gepegyleerd interferon (PEG-IFN) + ribavirine had gefaald, en daarna ook een regime bestaande uit een gepegyleerd interferon + ribavirine + een NS3/4A-proteaseremmer. Cirrose werd vastgesteld met een biopsie, Fibroscan (> 12,5 kPa) of FibroTest > 0,75 en een AST:plaatjes ratio-index (APRI) > 2.

Het onderzoek (dubbelblind en placebogecontroleerd) evalueerde een 24 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir (met ribavirineplacebo) *versus* een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine. Patiënten in de laatste behandelingsgroep kregen placebo (voor ledipasvir/sofosbuvir en ribavirine) tijdens de eerste 12 weken, en daarna een werkzame geblindeerde therapie tijdens de daaropvolgende 12 weken. Patiënten werden gestratificeerd naar HCV-genotype (1a *versus* 1b) en respons op eerdere behandeling (of HCV RNA < LLOQ was bereikt).

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk voor de twee behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 56 jaar (spreiding: 23 tot 77); 74% van de patiënten was mannelijk; 97% was blank; 63% had HCV-infectie genotype 1a; 94% had non-CC IL28B allelen (CT of TT).

Van de 155 patiënten die in het onderzoek waren opgenomen, staakte 1 patiënt de behandeling onder placebo. Van de overige 154 patiënten bereikten in totaal 149 SVR12 voor beide behandelingsgroepen; 96% (74/77) van de patiënten in de groep van ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine gedurende 12 weken en 97% (75/77) van de patiënten in de groep van ledipasvir/sofosbuvir gedurende 24 weken. Alle 5 patiënten die geen SVR12 bereikten, hadden een recidief nadat ze een respons vertoonden aan het einde van de behandeling (zie rubriek "Resistentie" – "In klinisch onderzoek" hierboven).

Eerder behandelde volwassenen bij wie sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN heeft gefaald De werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir bij patiënten bij wie eerder behandeling met sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN had gefaald, wordt ondersteund door twee klinische onderzoeken. In onderzoek 1118 werden 44 patiënten met infectie met genotype 1, waaronder 12 cirrotische patiënten, bij wie eerder een behandeling met sofosbuvir + ribavirine + PEG-IFN of met sofosbuvir + ribavirine had gefaald, behandeld met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken; de SVR bedroeg 100% (44/44). In onderzoek ION-4 werden 13 gelijktijdig met HCV/HIV-1 geïnfecteerde patiënten met genotype 1, waaronder 1 cirrotische patiënt, opgenomen bij wie een regime van sofosbuvir + ribavirine had gefaald; de SVR bedroeg 100% (13/13) na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir.

## Volwassenen met een gelijktijdige infectie HCV/HIV – ION-4

ION-4 was een open-label klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir zonder ribavirine bij niet eerder behandelde en eerder behandelde HCV-patiënten met CHC-genotype 1 of 4 en gelijktijdige infectie met HIV-1. Bij eerder behandelde patiënten had voorafgaande behandeling met PEG-IFN + ribavirine ± een HCV-proteaseremmer of sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN gefaald. Patiënten waren op een stabiele antiretrovirale therapie tegen HIV-1 die emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat omvatte, toegediend met efavirenz, rilpivirine of raltegravir.

De mediane leeftijd was 52 jaar (spreiding: 26 tot 72); 82% van de patiënten was mannelijk; 61% was blank; 34% was zwart; 75% had HCV-infectie genotype 1a; 2% had infectie genotype 4; 76% had non-CC IL28B allelen (CT of TT); en 20% had gecompenseerde cirrose. Vijfenvijftig procent (55%) van de patiënten was eerder behandeld.

Tabel 17: Responspercentages in onderzoek ION-4.

	LDV/SOF 12 weken (n = 335)
SVR	96% (321/335) <sup>a</sup>
Resultaat voor patiënten zonder SVR	
Virologisch falen tijdens behandeling	< 1% (2/335)
Recidief <sup>b</sup>	3% (10/333)
Overige <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
SVR-percentages voor geselecteerde subgroepen	
Patiënten met cirrose	94% (63/67)
Eerder behandelde patiënten met cirrose	98% (46/47)

- a 8 patiënten met HCV-infectie genotype 4 waren in het onderzoek opgenomen, waarbij 8/8 SVR12 bereikten.
- b De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.
- c Overige omvat patiënten die geen SVR bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

#### Volwassenen met een gelijktijdige infectie HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE was een open-label onderzoek ter evaluatie van een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir bij 50 patiënten met CHC-genotype 1 en gelijktijdige infectie met HIV. Alle patiënten waren nog niet eerder behandeld met HCV-therapie zonder cirrose, 26% (13/50) van de patiënten was nog niet eerder behandeld met antiretrovirale middelen tegen HIV en 74% (37/50) van de patiënten kreeg gelijktijdig een antiretrovirale therapie tegen HIV. Ten tijde van de tussentijdse analyse hebben 40 patiënten het tijdstip van 12 weken na de behandeling bereikt en bedroeg de SVR12 98% (39/40).

## Patiënten vóór en na een levertransplantatie – SOLAR-1 en SOLAR-2

SOLAR-1 en SOLAR-2 waren twee open-label klinische onderzoeken waarin een 12 en 24 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir in combinatie met ribavirine werd geëvalueerd bij patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 en 4 die een levertransplantatie hebben ondergaan en/of die een gedecompenseerde leveraandoening hebben. De twee onderzoeken hadden dezelfde onderzoeksopzet. Patiënten werden op basis van de status van de levertransplantatie en de ernst van de leverfunctiestoornis opgenomen in een van de zeven groepen (zie tabel 18). Patiënten met een CPT-score > 12 werden uitgesloten. In elke groep werden patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine die gedurende 12 of 24 weken werd gegeven.

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk voor de twee behandelingsgroepen. Van de 670 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 59 jaar (spreiding: 21 tot 81 jaar); 77% van de patiënten was mannelijk; 91% was blank; de gemiddelde Body Mass Index was 28 kg/m² (spreiding: 18 tot 49 kg/m²); 94% en 6% had respectievelijk HCV-infectie genotype 1 en 4; bij 78% van de patiënten had een eerdere HCV-therapie gefaald. Bij de patiënten met gedecompenseerde cirrose (vóór of na transplantatie) hadden 64% en 36% respectievelijk CPT-klasse B en C bij de screening, en had 24% een aanvangsscore op het *Model for end stage liver disease* (MELD, model voor terminale leveraandoening) van meer dan 15.

Tabel 18: Gecombineerde responspercentages (SVR12) in de onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 307) <sup>a,b</sup>	LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 307) <sup>a,b</sup>
Vóór transplantatie	SVR	SVR
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)

	LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 307) <sup>a,b</sup> SVR	LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 307) <sup>a,b</sup> SVR
Na transplantatie		
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 Twaalf patiënten die een transplantatie kregen vóór week 12 na behandeling met HCV RNA< LLOQ bij de laatste meting vóór transplantatie, werden uitgesloten.
- b Twee patiënten die geen gedecompenseerde cirrose hadden en ook geen levertransplantatie hadden gehad, werden uitgesloten omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria voor een van de behandelgroepen.
- c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibroserende cholestatische hepatitis. CPT A = CPT-score 5-6 (gecompenseerd), CPT B = CPT-score 7-9 (gedecompenseerd), CPT C = CPT-score 10-12 (gedecompenseerd).

Veertig patiënten met CHC-genotype 4 werden opgenomen in de onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2; SVR12 werd bereikt door respectievelijk 92% (11/12) en 100% (10/10) van de patiënten zonder gedecompenseerde cirrose na transplantatie en 60% (6/10) en 75% (6/8) van de patiënten met gedecompenseerde cirrose (vóór en na levertransplantatie) die gedurende 12 of 24 weken waren behandeld. Van de 7 patiënten die geen SVR12 bereikten, hadden 3 een recidief; allen hadden gedecompenseerde cirrose en werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine.

Wijzigingen in MELD- en CPT-score vanaf de aanvang tot week 12 na behandeling werden geanalyseerd voor alle patiënten met gedecompenseerde cirrose (vóór of na transplantatie) die SVR12 hadden bereikt en van wie gegevens beschikbaar waren (n = 123) voor beoordeling van het effect van SVR12 op de leverfunctie.

Wijziging in MELD-score: bij diegenen die SVR12 bereikten na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine, hadden respectievelijk 57% (70/123) en 19% (23/123) een verbetering of geen wijziging in MELD-score vanaf de aanvang tot week 12 na behandeling; van de 32 patiënten van wie de MELD-score ≥ 15 was bij aanvang, had 59% (19/32) een MELD-score < 15 in week 12 na behandeling. De waargenomen verbetering in MELD-scores was grotendeels het gevolg van verbeteringen in totaal bilirubine.

Wijziging in CPT-score en -klasse: bij diegenen die SVR12 bereikten na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine, hadden respectievelijk 60% (74/123) en 34% (42/123) een verbetering of geen wijziging in CPT-scores vanaf de aanvang tot week 12 na behandeling; van de 32 patiënten die bij aanvang CPT C cirrose hadden, had 53% (17/32) CPT B cirrose in week 12 na behandeling; van de 88 patiënten die CPT B cirrose hadden bij aanvang, had 25% (22/88) CPT A cirrose in week 12 na behandeling. De waargenomen verbetering in CPT-scores was grotendeels het gevolg van verbeteringen in totaal bilirubine en albumine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij genotype 2, 3, 4, 5 en 6 (zie ook rubriek 4.4) Ledipasvir/sofosbuvir is in kleine fase 2-onderzoeken geëvalueerd voor de behandeling van infectie met niet-genotype 1, zoals hieronder is samengevat.

In het klinische onderzoek werden patiënten met of zonder cirrose opgenomen die nog niet eerder waren behandeld of bij wie eerdere behandeling had gefaald na therapie met PEG-IFN + ribavirine +/- een HCV-proteaseremmer.

Voor infectie met genotype 2, 4, 5 en 6 bestond de therapie uit ledipasvir/sofosbuvir zonder ribavirine, gedurende 12 weken gegeven (tabel 19). Voor infectie met genotype 3 werd ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine gegeven, ook gedurende 12 weken (tabel 20).

Tabel 19: Responspercentages (SVR12) met ledipasvir/sofosbuvir gedurende 12 weken bij patiënten met infectie met HCV-genotype 2, 4, 5 en 6

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

a EB: aantal eerder behandelde patiënten.

Tabel 20: Responspercentages (SVR12) bij patiënten met infectie met genotype 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 weken		LDV/SOF 12 weken		
	SVR	SVR Recidief <sup>a</sup>		Recidiefa	
Niet eerder behandeld	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)	
Patiënten zonder cirrose	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)	
Patiënten met cirrose	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)	
Eerder behandeld	82% (41/50)	16% (8/49)	NO	NO	
Patiënten zonder cirrose	89% (25/28)	7% (2/27)	NO	NO	
Patiënten met cirrose	73% (16/22)	27% (6/22)	NO	NO	

NO: niet onderzocht.

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Onderzoek 0154 was een open-label klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir bij 18 patiënten met een HCV-infectie van genotype 1 met een ernstige nierfunctiestoornis die geen dialyse vereist. Bij aanvang hadden twee patiënten cirrose en was de gemiddelde eGFR 24,9 ml/min (spreiding: 9,0-39,6). SVR12 werd bereikt bij 18/18 patiënten.

Onderzoek 4063 was een open-label driearmig klinisch onderzoek waarin behandeling gedurende 8, 12, en 24 weken met ledipasvir/sofosbuvir werd beoordeeld bij in totaal 95 patiënten met CHC-genotype 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) of 6 (2%) en ESRD die dialyse vereist: 45 niet eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 zonder cirrose werden gedurende 8 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir; 31 eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 en niet eerder behandelde of eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 2, 5 en 6 zonder cirrose werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir; en 19 patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1, 2 en 4 met gecompenseerde cirrose werden gedurende 24 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir. Van de 95 patiënten in totaal had, bij aanvang, 20% cirrose, was 22% eerder behandeld, had 21% een niertransplantatie ondergaan, kreeg 92% hemodialyse en kreeg 8% peritoneale dialyse; de gemiddelde tijd waarin patiënten dialyse kregen was 11,5 jaar (bereik: 0,2 tot 43,0 jaar). Het SVR-percentage voor de groepen die gedurende 8, 12 en 24 weken werden behandeld met ledipasvir/sofosbuvir was respectievelijk 93% (42/45), 100% (31/31) en 79% (15/19). Van de 7 patiënten bij wie geen SVR12 werd bereikt, was geen sprake van virologisch falen of recidief.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir bij patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder die waren geïnfecteerd met HCV werd geëvalueerd in een fase 2, open-label klinisch onderzoek waarin 226 patiënten waren opgenomen: 221 patiënten met CHC-genotype 1, 2 patiënten met CHC-genotype 3 en 3 patiënten met CHC-genotype 4 (onderzoek 1116) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

b De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

a De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

#### Patiënten van 12 tot < 18 jaar:

Ledipasvir/sofosbuvir werd geëvalueerd bij 100 patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een HCV-genotype 1-infectie. In totaal waren 80 patiënten (n = 80) nog niet eerder behandeld, terwijl 20 patiënten (n = 20) al eerder waren behandeld. Alle patiënten werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir.

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk bij patiënten die nog niet eerder waren behandeld en patiënten die al eerder waren behandeld. De mediane leeftijd was 15 jaar (spreiding: 12 tot 17); 63% van de patiënten was vrouwelijk; 91% was blank, 7% was zwart en 2% was Aziatisch; 13% was hispanic/latino; het gemiddelde gewicht was 61,3 kg (spreiding: 33,0 tot 126,0 kg); 55% had uitgangswaarden voor HCV RNA die hoger waren dan of gelijk waren aan 800.000 IE/ml; 81% had een HCV-infectie met genotype 1a; en 1 patiënt die nog niet eerder was behandeld had bekende cirrose. Het merendeel van de patiënten (84%) was geïnfecteerd via verticale overdracht.

Het SVR12-percentage was in totaal 98% (98% [78/80] bij patiënten die nog niet eerder waren behandeld en 100% [20/20] bij patiënten die al eerder waren behandeld). In totaal werd door 2 van de 100 patiënten (2%), beiden nog niet eerder behandeld, SVR12 niet bereikt (vanwege verlies voor follow-up). Bij geen van de patiënten trad virologisch falen op.

#### Patiënten van 6 tot < 12 jaar:

Ledipasvir/sofosbuvir werd geëvalueerd bij 92 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar met een HCV-genotype 1, 3 of 4 infectie. In totaal waren 72 patiënten (78%) nog niet eerder behandeld en waren 20 patiënten (22%) al eerder behandeld. Negenentachtig van de patiënten (87 patiënten met een HCV-genotype 1-infectie en 2 patiënten met een HCV-genotype 4-infectie) werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir, 1 al eerder behandelde patiënt met een HCV-genotype 1-infectie en cirrose werd gedurende 24 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir en 2 al eerder behandelde patiënten met een HCV-genotype 3-infectie werden gedurende 24 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirine.

De mediane leeftijd was 9 jaar (spreiding: 6 tot 11); 59% van de patiënten was mannelijk; 79% was blank, 8% was zwart en 5% was Aziatisch; 10% was hispanic/latino; het gemiddelde gewicht was 32,8 kg (spreiding: 17,5 tot 76,4 kg); 59% had uitgangswaarden voor HCV RNA die hoger waren dan of gelijk waren aan 800.000 IE/ml; 84% had een HCV-infectie met genotype 1a; 2 patiënten (1 nog niet eerder behandeld, 1 al eerder behandeld) hadden bekende cirrose. Het merendeel van de patiënten (97%) was geïnfecteerd via verticale overdracht.

Het SVR-percentage was in totaal 99% (99% [88/89], 100% [1/1] en 100% [2/2] bij patiënten die respectievelijk gedurende 12 weken behandeld waren met ledipasvir/sofosbuvir, gedurende 24 weken met ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirine). De ene nog niet eerder behandelde patiënt met een HCV- genotype 1-infectie en cirrose die gedurende 12 weken met Harvoni werd behandeld, bereikte geen SVR12 en had een recidief.

## Patiënten van 3 tot < 6 jaar:

Ledipasvir/sofosbuvir werd geëvalueerd bij 34 patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar met een HCV-genotype 1-infectie (n = 33) of genotype 4-infectie (n = 1). Alle patiënten waren niet eerder behandeld en werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir. De mediane leeftijd was 5 jaar (spreiding: 3 tot 5); 71% van de patiënten was vrouwelijk; 79% was blank, 3% was zwart en 6% was Aziatisch; 18% was hispanic/latino; het gemiddelde gewicht was 19,2 kg (spreiding: 10,7 tot 33,6 kg); 56% had uitgangswaarden voor HCV RNA die hoger waren dan of gelijk waren aan 800.000 IE/ml; 82% had een HCV-infectie met genotype 1a; geen van de patiënten had bekende cirrose. Alle patiënten (100%) waren geïnfecteerd via verticale overdracht.

Het SVR-percentage was in totaal 97% (97% [32/33] bij patiënten met een HCV- genotype 1-infectie en 100% [1/1] bij patiënten met een HCV-genotype 4-infectie). Eén patiënt die na vijf dagen vroegtijdig stopte met de onderzoeksbehandeling vanwege een abnormale smaak van het geneesmiddel bereikte geen SVR.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

## **Absorptie**

Na orale toediening van ledipasvir/sofosbuvir aan patiënten geïnfecteerd met HCV werd de mediane piekplasmaconcentratie van ledipasvir 4,0 uur na de dosis waargenomen. Sofosbuvir werd snel geabsorbeerd en de mediane piekplasmaconcentraties werden ~1 uur na de dosis waargenomen. De mediane piekplasmaconcentratie van GS-331007 werd 4 uur na de dosis waargenomen.

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten geïnfecteerd met HCV waren de geometrische gemiddelde AUC<sub>0-24</sub>-waarden bij *steady-state* voor ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542) en GS-331007 (n = 2.113) respectievelijk 7.290, 1.320 en 12.000 ng•h/ml. De *steady-state* C<sub>max</sub> voor ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 was respectievelijk 323, 618 en 707 ng/ml. De AUC<sub>0-24</sub> en C<sub>max</sub> van sofosbuvir en GS-331007 waren vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met HCV-infectie. Ten opzichte van gezonde proefpersonen (n = 191) waren AUC<sub>0-24</sub> en C<sub>max</sub> voor ledipasvir respectievelijk 24% lager en 32% lager bij patiënten met een HCV-infectie. De AUC van ledipasvir is dosisproportioneel in het dosisbereik van 3 tot 100 mg. De AUC-waarden van sofosbuvir en GS-331007 zijn vrijwel dosisproportioneel in het dosisbereik van 200 mg tot 400 mg.

#### Effecten van voedsel

In vergelijking met toediening in nuchtere toestand leidde toediening van een enkelvoudige dosis ledipasvir/sofosbuvir met een matig-vetrijke maaltijd of vetrijke maaltijd tot een stijging van de  $AUC_{0-inf}$  van sofosbuvir met ongeveer een factor 2, maar had deze toediening geen significante invloed op de  $C_{max}$  van sofosbuvir. De blootstellingen aan GS-331007 en ledipasvir werden niet gewijzigd door een van beide maaltijdtypes. Harvoni kan worden toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

#### Distributie

Ledipasvir is voor > 99,8% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Na een enkelvoudige dosis van 90 mg [\dagger^4C]-ledipasvir bij gezonde proefpersonen varieerde de ratio van [\dagger^4C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma tussen 0,51 en 0,66.

Sofosbuvir is voor ongeveer 61-65% gebonden aan humane plasma-eiwitten; de binding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het bereik van 1  $\mu$ g/ml tot 20  $\mu$ g/ml. De eiwitbinding van GS-331007 was minimaal in humaan plasma. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg [ $^{14}$ C]-sofosbuvir bij gezonde proefpersonen bedroeg de ratio van [ $^{14}$ C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma ongeveer 0,7.

#### Biotransformatie

In vitro werd geen detecteerbare metabolisatie van ledipasvir door humaan CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 waargenomen. Bewijs van langzame oxidatieve metabolisering via een onbekend mechanisme is waargenomen. Na een enkelvoudige dosis van 90 mg [\frac{14}{C}]-ledipasvir was vrijwel uitsluitend het onveranderde geneesmiddel (> 98%) verantwoordelijk voor systemische blootstelling. Onveranderd ledipasvir is bovendien de belangrijkste vorm die aanwezig is in feces.

Sofosbuvir wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever waarbij het farmacologisch actieve nucleosideanalogon-trifosfaat GS-461203 wordt gevormd. De actieve metaboliet wordt niet waargenomen. De metabole activeringsroute betreft sequentiële hydrolyse van de carboxylestergroep, gekatalyseerd door humaan cathepsine A of carboxylesterase 1, en afsplitsen van fosforamidaat door *histidine triad nucleotide-binding protein 1* gevolgd door fosforylering via de pyrimidinenucleotide-biosyntheseroute. Defosforylering resulteert in de vorming van nucleosidemetaboliet GS-331007 die niet efficiënt gerefosforyleerd kan worden en *in vitro* geen anti-HCV-activiteit vertoont. Binnen

ledipasvir/sofosbuvir is GS-331007 verantwoordelijk voor ongeveer 85% van de totale systemische blootstelling.

#### Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 90 mg [<sup>14</sup>C]-ledipasvir werd gemiddeld in totaal 87% van de [<sup>14</sup>C]-radioactiviteit teruggevonden in feces en urine, waarbij het merendeel van de radioactieve dosis werd teruggevonden in feces (86%). Onveranderd ledipasvir dat in feces wordt uitgescheiden, is verantwoordelijk voor gemiddeld 70% van de toegediende dosis en de oxidatieve metaboliet M19 is verantwoordelijk voor 2,2% van de dosis. Deze gegevens duiden erop dat biliaire excretie van onveranderd ledipasvir een belangrijke eliminatieroute is, terwijl renale excretie een onbelangrijke route is (ongeveer 1%). De mediane terminale halfwaardetijd van ledipasvir bij gezonde vrijwilligers na toediening van ledipasvir/sofosbuvir op de nuchtere maag bedroeg 47 uur.

Na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir werd gemiddeld in totaal meer dan 92% van de dosis teruggevonden, bestaande uit ongeveer 80%, 14% en 2,5% in respectievelijk urine, feces en uitgeademde lucht. Het merendeel van de dosis sofosbuvir teruggevonden in urine bestond uit GS-331007 (78%), terwijl 3,5% werd teruggevonden in de vorm van sofosbuvir. Deze gegevens duiden erop dat renale klaring de belangrijkste eliminatieroute is voor GS-331007, waarbij een groot deel actief wordt uitgescheiden. De mediane terminale halfwaardetijden van sofosbuvir en GS-331007 na toediening van ledipasvir/sofosbuvir bedroegen respectievelijk 0,5 uur en 27 uur.

Noch ledipasvir noch sofosbuvir zijn substraten voor hepatische opnametransporteiwitten, organisch kationtransporteiwit (OCT) 1, organisch aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1 of OATP1B3. GS-331007 is geen substraat voor renale transporteiwitten, waaronder organisch aniontransporteiwit (OAT) 1 of OAT3, of OCT2.

#### Potentiële effecten van ledipasvir/sofosbuvir in vitro op andere geneesmiddelen

Bij concentraties bereikt bij klinisch gebruik is ledipasvir geen remmer van hepatische transporteiwitten, waaronder OATP 1B1 of 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, multigeneesmiddel- en toxische-stofextrusie (*multidrug and toxic compound extrusion, MATE*) 1 transporteiwit, multigeneesmiddelresistentie-eiwit (*multidrug resistance protein, MRP*) 2 of MRP4. Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen remmers van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, en GS-331007 is geen remmer van OAT1, OCT2 en MATE1.

Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen remmers of inductoren van CYP- of uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymen.

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

## Ras en geslacht

Er zijn voor ledipasvir, sofosbuvir of GS-331007 geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot ras vastgesteld. Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen ten gevolge van geslacht vastgesteld voor sofosbuvir of GS-331007. De AUC en C<sub>max</sub> van ledipasvir waren respectievelijk 77% en 58% hoger bij vrouwen dan bij mannen; het verband tussen geslacht en blootstellingen aan ledipasvir werd echter niet als klinisch relevant beschouwd.

## Ouderen

Farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat binnen de geanalyseerde leeftijdsspreiding (18 tot 80 jaar) de leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan ledipasvir, sofosbuvir of GS-331007. Klinische onderzoeken met ledipasvir/sofosbuvir omvatten 235 patiënten (8,6% van het totale aantal patiënten) van 65 jaar en ouder.

#### **Nierfunctiestoornis**

In tabel 21 wordt een samenvatting gegeven van het effect van verschillende gradaties van nierfunctiestoornis (NFS) op de blootstelling aan de bestanddelen van Harvoni ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie, zoals beschreven in de onderstaande tekst.

Tabel 21: Effect van verschillende gradaties van nierfunctiestoornis op de blootstelling (AUC) aan sofosbuvir, GS-331007 en ledipasvir ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie

	HCV-negatieve patiënten				HCV-geïnfecteerde patiënten		
	Lichte NFS	Lichte NFS   Matig-   Ernstige NFS   ESRD die dialyse vereist				Ernstige	ESRD die
	(eGFR ≥ 50 en < 80 ml/mi n/1,73 m <sup>2</sup> )	ernstige NFS (eGFR≥30 en < 50 ml/min/1 ,73 m²)	(eGFR< 30 ml /min/1,73 m <sup>2</sup> )	Toegedien d 1 u vóór dialyse	Toegedien d 1 u na dialyse	NFS (eGFR < 30 ml/mi n/1,73 m <sup>2</sup> )	dialyse vereist
Sofosbuvir	1,6 maal↑	2,1 maal↑	2,7 maal↑	1,3 maal↑	1,6 maal↑	~ 2 maal↑	1,9 maal↑
GS-331007	1,6 maal↑	1,9 maal↑	5,5 maal↑	≥ 10 maal↑	≥ 20 maal↑	~ 6 maal↑	23 maal↑
Ledipasvir	-	-	$\leftrightarrow$	ı	-	-	1,6 maal↑

<sup>↔</sup> geeft aan dat er geen klinisch relevante verandering was bij blootstelling aan ledipasvir.

De farmacokinetiek van ledipasvir werd met een enkelvoudige dosis van 90 mg ledipasvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min volgens Cockcroft-Gault, mediaan [spreiding] CrCl 22 [17-29] ml/min).

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een lichte (eGFR  $\geq$  50 en < 80 ml/min/1,73 m²), matig-ernstige (eGFR  $\geq$  30 en < 50 ml/min/1,73 m²) of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten met ESRD die hemodialyse vereist, ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 wordt op doeltreffende wijze verwijderd door hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 53%. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir verwijderde een hemodialyse van 4 uur 18% van de toegediende dosis sofosbuvir.

Bij volwassen patiënten met een HCV-infectie met een ernstige nierfunctiestoornis behandeld met ledipasvir/sofosbuvir gedurende 12 weken (n = 18), kwam de farmacokinetiek van ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 overeen met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij HCV-negatieve patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetiek van ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 is onderzocht bij HCV-geïnfecteerde volwassen patiënten met ESRD die dialyse vereist, die werden behandeld met ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) gedurende 8, 12 of 24 weken, en vergeleken met patiënten zonder nierfunctiestoornis in de fase 2/3-onderzoeken met ledipasvir/sofosbuvir.

## Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van ledipasvir werd met een enkelvoudige dosis van 90 mg ledipasvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse C). Plasmablootstelling (AUC<sub>inf</sub>) aan ledipasvir was vergelijkbaar bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en controlepatiënten met een normale leverfunctie. Farmacokinetische populatieanalyse bij volwassen patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat cirrose (waaronder gedecompenseerde cirrose) geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan ledipasvir.

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd onderzocht na toediening van 400 mg sofosbuvir gedurende 7 dagen bij volwassen patiënten met een HCV-infectie en met een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B en C). Ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie was de AUC<sub>0-24</sub> van sofosbuvir respectievelijk 126% en 143% hoger bij een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis, terwijl de AUC<sub>0-24</sub> van GS-331007 respectievelijk 18% en 9% hoger was. Farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat cirrose

(waaronder gedecompenseerde cirrose) geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan sofosbuvir en GS-331007.

#### Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht had geen significante invloed op blootstelling aan sofosbuvir volgens een farmacokinetische populatieanalyse. Blootstelling aan ledipasvir vermindert naarmate het lichaamsgewicht toeneemt, maar de invloed wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

## Pediatrische patiënten

Blootstelling aan ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder was vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen uit fase 2-/3-onderzoeken na toediening van ledipasvir/sofosbuvir. De 90% betrouwbaarheidsintervallen van geometrische kleinstekwadraten gemiddelde verhoudingen [geometric least-squares mean ratios, GLSM ratios] voor alle PK-parameters van belang waren binnen de vooraf bepaalde similariteitsgrenzen van minder dan 2-voudig (50% tot 200%) met uitzondering van ledipasvir C<sub>tau</sub> bij pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder, die 84% hoger was (90% BI: 168% tot 203%) en niet als klinisch relevant werd beschouwd.

De farmacokinetiek van ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 is niet vastgesteld bij kinderen met een leeftijd van < 3 jaar (zie rubriek 4.2).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### <u>Ledipasvir</u>

Er zijn geen doelorganen voor toxiciteit vastgesteld bij onderzoeken met ledipasvir bij ratten en honden bij AUC-blootstellingen die ongeveer 7 maal zo hoog waren als de humane blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis.

Ledipasvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifeer bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten.

Ledipasvir was niet carcinogen in het 26 weken durende carcinogeniciteitsonderzoek met rasH2 transgene muizen en het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten bij blootstellingen die bij muizen tot 26 maal hoger waren en bij ratten 8 maal hoger waren dan de humane blootstelling.

Ledipasvir had geen nadelige effecten op het paren en de vruchtbaarheid. Bij vrouwtjesratten was het gemiddeld aantal corpora lutea en innestelingsplaatsen licht afgenomen bij maternale blootstellingen die 6 maal zo hoog waren als de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis. Op het niveau waarop geen effect werd waargenomen, was de AUC-blootstelling aan ledipasvir bij respectievelijk mannetjesdieren en vrouwtjesdieren ongeveer 7 en 3 maal zo hoog als de humane blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis.

Er werden geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken met ledipasvir naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen.

In een pre- en postnataal onderzoek bij ratten, bij een toxische dosis voor het moederdier, vertoonde de in ontwikkeling zijnde jongen van ratten een gemiddelde daling van het lichaamsgewicht en van de toename van het lichaamsgewicht bij blootstelling *in utero* (via toediening van een dosis aan het moederdier) en tijdens het zogen (via de melk van het moederdier) bij een blootstelling van het moederdier die 4 maal zo hoog was als de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis. Er waren geen effecten op overleving, lichamelijke ontwikkeling en gedragsontwikkeling en voortplantingsvermogen bij de jongen bij blootstellingen van het moederdier die vergelijkbaar waren met de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis.

Wanneer ledipasvir werd toegediend aan zogende ratten, werd het gedetecteerd in plasma van de ratten die gezoogd werden, waarschijnlijk ten gevolge van uitscheiding van ledipasvir via de melk.

## Environmental Risk Assessment (ERA)

Onderzoeken voor milieurisicobeoordelingen hebben aangetoond dat ledipasvir de potentie heeft om zeer persistent en zeer bioaccumulerend (vPvB) in het milieu te zijn (zie rubriek 6.6).

## Sofosbuvir

In toxiciteitsonderzoek met herhaalde doseringen bij ratten en honden veroorzaakten hoge doses van het 1:1 diastereomere mengsel bijwerkingen aan de lever (honden) en het hart (ratten) en maagdarmreacties (honden). Blootstelling aan sofosbuvir kon in onderzoek met knaagdieren niet worden gedetecteerd, waarschijnlijk als gevolg van hoge esteraseactiviteit; de blootstelling aan de belangrijkste metaboliet GS-331007 was bij doses die bijwerkingen veroorzaken echter 16 maal (ratten) en 71 maal (honden) hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir. Er werden geen lever- of hartbevindingen waargenomen in onderzoek naar chronische toxiciteit bij blootstellingen die 5 maal (ratten) en 16 maal (honden) hoger waren dan de klinische blootstelling. Er werden geen lever- of hartbevindingen waargenomen in de 2 jaar durende onderzoeken naar carcinogeniciteit bij blootstellingen die 17 maal (muizen) en 9 maal (ratten) hoger waren dan de klinische blootstelling.

Sofosbuvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifeer bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij muizen.

Carcinogeniciteitsonderzoeken bij muizen en ratten duiden niet op een carcinogeen potentieel van sofosbuvir toegediend in doses tot maximaal 600 mg/kg/dag bij muizen en 750 mg/kg/dag bij ratten. Blootstelling aan GS-331007 was in deze onderzoeken maximaal 17 maal (muizen) en 9 maal (ratten) hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir had geen effect op de levensvatbaarheid van embryo/foetus of op de vruchtbaarheid bij ratten en was niet teratogeen in onderzoek naar de ontwikkeling bij ratten en konijnen. Er zijn geen bijwerkingen gemeld met betrekking tot het gedrag, de reproductie of de ontwikkeling van nakomelingen bij ratten. Bij de onderzoeken met konijnen was de blootstelling aan sofosbuvir 6 maal de verwachte klinische blootstelling. Bij de onderzoeken met ratten kon de blootstelling aan sofosbuvir niet worden vastgesteld, maar de blootstellingsmarges in relatie tot de belangrijkste humane metaboliet waren ongeveer 5 maal hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir.

Van sofosbuvir afgeleide stoffen passeerden de placenta bij drachtige ratten en werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

# 6.1 Lijst van hulpstoffen

# <u>Tabletkern</u>

Copovidon Lactosemonohydraat Microkristallijne cellulose Croscarmellose-natrium Colloïdale watervrije silica Magnesiumstearaat

## **Filmomhulling**

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd Titaandioxide Macrogol Talk Zonnegeel FCF (E110) (alleen Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

6 jaar.

# 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Harvoni-tabletten worden geleverd in flessen van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 28 filmomhulde tabletten, een silicagel droogmiddel en polyester vulmateriaal.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- dozen met 1 fles à 28 filmomhulde tabletten
- en alleen voor de 90 mg/400 mg tabletten; dozen met 84 (3 flessen à 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

#### 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Ierland

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/958/001 EU/1/14/958/002 EU/1/14/958/003

# 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 november 2014 Datum van laatste verlenging: 01 augustus 2019

# 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Harvoni 33,75 mg/150 mg omhuld granulaat in sachet Harvoni 45 mg/200 mg omhuld granulaat in sachet

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Harvoni 33,75 mg/150 mg omhuld granulaat in sachet

Elk sachet bevat 33,75 mg ledipasvir en 150 mg sofosbuvir.

Hulpstoffen met bekend effect

Elk sachet bevat 220 mg lactose (als monohydraat).

Harvoni 45 mg/200 mg omhuld granulaat in sachet

Elk sachet bevat 45 mg ledipasvir en 200 mg sofosbuvir.

Hulpstoffen met bekend effect

Elk sachet bevat 295 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhuld granulaat in sachet.

Oranje, omhuld granulaat in sachet.

# 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Harvoni is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor specifieke activiteit tegen de verschillende genotypes van het hepatitis C-virus (HCV), zie rubriek 4.4 en 5.1.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie met Harvoni moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met CHC.

# **Dosering**

De aanbevolen dosering van Harvoni bij pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder is gebaseerd op gewicht (zoals weergegeven in tabel 2) en kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Tabel 1: Aanbevolen behandelingsduur voor Harvoni en het aanbevolen gebruik van gelijktijdig toegediend ribavirine voor bepaalde subgroepen

Patiëntenpopulatie	Behandeling en duur
(waaronder patiënten met een	
HIV-co-infectie)	
Volwassen en pediatrische patiënten van 3	jaar en ouder <sup>a</sup> met CHC-genotype 1, 4, 5 of 6
Patiënten zonder cirrose	Harvoni gedurende 12 weken.  - Harvoni gedurende 8 weken kan worden overwogen voor eerder niet-behandelde patiënten met infectie met genotype 1 (zie rubriek 5.1, onderzoek ION-3).
	Harvoni + ribavirine <sup>b,c</sup> gedurende 12 weken
	of Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 24 weken.
Patiënten met gecompenseerde cirrose	- Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 12 weken kan worden overwogen voor patiënten van wie gedacht wordt dat ze een klein risico lopen op klinische ziekteprogressie en die volgende herbehandelingsopties hebben (zie rubriek 4.4).
Patiënten na levertransplantatie zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose	Harvoni + ribavirine <sup>b,c</sup> gedurende 12 weken (zie rubriek 5.1).  - Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 12 weken (bij patiënten zonder cirrose) of 24 weken (bij patiënten met cirrose) kan worden overwogen voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ribavirine of ribavirine niet verdragen.
Patiënten met gedecompenseerde cirrose ongeacht de status van transplantatie	Harvoni + ribavirine <sup>d</sup> gedurende 12 weken (zie rubriek 5.1).  - Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 24 weken kan worden overwogen voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ribavirine of ribavirine niet verdragen.
Volwassen en pediatrische patiënten van 3	jaar en ouder <sup>a</sup> met CHC-genotype 3
Patiënten met gecompenseerde cirrose en/of patiënten bij wie eerdere behandeling heeft gefaald	Harvoni + ribavirine <sup>b</sup> gedurende 24 weken (zie rubriek 4.4 en 5.1).

a Zie tabel 2 voor op gewicht gebaseerde dosisaanbevelingen voor Harvoni voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder.

Tabel 2: Dosering voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder die het orale Harvonigranulaat gebruiken\*

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering van oraal granulaat in sachet	Dagelijkse dosis ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	twee sachets van 45 mg/200 mg granulaat eenmaal daags	90 mg/400 mg/dag
17 tot < 35	één sachet van 45 mg/200 mg granulaat eenmaal daags	45 mg/200 mg/dag
< 17	één sachet van 33,75 mg/150 mg granulaat eenmaal daags	33,75 mg/150 mg/dag

<sup>\*</sup> Harvoni is ook beschikbaar als filmomhulde tabletten van 45 mg/200 mg en 90 mg/400 mg (zie rubriek 5.1). Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van Harvoni filmomhulde tabletten.

b Volwassenen: ribavirine op gewicht gebaseerd (< 75 kg = 1.000 mg en > 75 kg = 1.200 mg), oraal toegediend in twee verdeelde doses met voedsel.

c Pediatrische patiënten: voor dosisaanbevelingen voor ribavirine zie tabel 4 hieronder.

d Voor dosisaanbevelingen voor ribavirine bij volwassen patiënten met gedecompenseerde cirrose, zie tabel 3 hieronder.

Tabel 3: Richtlijn voor de dosering van ribavirine wanneer dit met Harvoni wordt toegediend aan volwassen patiënten met gedecompenseerde cirrose

Patiënt	Dosis ribavirine*
Child-Pugh-Turcotte (CPT)-	1.000 mg per dag voor patiënten < 75 kg en 1.200 mg voor
klasse B cirrose vóór transplantatie	diegenen met een gewicht ≥ 75 kg
CPT-klasse C cirrose vóór	Startdosis van 600 mg die kan worden verhoogd tot een
transplantatie	maximum van 1.000/1.200 mg (1.000 mg voor patiënten met
	een gewicht < 75 kg en 1.200 mg voor patiënten met een
CPT-klasse B of C cirrose na	gewicht ≥ 75 kg) indien deze goed wordt verdragen. Indien de
transplantatie	startdosis niet goed wordt verdragen, moet de dosis afhankelijk
	van de klinische situatie op basis van de
	hemoglobineconcentratie worden verlaagd

<sup>\*</sup> Indien een meer genormaliseerde dosis ribavirine (op basis van gewicht en nierfunctie) om redenen van verdraagbaarheid niet kan worden bereikt, moet Harvoni + ribavirine gedurende 24 weken worden overwogen om het risico van een recidief te beperken.

Als bij volwassenen ribavirine wordt toegevoegd aan Harvoni, zie dan ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine.

Bij pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder wordt de volgende dosis ribavirine aanbevolen wanneer ribavirine wordt verdeeld in twee dagelijkse doses en met voedsel wordt gegeven:

Tabel 4: Richtlijn voor de dosering van ribavirine wanneer dit met Harvoni wordt toegediend aan pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder.

Lichaamsgewicht in kg	Dosis ribavirine*
< 47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-74	1.000 mg/dag
> of = 75	1.200 mg/dag

<sup>\*</sup> De dagelijkse dosis ribavirine is op gewicht gebaseerd en wordt oraal toegediend in twee verdeelde doses met voedsel.

Dosisaanpassing van ribavirine bij volwassenen die 1.000-1.200 mg per dag innemen Indien Harvoni wordt gebruikt in combinatie met ribavirine en een patiënt een ernstige bijwerking heeft die mogelijk gerelateerd is aan ribavirine, moet de dosis ribavirine worden aangepast of de toediening worden gestaakt, indien aangewezen, tot de bijwerking vermindert of in ernst afneemt. In tabel 5 worden richtlijnen gegeven voor het aanpassen van de dosis en het staken van de toediening op basis van de hemoglobineconcentratie en de cardiale status van de patiënt.

Tabel 5: Richtlijn voor dosisaanpassing van ribavirine bij gelijktijdige toediening met Harvoni bij volwassenen

Laboratoriumwaarden	Dosis ribavirine verlagen tot 600 mg/dag indien:	Ribavirine staken indien:
Hemoglobinewaarde bij patiënten zonder hartaandoening	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobinewaarde bij patiënten	Daling van hemoglobinewaarde	< 12 g/dl ondanks een
met een voorgeschiedenis van stabiele hartaandoening	met ≥ 2 g/dl tijdens een behandelingsperiode van 4 weken	verlaagde dosis gedurende 4 weken

Zodra ribavirine is gestaakt als gevolg van ofwel een afwijkende laboratoriumwaarde ofwel een klinische manifestatie, kan worden getracht om opnieuw te starten met dagelijks 600 mg ribavirine en de dosis verder te verhogen tot dagelijks 800 mg. Het wordt echter niet aanbevolen om ribavirine te verhogen tot de oorspronkelijk bepaalde dosis (1.000 mg tot 1.200 mg dagelijks).

*Pediatrische patiënten in de leeftijd van < 3 jaar* 

De veiligheid en werkzaamheid van Harvoni bij kinderen in de leeftijd van < 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Overgeslagen dosis

Patiënten moeten erop gewezen worden dat zij, wanneer zij binnen 5 uur na inname van de dosis overgeven, een extra dosis moeten innemen. Wanneer zij na meer dan 5 uur na inname van de dosis overgeven, is geen extra dosis nodig (zie rubriek 5.1).

Als er een dosis is overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om de extra dosis zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Als het overslaan van een dosis later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om te wachten en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Patiënten moeten erop gewezen worden geen dubbele dosis in te nemen.

#### Ouderen

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

## Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Harvoni noodzakelijk voor patiënten met een lichte of matig-ernstige nierfunctiestoornis.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) en terminale nieraandoening (end stage renal disease, ESRD) die dialyse vereist. Harvoni kan bij deze patiënten worden gebruikt zonder dosisaanpassing wanneer er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Harvoni noodzakelijk voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte [CPT]-klasse A, B of C) (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir zijn vastgesteld bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (zie rubriek 5.1).

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Harvoni kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Als hulp bij het doorslikken van het orale Harvoni-granulaat kunt u voedsel of water gebruiken zoals hieronder beschreven. Harvoni kan ook zonder voedsel of water worden doorgeslikt.

Inname van Harvoni-granulaat met voedsel als hulp bij het doorslikken

Bij inname met voedsel om het doorslikken van het granulaat te vergemakkelijken, moeten patiënten erop worden gewezen het granulaat te sprenkelen op een of meer lepels zuurvrij, zacht voedsel dat op of onder kamertemperatuur is. Patiënten moeten erop gewezen worden het Harvoni-granulaat binnen 30 minuten na voorzichtig mengen met voedsel in te nemen en de gehele inhoud zonder kauwen door te slikken om een bittere smaak te voorkomen. Voorbeelden van zuurvrij voedsel zijn chocoladesiroop, aardappelpuree en ijs.

Inname van Harvoni-granulaat met water als hulp bij het doorslikken

Voor toediening met water moeten patiënten erop worden gewezen het granulaat rechtstreeks in de mond te doen en met water door te slikken.

Inname van Harvoni-granulaat zonder voedsel of water

Voor toediening zonder voedsel of water moeten patiënten erop worden gewezen het granulaat rechtstreeks in de mond te doen en door te slikken. Patiënten moeten erop gewezen worden de gehele inhoud zonder kauwen door te slikken (zie rubriek 5.2).

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met rosuvastatine (zie rubriek 4.5).

# Gebruik met sterke P-gp-inductoren

Geneesmiddelen die sterke inductoren van P-glycoproteïne (P-gp) zijn in de darm (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, rifabutine en St. Janskruid). Gelijktijdige toediening zal leiden tot een significante daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir en kan resulteren in verlies van werkzaamheid van Harvoni (zie rubriek 4.5).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Harvoni mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten.

## Specifieke activiteit tegen verschillende genotypes

Zie rubriek 4.2 voor aanbevolen regimes bij verschillende genotypes van HCV. Zie rubriek 5.1 voor virologische en klinische activiteit tegen verschillende genotypes.

De klinische gegevens die het gebruik van Harvoni bij volwassenen geïnfecteerd met HCV-genotype 3 ondersteunen, zijn beperkt (zie rubriek 5.1). De relatieve werkzaamheid van een 12 weken durend regime dat bestaat uit ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine, in vergelijking met een 24 weken durend regime van sofosbuvir + ribavirine, is niet onderzocht. Een conservatieve therapie van 24 weken wordt aangeraden bij alle eerder behandelde patiënten met genotype 3 en bij nog niet eerder behandelde patiënten met genotype 3 met cirrose (zie rubriek 4.2). Bij een infectie met genotype 3 dient gebruik van Harvoni (altijd in combinatie met ribavirine) alleen te worden overwogen bij patiënten die geacht worden een hoog risico te hebben voor klinische ziekteprogressie en voor wie er geen alternatieve behandelopties zijn.

De klinische gegevens die het gebruik van Harvoni bij volwassenen geïnfecteerd met HCV-genotype 2 en 6 ondersteunen, zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

#### Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron. Bradycardie trad doorgaans op binnen een aantal uren of dagen, maar gevallen met een langere tijd tot aanvang ervan werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling.

Amiodaron mag bij patiënten die Harvoni gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten in het ziekenhuis op te nemen en hartmonitoring toe te passen gedurende de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening. Daarna dient de hartslag dagelijks gedurende minstens de eerste 2 weken van de behandeling te worden opgevolgd in een poliklinische setting of door de patiënt zelf.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Harvoni.

Alle patiënten met gelijktijdig of recent gebruik van amiodaron dienen gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

# Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling met direct werkende antivirale middelen moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesmedicatie worden aangepast. Wanneer een behandeling met direct werkende antivirale middelen wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

# Gelijktijdige infectie HCV/HBV (hepatitis B-virus)

Gevallen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), waarvan enkele fataal, zijn gemeld gedurende of na behandeling met direct werkende antivirale middelen. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een HBV-HCV-co-infectie lopen risico op HBV-reactivatie en dienen daarom zorgvuldig gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

# Behandeling van patiënten met eerdere blootstelling aan direct werkende antivirale middelen tegen HCV

Bij patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalt, wordt in de meeste gevallen selectie van NS5A-resistentiemutaties gezien die de gevoeligheid voor ledipasvir aanzienlijk verminderen (zie rubriek 5.1). Beperkte gegevens duiden erop dat dergelijke NS5A-mutaties geen reversie vertonen tijdens de *follow-up* op lange termijn. Er zijn op dit moment geen gegevens die de effectiviteit ondersteunen van herbehandeling van patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalde met een daaropvolgend regime dat een NS5A-remmer bevat. Evenzo zijn er op dit moment geen gegevens die de effectiviteit ondersteunen van NS3/4A-proteaseremmers bij patiënten bij wie een eerdere therapie met een NS3/4A-proteaseremmer faalde. Dergelijke patiënten kunnen daarom afhankelijk zijn van andere geneesmiddelenklassen voor klaring van HCV-infectie. Bijgevolg moet een langere behandeling worden overwogen voor patiënten met onzekere volgende herbehandelingsopties.

## Nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) en ESRD die hemodialyse vereist. Harvoni kan bij deze patiënten worden gebruikt zonder dosisaanpassing wanneer er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2). Raadpleeg bij gebruik van Harvoni in combinatie met ribavirine ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min (zie rubriek 5.2).

# Volwassenen met gedecompenseerde cirrose en/of patiënten vóór of na een levertransplantatie

De werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir bij patiënten met infectie met HCV-genotype 5 en HCV-genotype 6 met gedecompenseerde cirrose en/of bij patiënten vóór of na een levertransplantatie is niet onderzocht. Behandeling met Harvoni dient plaats te vinden op basis van een beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

## Gebruik met matige P-gp-inductoren

Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren zijn in de darm (bijv. oxcarbazepine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen samen met Harvoni (zie rubriek 4.5).

# Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV

Het is gebleken dat Harvoni de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovirdisoproxilfumaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Harvoni met de tablet met de vaste-dosiscombinatie die

elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat bevat of tenofovirdisoproxilfumaraat in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir), vooral bij patiënten met verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Harvoni gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of met tenofovirdisoproxilfumaraat en een gebooste HIV-proteaseremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovirgerelateerde bijwerkingen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van tenofovirdisoproxilfumaraat, emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of

elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat voor aanbevelingen over niercontrole.

## Gebruik met HMG-CoA-reductaseremmers

Gelijktijdige toediening van Harvoni met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van het statine, wat het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogt (zie rubriek 4.5).

## Pediatrische patiënten

Harvoni wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van < 3 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze patiënten.

## **Hulpstoffen**

Harvoni bevat de azokleurstof zonnegeel FCF (E110), die allergische reacties kan veroorzaken. Het bevat ook lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

# 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat Harvoni ledipasvir en sofosbuvir bevat, kunnen interacties die met elk van deze werkzame stoffen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Harvoni optreden.

# Potentiële effecten van Harvoni op andere geneesmiddelen

Ledipasvir is *in vitro* een remmer van het geneesmiddeltransporteiwit P-gp en het borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein, BCRP*) en kan de absorptie in de darm van gelijktijdig toegediende substraten voor deze transporteiwitten verhogen.

## Potentiële effecten van andere geneesmiddelen op Harvoni

Ledipasvir en sofosbuvir zijn substraten van geneesmiddeltransporteiwit P-gp en BCRP, terwijl GS-331007 dat niet is.

Geneesmiddelen die sterke P-gp-inductoren zijn (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, rifabutine en St. Janskruid) kunnen leiden tot een significante daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van ledipasvir/sofosbuvir en zijn dus gecontra-indiceerd voor gebruik samen met Harvoni (zie rubriek 4.3). Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren zijn in de darm (bijv. oxcarbazepine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen samen met Harvoni (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die P-gp en/of BCRP remmen, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir zonder stijging van de plasmaconcentratie van GS-331007; Harvoni kan gelijktijdig worden toegediend met P-gp- en/of BCRP-remmers. Klinisch significante geneesmiddelinteracties met ledipasvir/sofosbuvir, gemedieerd door CYP450- of UGT1A1-enzymen, worden niet verwacht.

## Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten

Aangezien de leverfunctie tijdens de behandeling met Harvoni mogelijk verandert, wordt nauwlettende controle van de waarden van de internationale genormaliseerde ratio (INR) aanbevolen.

Invloed van behandeling met direct werkende antivirale middelen op geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd

De farmacokinetiek van geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd (bijv. immunosuppressiva zoals calcineurineremmers) kan beïnvloed worden door veranderingen in de leverfunctie tijdens behandeling met direct werkende antivirale middelen, gerelateerd aan klaring van HCV-virus.

## Interacties tussen Harvoni en andere geneesmiddelen

Tabel 6 bevat een lijst van vastgestelde of potentieel klinisch significante geneesmiddelinteracties (waarbij het 90% betrouwbaarheidsinterval [BI] voor de verhouding van de kleinste kwadraat geometrische gemiddelden [geometric least-squares mean, GLSM] binnen "↔", boven "↑" of onder "↓" de vooraf bepaalde equivalentiegrenzen viel). De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met ofwel ledipasvir/sofosbuvir of ledipasvir en sofosbuvir als afzonderlijke middelen, of zijn voorspelde geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met ledipasvir/sofosbuvir. De tabel is onvolledig.

Tabel 6: Interacties tussen Harvoni en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar	Effecten op concentraties	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met	
therapeutische gebieden	geneesmiddel.	Harvoni	
	Gemiddelde verhouding		
	(90% betrouwbaarheids-		
	interval) voor AUC, Cmax,		
	C <sub>min</sub> a, b		
ZUURVERLAGENDE MID	DELEN		
		De oplosbaarheid van ledipasvir neemt af	
		naarmate de pH stijgt. Geneesmiddelen die de pH	
		van de maag verhogen, leiden naar verwachting	
		tot een daling van de concentratie van ledipasvir.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Antacida		
Bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide; calciumcarbonaat	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007   (Verhoging van de pH van	Het wordt aanbevolen om antacida en Harvoni afzonderlijk toe te dienen met minstens 4 uur ertussen.
	de maag)	
H <sub>2</sub> -receptorantagonisten		
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>c</sup> , d	Ledipasvir  ↓ $C_{max}$ 0,80 (0,69; 0,93)  ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir  ↑ $C_{max}$ 1,15 (0,88; 1,50)  ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)	H <sub>2</sub> -receptorantagonisten kunnen gelijktijdig of alternerend worden toegediend met Harvoni bij een dosis die niet hoger is dan de doses die vergelijkbaar zijn met 40 mg famotidine tweemaal daags.
Gelijktijdige toediening van famotidine met Harvoni <sup>d</sup>	GS-331007 $\leftrightarrow C_{max} 1,06 (0,97; 1,14)$ $\leftrightarrow AUC 1,06 (1,02; 1,11)$	
Cimetidine <sup>c</sup> Nizatidine <sup>c</sup> Ranitidine <sup>c</sup>	(Verhoging van de pH van de maag)	
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige dosis van	Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ $C_{max}$ 1,00 (0,76; 1,32)	
400 mg) <sup>c, d</sup> Famotidine toegediend 12 uur vóór Harvoni <sup>d</sup>		
	de maag)	
Protonpompremmers	T 1'	
Omeprazol (20 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige	Ledipasvir  ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30)  ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir	Doses van een protonpompremmer die vergelijkbaar zijn met 20 mg omeprazol kunnen gelijktijdig worden toegediend met Harvoni. Protonpompremmers mogen niet worden ingenomen vóór Harvoni.
dosis van 400 mg) <sup>c</sup>	$\leftrightarrow C_{\text{max}} 1,12 (0,88; 1,42)$	
Gelijktijdige toediening van omeprazol met Harvoni		
Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>	↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Verhoging van de pH van de maag)	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
ANTIARITMICA		
Amiodaron	Effect op de concentraties van amiodaron, sofosbuvir en ledipasvir niet bekend.	Gelijktijdige toediening van amiodaron met een regime dat sofosbuvir bevat, kan resulteren in ernstige symptomatische bradycardie.  Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met Harvoni wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.8).
Digoxine  Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↑ Digoxine  ↔ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007		Gelijktijdige toediening van Harvoni met digoxine kan leiden tot een stijging van de concentratie van digoxine. Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische concentratie van digoxine wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Harvoni.
	(Remming van P-gp)	
ANTICOAGULANTIA	T	721.5
Dabigatranetexilaat	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↑ Dabigatran  ↔ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007	Klinische controle, met het oog op tekenen van bloeding en anemie, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en Harvoni. Een stollingstest kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogde kans op bloedingen veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran.
	(Remming van P-gp)	
Vitamine K-antagonisten	Interactie niet onderzocht.	Nauwlettende controle van INR wordt aanbevolen voor alle vitamine K-antagonisten. Dit wordt gedaan met het oog op veranderingen van de leverfunctie tijdens de behandeling met Harvoni.
ANTICONVULSIVA		
Fenobarbital Fenytoïne	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inductie van P-gp)	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met fenobarbital en fenytoïne (zie rubriek 4.3).
Carbamazepine	Interactie niet onderzocht  Verwachting: ↓ Ledipasvir  Waargenomen: Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NB/NVT)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NB/NVT)  (Inductie van P-gp)	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met carbamazepine (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar	Effecten op concentraties	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met
therapeutische gebieden	geneesmiddel.	Harvoni
	Gemiddelde verhouding	
	(90% betrouwbaarheids-	
	interval) voor AUC, C <sub>max</sub> ,	
0 1 :	Cmin <sup>a, b</sup>	
Oxcarbazepine	Interactie niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van Harvoni met
	Verwachting:  ↓ Ledipasvir	oxcarbazepine leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van ledipasvir en
	↓ Sofosbuvir	sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd
		therapeutisch effect van Harvoni. Een dergelijke
	331007	gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie
	(Inductie van P-gp)	rubriek 4.4).
ANTIMYCOBACTERIËLE I		,
Rifampicine (600 mg	Interactie niet onderzocht.	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen
eenmaal daags)/ ledipasvir	Verwachting:	met rifampicine (zie rubriek 4.3).
(enkelvoudige dosis van	Rifampicine	
90 mg) <sup>d</sup>	$\leftrightarrow$ C <sub>max</sub>	
	↔ AUC	
	$\leftrightarrow$ C <sub>min</sub>	
	W	
	Waargenomen: Ledipasvir	
	$\downarrow C_{\text{max}} 0,65 (0,56; 0,76)$	
	↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)	
	\$ 110°C 0,41 (0,50, 0,40)	
	(Inductie van P-gp)	
Rifampicine (600 mg	Interactie niet onderzocht.	
eenmaal daags)/ sofosbuvir	Verwachting:	
(enkelvoudige dosis van	Rifampicine	
400 mg) <sup>d</sup>	$\leftrightarrow$ C <sub>max</sub>	
	↔ AUC	
	$\leftrightarrow$ C <sub>min</sub>	
	W	
	Waargenomen: Sofosbuvir	
	$\downarrow C_{\text{max}} 0.23 (0.19; 0.29)$	
	↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)	
	\$ 110 C 0,20 (0,2 1, 0,52)	
	GS-331007	
	$\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34)	
	$\leftrightarrow$ AUC 0,95 (0,88; 1,03)	
D'C1	(Inductie van P-gp)	TT
Rifabutine	Interactie niet onderzocht.	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen
	Verwachting:  ↓ Ledipasvir	met rifabutine (zie rubriek 4.3).
	↓ Louipasvii	
	Waargenomen:	
	Sofosbuvir	
	$\downarrow C_{\text{max}} 0.64 (0.53; 0.77)$	
	↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91)	
	C <sub>min</sub> (NB/NVT)	
	GG 221007	
	GS-331007	
	$\leftrightarrow C_{\text{max}} \ 1,15 \ (1,03; 1,27)$	
	$\leftrightarrow$ AUC 1,03 (0,95; 1,12)	
	C <sub>min</sub> (NB/NVT)	
	(Inductie van P-gp)	
	(maache van 1 gp)	

Canagamiddal nagu	Effection on concentration	A subsysting m h t galilitiidiga taadianing mat
Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel.	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
therapeutisene gebieden	Gemiddelde verhouding	1141 (0111
	(90% betrouwbaarheids-	
	interval) voor AUC, C <sub>max</sub> ,	
	C <sub>min</sub> a, b	
Rifapentine	Interactie niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van Harvoni met
	Verwachting:	rifapentine leidt naar verwachting tot een daling
	↓ Ledipasvir	van de concentratie van ledipasvir en sofosbuvir,
	↓ Sofosbuvir	wat resulteert in een verminderd therapeutisch
	↔ GS-331007	effect van Harvoni. Een dergelijke gelijktijdige
		toediening wordt niet aanbevolen.
CED ATIVA/HVDNOTICA	(Inductie van P-gp)	
SEDATIVA/HYPNOTICA Midazolam (2,5 mg	Waargenomen:	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of
enkelvoudige	Midazolam	midazolam vereist.
dosis)/ ledipasvir (90 mg	$\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,07 (1,00, 1,14)	inidazofani vereist.
enkelvoudige dosis)	$\leftrightarrow$ AUC 0,99 (0,95, 1,04)	
chikervoudige dosis)	(Remming van CYP3A)	
	(remining van e 11 e 1)	
	Midazolam	
Ledipasvir (90 mg eenmaal	$\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 0,95 (0,87, 1,04)	
daags)	$\leftrightarrow$ AUC 0,89 (0,84, 0,95)	
	(Inductie van CYP3A)	
	T. L.	
	Verwachting:	
	⇔ Sofosbuvir     ⇔ GS-331007	
ANTIVIRALE MIDDELEN	TEGEN HIV: REVERSE TR	ANSCRIPTASEREMMERS
Efavirenz/ emtricitabine/	Efavirenz	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of
tenofovirdisoproxilfumaraat	$\leftrightarrow C_{\text{max}} \ 0.87 \ (0.79; \ 0.97)$	efavirenz/ emtricitabine/
(600 mg/ 200 mg/ 300 mg/	$\leftrightarrow$ AUC 0,90 (0,84; 0,96)	tenofovirdisoproxilfumaraat vereist.
eenmaal daags)/ ledipasvir	$\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)	1
(90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> /		
sofosbuvir (400 mg eenmaal	Emtricitabine	
daags) <sup>c, d</sup>	$\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21)	
	$\leftrightarrow AUC 1,05 (0,98; 1,11)$	
	$\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)	
	Tenofovir	
	$\uparrow C_{\text{max}} 1,79 (1,56; 2,04)$	
	↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23)	
	$\uparrow C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)$	
	1 / ( /- // /- //	
	Ledipasvir	
	$\downarrow C_{\text{max}} 0,66 (0,59; 0,75)$	
	↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75)	
	$\downarrow C_{\min} 0,66 (0,57;0,76)$	
	Safashuvin	
	Sofosbuvir	
	$\leftrightarrow C_{\text{max}} \ 1,03 \ (0,87; \ 1,23)$ $\leftrightarrow AUC \ 0,94 \ (0,81; \ 1,10)$	
	(0,01, 1,10)	
	GS-331007	
	$\leftrightarrow C_{\text{max}} 0.86 (0.76; 0.96)$	
	$\leftrightarrow$ AUC 0,90 (0,83; 0,97)	
	$\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags)°/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)°, d	Emtricitabine $\leftrightarrow C_{max} 1,02 (0,98; 1,06)$ $\leftrightarrow AUC 1,05 (1,02; 1,08)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)$ Rilpivirine $\leftrightarrow C_{max} 0,97 (0,88; 1,07)$ $\leftrightarrow AUC 1,02 (0,94; 1,11)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)$ Tenofovir $\leftrightarrow C_{max} 1,32 (1,25; 1,39)$ $\uparrow AUC 1,40 (1,31; 1,50)$ $\uparrow C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)$ Ledipasvir $\leftrightarrow C_{max} 1,01 (0,95; 1,07)$ $\leftrightarrow AUC 1,08 (1,02; 1,15)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)$ Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max} 1,05 (0,93; 1,20)$ $\leftrightarrow AUC 1,10 (1,01; 1,21)$ GS-331007 $\leftrightarrow C_{max} 1,06 (1,01; 1,11)$	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovirdisoproxilfumaraat vereist.
	↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)	
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> , <sup>d</sup>		Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of abacavir/ lamivudine vereist.

Geneesmiddel naar	Effecten op concentraties	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met
therapeutische gebieden	geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheids- interval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Harvoni
ANTIVIRALE MIDDELEN	TEGEN HIV: HIV-PROTEA	SEREMMERS
Atazanavir met ritonavir als booster (300 mg/ 100 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c, d</sup>	$ \begin{array}{l} \text{Atazanavir} \\ \leftrightarrow C_{\text{max}} \ 1,07 \ (1,00; \ 1,15) \\ \leftrightarrow \text{AUC} \ 1,33 \ (1,25; \ 1,42) \\ \uparrow C_{\text{min}} \ 1,75 \ (1,58; \ 1,93) \\ \\ \text{Ledipasvir} \\ \uparrow C_{\text{max}} \ 1,98 \ (1,78; \ 2,20) \\ \uparrow \ \text{AUC} \ 2,13 \ (1,89; \ 2,40) \\ \uparrow C_{\text{min}} \ 2,36 \ (2,08; \ 2,67) \\ \end{array} $	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of atazanavir (met ritonavir als booster) vereist.  Voor de combinatie van tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, zie hieronder.
Atazanavir met ritonavir als booster (300 mg/ 100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (200 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> , d  Gelijktijdige toediening <sup>f</sup>	Atazanavir $\leftarrow C_{max} 1,07 (0,99; 1,14)$ $\leftarrow AUC 1,27 (1,18; 1,37)$ $\uparrow C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)$ Ritonavir $\leftarrow C_{max} 0,86 (0,79; 0,93)$ $\leftarrow AUC 0,97 (0,89; 1,05)$ $\uparrow C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)$ Emtricitabine $\leftarrow C_{max} 0,98 (0,94; 1,02)$ $\leftarrow AUC 1,00 (0,97; 1,04)$ $\leftarrow C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)$ Tenofovir $\uparrow C_{max} 1,47 (1,37; 1,58)$ $\leftarrow AUC 1,35 (1,29; 1,42)$ $\uparrow C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)$ Ledipasvir $\uparrow C_{max} 1,68 (1,54; 1,84)$ $\uparrow AUC 1,96 (1,74; 2,21)$ $\uparrow C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)$ Sofosbuvir $\leftarrow C_{max} 1,01 (0,88; 1,15)$ $\leftarrow AUC 1,11 (1,02; 1,21)$ GS-331007 $\leftarrow C_{max} 1,17 (1,12; 1,23)$	Bij toediening met tenofovirdisoproxilfumaraat in combinatie met atazanavir/ritonavir leidde Harvoni tot een stijging van de concentratie van tenofovir.  De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.  De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).  De concentraties van atazanavir zijn ook verhoogd, met een risico op een stijging van het bilirubinegehalte/icterus. Dat risico is nog hoger indien ribavirine wordt gebruikt als onderdeel van de behandeling van HCV.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Darunavir met ritonavir als booster (800 mg/ 100 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Darunavir $\leftrightarrow C_{max} 1,02 (0,88; 1,19)$ $\leftrightarrow AUC 0,96 (0,84; 1,11)$ $\leftrightarrow C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)$ Ledipasvir $\uparrow C_{max} 1,45 (1,34; 1,56)$ $\uparrow AUC 1,39 (1,28; 1,49)$	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of darunavir (met ritonavir als booster) vereist.  Voor de combinatie van tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, zie hieronder.
Darunavir met ritonavir als booster (800 mg/ 100 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)		
	GS-331007 $\leftrightarrow C_{max} 0,97 (0,90; 1,05)$ $\leftrightarrow AUC 1,24 (1,18; 1,30)$	
Darunavir met ritonavir als booster (800 mg/ 100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (200 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c, d</sup>	Darunavir $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) $\leftrightarrow$ AUC 1,04 (0,99; 1,08) $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) $\leftrightarrow$ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C <sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)	Bij toediening met darunavir/ritonavir in combinatie met tenofovirdisoproxilfumaraat leidde Harvoni tot een stijging van de concentratie van tenofovir.  De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.
Gelijktijdige toediening <sup>f</sup>	Emtricitabine $\leftrightarrow C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) \leftrightarrow AUC 1,04 (1,00; 1,08) \leftrightarrow C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)$	De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).
	Tenofovir  ↑ C <sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74)  ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59)  ↑ C <sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)	
	Ledipasvir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,11 (0,99; 1,24) $\leftrightarrow$ AUC 1,12 (1,00; 1,25) $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)	
	Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)	
	$\begin{array}{l} \text{GS-331007} \\ \leftrightarrow C_{\text{max}} \ 1,10 \ (1,04; \ 1,16) \\ \leftrightarrow \text{AUC} \ 1,20 \ (1,16; \ 1,24) \\ \leftrightarrow C_{\text{min}} \ 1,26 \ (1,20; \ 1,32) \end{array}$	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Lopinavir met ritonavir als booster + emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↑ Lopinavir  ↑ Ritonavir	Bij toediening met lopinavir/ritonavir in combinatie met tenofovirdisoproxilfumaraat leidt Harvoni naar verwachting tot een stijging van de concentratie van tenofovir.
	<ul> <li>← Emtricitabine</li> <li>↑ Tenofovir</li> <li>↑ Ledipasvir</li> <li>← Sofosbuvir</li> <li>← GS-331007</li> </ul>	De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.  De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).
Tipranavir met ritonavir als booster	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inductie van P-gp)	Gelijktijdige toediening van Harvoni met tipranavir (met ritonavir als booster) leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van ledipasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ANTIVIRALE MIDDELEN		l REMMERS
Raltegravir (400 mg tweemaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Raltegravir $\downarrow C_{max} 0.82 (0.66; 1.02)$ $\leftrightarrow AUC 0.85 (0.70; 1.02)$ $\uparrow C_{min} 1.15 (0.90; 1.46)$ Ledipasvir	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of raltegravir vereist.
Raltegravir (400 mg tweemaal daags)/		
sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c</sup>	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  → Emtricitabine  ↑ Tenofovir  Waargenomen: 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)  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)  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)  Sofosbuvir  ↑ C <sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56)  ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)  GS-331007	Bij toediening met elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovirdisoproxilfumaraat leidt Harvoni naar verwachting tot een stijging van de concentratie van tenofovir.  De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.  De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).
	↑ 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)	
Dolutegravir	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  → Dolutegravir  → Ledipasvir  → Sofosbuvir  → GS-331007	Er is geen dosisaanpassing vereist.
KRUIDENSUPPLEMENTE		
St. Janskruid	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inductie van P-gp)	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met St. Janskruid (zie rubriek 4.3).
HMG-CoA-REDUCTASERE		
Rosuvastatineg	↑ Rosuvastatine  (Remming van geneesmiddeltransporteiwi tten OATP en BCRP)	Gelijktijdige toediening van Harvoni met rosuvastatine kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van rosuvastatine (meervoudige stijging van de AUC), wat wordt geassocieerd met een verhoogd risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse. Gelijktijdige toediening van Harvoni met rosuvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Pravastatine <sup>g</sup>	↑ Pravastatine	Gelijktijdige toediening van Harvoni met pravastatine kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van pravastatine, wat wordt geassocieerd met een verhoogd risico op myopathie. Klinische en biochemische controle wordt aanbevolen bij deze patiënten en een dosisaanpassing kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).
Andere statines	Verwachting: ↑ Statines	Interacties kunnen niet worden uitgesloten met andere HMG-CoA-reductaseremmers. Bij gelijktijdige toediening met Harvoni, moet een lagere dosis statines worden overwogen en moet zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van statines (zie rubriek 4.4).
NARCOTISCHE ANALGE		
Methadon	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:  ↔ Ledipasvir	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of methadon vereist.
Methadon	R-methadon	
(Onderhoudstherapie met	$\leftrightarrow C_{\text{max}} 0.99 (0.85; 1.16)$	
methadon [30 tot 130 mg/dag])/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	$\leftrightarrow$ AUC 1,01 (0,85; 1,21) $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)	
	$ \begin{array}{l} \text{S-methadon} \\ \leftrightarrow C_{max} \ 0.95 \ (0.79; \ 1.13) \\ \leftrightarrow AUC \ 0.95 \ (0.77; \ 1.17) \\ \leftrightarrow C_{min} \ 0.95 \ (0.74; \ 1.22) \end{array} $	
	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)	
IMMUNOSUPPRESSIVA Ciclosporine <sup>g</sup>	Interactie niet onderzocht.	Er is goon designennessing von Hamoni of
Ciciosporine	Verwachting:	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of ciclosporine vereist bij de start van gelijktijdige
	↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporine	toediening. Daarna kan nauwlettend toezicht en een mogelijke dosisaanpassing van ciclosporine
Ciclosporine	Ciclosporine	nodig zijn.
(enkelvoudige dosis van	$\leftrightarrow C_{\text{max}} 1,06 (0,94; 1,18)$	
600 mg)/ sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>h</sup>	↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir	
Too mg)	↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)	
	GS-331007 ↓ $C_{max}$ 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Harvoni
Tacrolimus	Interactie niet onderzocht.  Verwachting:	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of tacrolimus vereist bij de start van gelijktijdige toediening. Daarna kan nauwlettend toezicht en
Tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/ sofosbuvir (enkelvoudige dosis van	Tacrolimus $\downarrow C_{max} 0,73 (0,59; 0,90)$ $\uparrow AUC 1,09 (0,84; 1,40)$ tocdrelling. Daama kan nauwiettend toezient of mogelijke dosisaanpassing van tacrolimus noo zijn.	
400 mg) <sup>h</sup>	Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)	
	GS-331007 $\leftrightarrow C_{\text{max}} \ 0.97 \ (0.83; \ 1.14)$ $\leftrightarrow AUC \ 1.00 \ (0.87; \ 1.13)$	
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat/ ethinyloestradiol (norgestimaat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyloestradiol 0,025 mg)/	Norelgestromine $\leftrightarrow C_{max} 1,02 (0,89; 1,16)$ $\leftrightarrow AUC 1,03 (0,90; 1,18)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,09 (0,91; 1,31)$	Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiva vereist.
ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Norgestrel $\leftrightarrow C_{max} 1,03 (0,87; 1,23)$ $\leftrightarrow AUC 0,99 (0,82; 1,20)$ $\leftrightarrow C_{min} 1,00 (0,81; 1,23)$	
	Ethinyloestradiol  ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66)  ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39)	
Norgestimaat/ ethinyloestradiol (norgestimaat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/	$\begin{array}{l} \longleftrightarrow C_{\min} \ 0.98 \ (0.79; \ 1.22) \\ \hline \text{Norelgestromine} \\ \longleftrightarrow C_{\max} \ 1.07 \ (0.94; \ 1.22) \\ \longleftrightarrow \text{AUC} \ 1.06 \ (0.92; \ 1.21) \\ \longleftrightarrow C_{\min} \ 1.07 \ (0.89; \ 1.28) \\ \hline \end{array}$	
ethinyloestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Norgestrel $\leftrightarrow C_{max}$ 1,18 (0,99; 1,41) $\uparrow$ AUC 1,19 (0,98; 1,45) $\uparrow$ $C_{min}$ 1,23 (1,00; 1,51)	
a Gemiddelde verhouding (90%	Ethinyloestradiol $\leftrightarrow C_{max} 1,15 (0,97; 1,36)$ $\leftrightarrow AUC 1,09 (0,94; 1,26)$ $\leftrightarrow C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)$	ameters van de geneesmiddelen wanneer gelijktijdig

- a Gemiddelde verhouding (90% BI) van de farmacokinetische parameters van de geneesmiddelen wanneer gelijktijdig toegediend met één onderzoeksgeneesmiddel alleen of beide in combinatie. Geen effect = 1,00.
- b Alle onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.
- c Toegediend in de vorm van Harvoni.
- d Bereik waarbinnen geen farmacokinetische interacties optreden: 70-143%.
- e Dit zijn geneesmiddelen binnen de klasse, waarbij soortgelijke interacties konden worden voorspeld.
- f Alternerende toediening (met een tussenperiode van 12 uur) van atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat en Harvoni leverde soortgelijke resultaten op.
- g Dit onderzoek werd uitgevoerd in aanwezigheid van twee andere direct werkende antivirale middelen.
- h Bio-equivalentie-/equivalentiegrenzen 80-125%.

# 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bij gebruik van Harvoni in combinatie met ribavirine moet uiterste voorzichtigheid worden betracht om een zwangerschap te vermijden bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten. Significante teratogene en/of embryocide effecten zijn aangetoond bij alle diersoorten die aan ribavirine werden blootgesteld. Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten een effectieve vorm van anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende een periode na beëindiging van de behandeling, zoals wordt aanbevolen in de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijkomende informatie.

## Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van ledipasvir, sofosbuvir of Harvoni bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Er zijn met ledipasvir of sofosbuvir bij ratten en konijnen geen significante effecten waargenomen op de foetale ontwikkeling. Het was echter niet mogelijk om de bij ratten bereikte blootstellingsmarges voor sofosbuvir in verhouding tot de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis precies te schatten (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Harvoni te vermijden tijdens de zwangerschap.

# **Borstvoeding**

Het is niet bekend of ledipasvir of sofosbuvir en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat ledipasvir en metabolieten van sofosbuvir in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag Harvoni niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Harvoni op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van ledipasvir of sofosbuvir op de vruchtbaarheid.

Indien ribavirine gelijktijdig met Harvoni wordt toegediend, zijn de contra-indicaties met betrekking tot het gebruik van ribavirine tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven van toepassing (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken voor ribavirine).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Harvoni (alleen toegediend of in combinatie met ribavirine) heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet echter worden verteld dat vermoeidheid vaker voorkwam bij patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir in vergelijking met placebo.

# 4.8 Bijwerkingen

## Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij volwassenen

De beoordeling van de veiligheid van Harvoni was vooral gebaseerd op gepoolde klinische fase 3-onderzoeken zonder een controle met 1.952 patiënten die Harvoni kregen gedurende 8, 12 of 24 weken met inbegrip van 872 patiënten die Harvoni kregen in combinatie met ribavirine.

Het percentage patiënten dat definitief met de behandeling stopte als gevolg van bijwerkingen bedroeg 0%, < 1% en 1% voor patiënten die ledipasvir/sofosbuvir kregen gedurende respectievelijk 8, 12 en 24 weken; en < 1%, 0% en 2% voor patiënten die een combinatietherapie met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine kregen gedurende respectievelijk 8, 12 en 24 weken.

In klinische onderzoeken kwamen vermoeidheid en hoofdpijn vaker voor bij patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir in vergelijking met placebo. Wanneer ledipasvir/sofosbuvir werd onderzocht met ribavirine, waren de meest frequente geneesmiddelbijwerkingen van de combinatietherapie met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine consistent met het bekende veiligheidsprofiel van ribavirine, zonder een toename van de frequentie of ernst van de verwachte geneesmiddelbijwerkingen.

# Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende geneesmiddelbijwerkingen zijn vastgesteld met Harvoni (tabel 7). De bijwerkingen worden hierna genoemd per lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ , < 1/10), soms ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), zelden ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) of zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 7: Bijwerkingen die zijn vastgesteld met Harvoni

Frequentie	Bijwerking		
Zenuwstelselaandoeningen:			
Zeer vaak	hoofdpijn		
Huid- en onderhuidaandoeningen:			
Vaak	huiduitslag		
Niet bekend	angio-oedeem		
Algemene aandoeningen:			
Zeer vaak	vermoeidheid		

Volwassenen met gedecompenseerde cirrose en/of patiënten vóór of na een levertransplantatie

Het veiligheidsprofiel van ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine gedurende 12 of 24 weken bij volwassenen met gedecompenseerde leveraandoening en/of patiënten na een levertransplantatie werd geëvalueerd in twee open-label onderzoeken (SOLAR-1 en SOLAR-2). Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld bij patiënten met gedecompenseerde cirrose en/of patiënten na een levertransplantatie en die ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine kregen. Hoewel bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen, vaker voorkwamen in dit onderzoek in vergelijking met onderzoeken die gedecompenseerde patiënten en/of patiënten na een levertransplantatie uitsloten, waren de waargenomen bijwerkingen de bijwerkingen die verwacht werden als klinisch gevolg van een gevorderde leveraandoening en/of -transplantatie of de bijwerkingen waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van ribavirine (zie rubriek 5.1 voor details van dit onderzoek).

Tijdens de behandeling traden dalingen van hemoglobinewaarden tot < 10 g/dl en < 8,5 g/dl op bij respectievelijk 39% en 13% van de patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine. Ribavirine werd gestaakt bij 15% van de patiënten.

Bij 7% van degenen die een levertransplantatie hadden ondergaan, werden de immunosuppressiva aangepast.

## Patiënten met een nierfunctiestoornis

Ledipasvir/sofosbuvir werd gedurende 12 weken toegediend aan 18 patiënten met CHC-genotype 1 en een ernstige nierfunctiestoornis in een open-label onderzoek (onderzoek 0154). In deze beperkte verzameling klinische veiligheidsgegevens was het aantal bijwerkingen niet duidelijk verhoogd ten opzichte van wat te verwachten is bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

De veiligheid van Harvoni is beoordeeld gedurende 12 weken in een niet-gecontroleerd onderzoek bij 95 patiënten met ESRD die dialyse vereist (onderzoek 4063). In deze situatie is de blootstelling aan de sofosbuvir-metaboliet GS-331007 20 maal zo hoog en worden de concentraties waarvoor bijwerkingen zijn waargenomen in preklinische onderzoeken overschreden. In deze beperkte verzameling klinische veiligheidsgegevens was het aantal bijwerkingen en sterfgevallen niet duidelijk verhoogd ten opzichte van wat te verwachten is bij ESRD-patiënten.

# Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Harvoni bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder zijn gebaseerd op gegevens uit een fase 2, open-label klinisch onderzoek (onderzoek 1116) waarin 226 patiënten waren opgenomen die gedurende 12 of 24 weken werden behandeld met ledipasvir/sofosbuvir of gedurende 24 weken met ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirine. De bijwerkingen die werden waargenomen, kwamen overeen met degene die werden waargenomen in klinische onderzoeken met ledipasvir/sofosbuvir bij volwassenen (zie tabel 7).

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hartritmestoornissen

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van Harvoni met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### Huidaandoeningen

Frequentie niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## 4.9 Overdosering

De hoogste gedocumenteerde doses van ledipasvir en sofosbuvir waren respectievelijk 120 mg tweemaal daags gedurende 10 dagen en een enkelvoudige dosis van 1.200 mg. In deze onderzoeken met gezonde vrijwilligers werden er geen bijwerkingen waargenomen bij deze dosisniveaus; de bijwerkingen waren in frequentie en ernst vergelijkbaar met de bijwerkingen gemeld in de placebogroepen. De effecten van hogere doses zijn niet bekend.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met Harvoni. Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gevolgd voor verschijnselen van toxiciteit. Behandeling van overdosering met Harvoni bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische status van de patiënt. Het is onwaarschijnlijk dat hemodialyse in significante mate ledipasvir verwijdert, aangezien ledipasvir in hoge mate gebonden is aan plasmaeiwitten. Hemodialyse kan op doeltreffende wijze de belangrijkste circulerende metaboliet van sofosbuvir, GS-331007, verwijderen met een extractieverhouding van 53%.

#### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AP51

# Werkingsmechanisme

Ledipasvir is een HCV-remmer die zich richt op het HCV-NS5A-eiwit, dat van essentieel belang is voor zowel RNA-replicatie als de vorming van HCV-virions. Biochemische bevestiging van NS5A-remming door ledipasvir is op dit moment niet mogelijk, aangezien NS5A geen enzymatische functie heeft. *In-vitro*-onderzoeken naar resistentieselectie en kruisresistentie duiden erop dat het werkingsmechanisme van ledipasvir bestaat uit het zich richten op NS5A.

Sofosbuvir is een pan-genotypische remmer van het RNA-afhankelijke RNA-polymerase van HCV NS5B, dat van essentieel belang is voor virale replicatie. Sofosbuvir is een nucleotide prodrug die na intracellulaire metabolisatie het farmacologisch actieve uridineanalogon-trifosfaat (GS-461203) vormt dat door het NS5B-polymerase ingebouwd wordt in HCV RNA en tot ketenterminatie leidt. GS-461203 (de actieve metaboliet van sofosbuvir) remt noch humane DNA- en RNA-polymerasen noch mitochondriaal RNA-polymerase.

## Antivirale werking

De EC<sub>50</sub>-waarden van ledipasvir en sofosbuvir tegen replicons met volledige lengte of chimerische replicons die voor NS5A- en NS5B-sequenties uit klinische isolaten codeerden, worden in tabel 8 weergegeven. De aanwezigheid van 40% humaan serum had geen effect op de anti-HCV-activiteit van sofosbuvir, maar verlaagde de anti-HCV-activiteit van ledipasvir tegen HCV-replicons van genotype 1a met een factor 12.

T 1 10 XX 1:		• • •	1
I obol X. Warking von	ladinaevir an eat	achiivir tagan	chimariccha ranlicane
Tabel 8: Werking van	ICUIDASVII CII SUI	OSDIEVII ICECII	CHILLET ISCHE LEDHCOHS

Genotype van	n Werking van ledipasvir (EC50, nM)		Werking van sofosbuvir (EC50, nM)	
replicons	Stabiele replicons	Transiënte NS5A-replicons Mediaan (spreiding) <sup>a</sup>	Stabiele replicons	Transiënte NS5B-replicons Mediaan (spreiding) <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 Transiënte replicons die NS5A of NS5B dragen, uit isolaten van patiënten.

#### Resistentie

#### In celkweken

In celkweken zijn HCV-replicons met verminderde gevoeligheid voor ledipasvir geselecteerd voor genotype 1a en 1b. Verminderde gevoeligheid voor ledipasvir ging bij zowel genotype 1a als 1b gepaard met de primaire NS5A-substitutie Y93H. Bovendien ontwikkelde zich een Q30E-substitutie in replicons van genotype 1a. Plaatsgerichte mutagenese van NS5A-RAV's toonde aan dat substituties die leiden tot een wijziging met een factor > 100 en  $\le 1.000$  van de gevoeligheid voor ledipasvir,

b De chimerische replicons die NS5A-genen van genotype 2b, 5a, 6a en 6e dragen, werden gebruikt voor het testen van ledipasvir, terwijl de chimerische replicons die NS5B-genen van genotype 2b, 5a of 6a dragen, werden gebruikt voor het testen van sofosbuvir.

Q30H/R, L31I/M/V, P32L en Y93T zijn bij genotype 1a, en P58D en Y93S bij genotype 1b; substituties die leiden tot een wijziging met een factor > 1.000 zijn M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S bij genotype 1a, en A92K en Y93H bij genotype 1b.

In celkweken zijn HCV-replicons met verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir geselecteerd voor diverse genotypes, waaronder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a en 6a. Verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir ging bij alle onderzochte replicongenotypes gepaard met de primaire NS5B-substitutie S282T. Plaatsgerichte mutagenese van de S282T-substitutie in replicons van 8 genotypes leidde tot een 2- tot 18-voudig verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir en tot een daling van de virale replicatiecapaciteit met 89% tot 99% vergeleken met het overeenkomstige wildtype.

In klinisch onderzoek – volwassenen genotype 1

In een gepoolde analyse van patiënten die ledipasvir/sofosbuvir in fase 3-onderzoeken (ION-3, ION-1 en ION-2) kregen, kwamen 37 patiënten (29 met genotype 1a en 8 met genotype 1b) in aanmerking voor analyse van de resistentie als gevolg van virologisch falen of vroegtijdig stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel en een HCV-RNA-concentratie > 1.000 IE/ml. Voor respectievelijk 37/37 en 36/37 patiënten waren NS5A en NS5B *deep-sequencing*-gegevens (afkappunt voor assay van 1%) na aanvang beschikbaar.

Met resistentie geassocieerde varianten (RAV's) van NS5A zijn waargenomen in na aanvang verkregen isolaten van 29/37 patiënten (22/29 met genotype 1a en 7/8 met genotype 1b) die geen aanhoudende virologische respons (sustained virologic response, SVR) bereikten. Van de 29 patiënten met genotype 1a die in aanmerking kwamen voor een resistentietest, hadden 22/29 patiënten (76%) een of meer NS5A-RAV's op positie K24, M28, Q30, L31, S38 en Y93 bij falen, terwijl bij de overige 7/29 patiënten geen NS5A-RAV's werden gedetecteerd bij falen. De meest voorkomende varianten waren Q30R, Y93H en L31M. Van de 8 patiënten met genotype 1b die in aanmerking kwamen voor een resistentietest, hadden 7/8 patiënten (88%) een of meer NS5A-RAV's op positie L31 en Y93 bij falen, terwijl 1/8 patiënten geen NS5A-RAV's had bij falen. De meest voorkomende variant was Y93H. Van de 8 patiënten die geen NS5A-RAV's hadden bij falen, kregen 7 patiënten een behandeling van 8 weken (n = 3 met ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine) en 1 patiënt kreeg ledipasvir/sofosbuvir gedurende 12 weken. In fenotypische analyses vertoonden na aanvang verkregen isolaten van patiënten die NS5A-RAV's hadden bij falen 20- tot ten minste een 243-voudig (de hoogste geteste dosis) verminderde gevoeligheid voor ledipasvir. Plaatsgerichte mutagenese van de Y93H-substitutie in zowel genotype 1a als 1b alsook de Q30R- en L31M-substitutie in genotype 1a leidde tot een aanzienlijk verminderde gevoeligheid voor ledipasvir (de EC<sub>50</sub> wijzigde met een factor variërend van 544 tot 1 677).

Bij patiënten met gecompenseerde leveraandoening na transplantatie of patiënten met gedecompenseerde leveraandoening vóór of na transplantatie (onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2) was recidief geassocieerd met het vinden van één of meer van de volgende NS5A RAV's: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D en Y93H/C bij 12/14 patiënten met genotype 1a, en L31M, Y93H/N bij 6/6 patiënten met genotype 1b.

Een NS5B-subsitutie E237G werd gevonden bij 3 patiënten (1 met genotype 1b en 2 met genotype 1a) in de fase 3-onderzoeken (ION-3, ION-1 en ION-2) en bij 3 patiënten met een genotype 1a-infectie in de onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2 ten tijde van recidief. De E237G-substitutie liet een 1,3-voudig verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir zien in de replicontest van genotype 1a. De klinische significantie van deze substitutie is op dit moment onbekend.

De met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T in NS5B werd niet gevonden in isolaten van virologisch falen van de fase 3-onderzoeken. De NS5B-S282T-substitutie in combinatie met NS5A-substituties L31M, Y93H en Q30L werd echter gevonden bij één patiënt bij falen na behandeling gedurende 8 weken met ledipasvir/sofosbuvir van een fase 2-onderzoek (LONESTAR). Deze patiënt werd daarna opnieuw behandeld met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine gedurende 24 weken en bereikte SVR na herbehandeling.

In het onderzoek SIRIUS (zie "Klinische werkzaamheid en veiligheid", hieronder) hadden 5 patiënten met infectie met genotype 1 een recidief na behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine. NS5A-RAV's werden waargenomen op het moment van recidief bij 5/5 patiënten (voor genotype 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] en Q30R [n = 1]; voor genotype 1b: Y93H [n = 3]).

In klinisch onderzoek – volwassenen genotype 2, 3, 4, 5 en 6

NS5A-RAV's: In het klinische onderzoek trad bij geen van de patiënten met infectie met genotype 2 een recidief op; daarom zijn er geen gegevens over NS5A-RAV's op het moment van falen.

Bij patiënten met infectie met genotype 3 en virologisch falen werd op het moment van falen doorgaans geen ontwikkeling van NS5A-RAV's (inclusief verrijking van bij aanvang aanwezige RAV's) vastgesteld (n = 17).

Er zijn slechts kleine aantallen patiënten met een infectie met genotype 4, 5 en 6 geëvalueerd (in totaal 5 patiënten met falen). Bij 1 patiënt trad de NS5A-substitutie Y93C in het HCV (genotype 4) op, terwijl bij alle patiënten op het moment van falen de bij aanvang aanwezige NS5A-RAV's werden waargenomen. In het onderzoek SOLAR-2 trad bij één patiënt met genotype 4d ten tijde van recidief NS5B-substitutie E237G op. De klinische significantie van deze substitutie is op dit moment onbekend.

NS5B-RAV's: De NS5B-substitutie S282T trad in het HCV op van 1/17 patiënten met infectie met genotype 3 en falen alsmede in het HCV van 1/3, 1/1 en 1/1 patiënten met infectie met respectievelijk genotype 4, 5 en 6 en falen.

# Effect van met resistentie geassocieerde HCV-varianten bij aanvang op het resultaat van de behandeling

#### Volwassenen genotype 1

Analyses zijn uitgevoerd ter verkenning van het verband tussen vooraf bestaande NS5A-RAV's bij aanvang en het resultaat van de behandeling. In de gepoolde analyse van de fase 3-onderzoeken werden bij 16% van de patiënten bij aanvang NS5A-RAV's vastgesteld door middel van populatie-sequencing of deep-sequencing, ongeacht het subtype. NS5A-RAV's bij aanvang waren overmatig aanwezig bij patiënten die een recidief doormaakten in de fase 3-onderzoeken (zie "Klinische werkzaamheid en veiligheid").

Na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir (zonder ribavirine) bij eerder behandelde patiënten (groep 1 van het onderzoek ION-2) bereikten 4/4 patiënten met bij aanvang NS5A-RAV's die leidden tot een wijziging van de gevoeligheid voor ledipasvir met een factor  $\leq$  100, SVR. Voor dezelfde behandelingsgroep trad bij patiënten met bij aanvang NS5A-RAV's die leidden tot een wijziging met een factor  $\geq$  100, recidief op bij 4/13 (31%), ten opzichte van 3/95 (3%) bij diegenen die bij aanvang geen RAV's hadden of RAV's hadden die leidden tot een wijziging met een factor  $\leq$  100.

Na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine bij eerder behandelde patiënten met gecompenseerde cirrose (SIRIUS, n = 77) bereikten 8/8 patiënten met bij aanvang NS5A-RAV's die tot een > 100-voudig verminderde gevoeligheid voor ledipasvir leidden, SVR12.

Bij patiënten met gecompenseerde leveraandoening na transplantatie (onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2) trad geen recidief op bij patiënten met bij aanvang NS5A RAV's (n = 23) na een behandeling van 12 weken met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine. Bij patiënten met gedecompenseerde leveraandoening (vóór en na transplantatie) trad bij 4/16 (25%) patiënten met NS5A RAV's die leidden tot een > 100-voudige resistentie recidief op na 12 weken behandeling met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine vergeleken met 7/120 (6%) bij diegenen die bij aanvang geen NS5A RAV's of RAV's hadden die leidden tot een wijziging met een factor ≤ 100.

De groep van NS5A-RAV's die leidde tot een > 100-voudige verschuiving en die werd waargenomen bij patiënten bestond uit de volgende substituties in genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I,

H58D, Y93H/N/C) of in genotype 1b (Y93H). Het percentage van dergelijke NS5A-RAV's bij aanvang dat is waargenomen met *deep-sequencing* varieerde van zeer laag (*afkappunt* voor assay = 1%) tot hoog (het grootste deel van de plasmapopulatie).

Bij geen enkele patiënt in de fase 3-onderzoeken werd de met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T in de NS5B-sequentie bij aanvang door middel van populatie-sequencing of deep-sequencing gevonden. SVR werd bereikt bij alle 24 patiënten (n = 20 met L159F+C316N; n = 1 met L159F; en n = 3 met N142T) die bij aanvang varianten hadden die geassocieerd waren met resistentie tegen NS5B-nucleosideremmers.

## Volwassenen genotype 2, 3, 4, 5 en 6

Vanwege de beperkte omvang van de onderzoeken is de invloed van bij aanvang aanwezige NS5A-RAV's op het resultaat van de behandeling bij patiënten met CHC-genotype 2, 3, 4, 5 of 6 niet volledig geëvalueerd. Er zijn geen belangrijke verschillen in de resultaten waargenomen afhankelijk van de aan- of afwezigheid van NS5A-RAV's bij aanvang.

## Pediatrische patiënten

De aanwezigheid van NS5A en/of NS5B-RAV's vóór behandeling had geen invloed op het resultaat van de behandeling, want alle proefpersonen met RAV's vóór behandeling bereikten SVR12 en SVR24. Eén met HCV-genotype 1a geïnfecteerde proefpersoon van 8 jaar oud die geen SVR12 bereikte, had bij aanvang geen NS5A- of NS5B-nucleosideremmer-RAV's en had opkomende NS5A-RAV Y93H op het moment van recidief.

## Kruisresistentie

Ledipasvir was volledig werkzaam tegen de met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T in NS5B, terwijl alle met resistentie tegen ledipasvir geassocieerde substituties in NS5A volledig gevoelig waren voor sofosbuvir. Zowel sofosbuvir als ledipasvir was volledig werkzaam tegen substituties geassocieerd met resistentie tegen andere klassen van direct werkende antivirale middelen met een ander werkingsmechanisme, zoals NS5B-niet-nucleosideremmers en NS3-proteaseremmers. NS5A-substituties die leiden tot resistentie tegen ledipasvir kunnen de antivirale werking van andere NS5A-remmers verminderen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] werd geëvalueerd in drie open-label fase 3-onderzoeken met gegevens die beschikbaar zijn van in totaal 1.950 patiënten met CHC-genotype 1. De drie fase 3-onderzoeken omvatten één onderzoek uitgevoerd bij niet-cirrotische, nog niet eerder behandelde patiënten (ION-3); één onderzoek bij cirrotische en niet-cirrotische, nog niet eerder behandelde patiënten (ION-1); en één onderzoek bij cirrotische en niet-cirrotische patiënten bij wie een eerdere therapie met een interferongebaseerd regime faalde, waaronder regimes met een HCV-proteaseremmer (ION-2). Patiënten in deze onderzoeken hadden een gecompenseerde leveraandoening. Alle drie fase 3-onderzoeken evalueerden de werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine.

Voor elk onderzoek werd de behandelingsduur vastgelegd. De waarden van het serum-HCV-RNA werden tijdens de klinische onderzoeken gemeten aan de hand van de COBAS TaqMan HCV-assay (versie 2.0), voor gebruik met het High Pure System. De assay had een *lower limit of quantification* (LLOQ) van 25 IE/ml. SVR was het primaire eindpunt voor bepaling van het HCV-genezingspercentage, dat werd gedefinieerd als HCV RNA minder dan LLOQ 12 weken na beëindiging van de behandeling.

Nog niet eerder behandelde volwassenen zonder cirrose – ION-3 (onderzoek 0108) – genotype 1 ION-3 evalueerde een 8 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine en een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir bij nog niet eerder behandelde, niet-cirrotische patiënten met CHC-genotype 1. Patiënten werden gerandomiseerd in een

verhouding van 1:1:1 naar een van de drie behandelingsgroepen en gestratificeerd naar HCV-genotype (1a *versus* 1b).

Tabel 9: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-3

Karakterisering van patiënt	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	TOTAAL
	8 weken	8 weken	12 weken	
	(n = 215)	(n = 216)	(n = 216)	(n = 647)
Leeftijd (jaar): mediaan (spreiding)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Mannelijk geslacht	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Ras: Zwart/ Afrikaans-Amerikaans	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Blank	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)
Metavir-score bepaald met FibroTest	<sub>t</sub> b			
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 niet worden geïnterpreteerd	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Bij één patiënt in de behandelingsgroep van LDV/SOF gedurende 8 weken was het subtype genotype 1 niet bevestigd.

Tabel 10: Responspercentages in het onderzoek ION-3

	LDV/SOF 8 weken (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 weken (n = 216)	LDV/SOF 12 weken (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
Resultaat voor patiënten zonder SVR			
Virologisch falen tijdens	0/215	0/216	0/216
behandeling			
Recidief <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Overige <sup>b</sup>	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
Genotype			
Genotype 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotype 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

De 8 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir zonder ribavirine was niet-inferieur ten opzichte van de 8 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir en ribavirine (behandelingsverschil 0,9%; 95% betrouwbaarheidsinterval: -3,9% tot 5,7%) en de 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir (behandelingsverschil -2,3%; 97,5% betrouwbaarheidsinterval: -7,2% tot 3,6%). Bij de patiënten met HCV RNA bij aanvang < 6 miljoen IE/ml bedroeg de SVR 97% (119/123) met een 8 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir en 96% (126/131) met een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir.

b Niet-ontbrekende FibroTest-resultaten krijgen als volgt een Metavir-score toegewezen: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

b Overige omvat patiënten die geen SVR bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

Tabel 11: Recidiefpercentages naar aanvangskenmerken in onderzoek ION-3, populatie met virologisch falen\*

	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF
	8 weken	8 weken	12 weken
	(n = 213)	(n = 210)	(n = 211)
Geslacht			
Man	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Vrouw	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
IL28-genotype			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Non-CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
HCV RNA bij aanvang <sup>a</sup>			
HCV RNA < 6 miljoen IE/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 miljoen IE/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

<sup>\*</sup> Lost to follow-up-patiënten of patiënten die hun toestemming introkken, zijn uitgesloten.

Nog niet eerder behandelde volwassenen met of zonder cirrose – ION-1 (onderzoek 0102) – genotype 1

ION-1 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek dat 12 en 24 weken durende behandelingen met ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine evalueerde bij 865 nog niet eerder behandelde patiënten met CHC-genotype 1, met inbegrip van patiënten met cirrose (1:1:1:1 gerandomiseerd). Randomisatie was gestratificeerd naar de aan- of afwezigheid van cirrose en naar HCV-genotype (1a *versus* 1b).

Tabel 12: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-1

Karakterisering van patiënt	LDV/SOF 12 weken	LDV/SOF+ RBV	LDV/SOF 24 weken	LDV/SOF + RBV	TOTAAL			
	(n = 214)	12 weken	(n = 217)	24 weken	(n = 865)			
		(n = 217)		(n = 217)				
Leeftijd (jaar): mediaan (spreiding)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)			
Mannelijk geslacht	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)			
Ras: Zwart/ Afrikaans-Amerikaans	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)			
Blank	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)			
Metavir-score bepaald met FibroTest <sup>b</sup>								
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 niet worden geïnterpreteerd	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)			

a Het subtype genotype 1 was niet bevestigd bij twee patiënten in de behandelingsgroep van LDV/SOF gedurende 12 weken, bij één patiënt in de behandelingsgroep van LDV/SOF+RBV gedurende 12 weken, bij twee patiënten in de behandelingsgroep van LDV/SOF gedurende 24 weken en bij twee patiënten in de behandelingsgroep van LDV/SOF+RBV gedurende 24 weken.

a HCV-RNA-waarden werden bepaald aan de hand van de TaqMan-assay van Roche; de HCV RNA van een patiënt kan van bezoek tot bezoek variëren.

b Niet-ontbrekende FibroTest-resultaten krijgen als volgt een Metavir-score toegewezen: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabel 13: Responspercentages in het onderzoek ION-1

LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV					
12 weken	12 weken	24 weken	24 weken					
(n = 214)	(n = 217)	(n = 217)	(n = 217)					
99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)					
Resultaat voor patiënten zonder SVR								
0/213a	0/217	< 1% (1/217)	0/216					
< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216					
< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)					
SVR-percentages voor geselecteerde subgroepen								
Genotype								
98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)					
100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)					
$Cirrose^d$								
99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)					
94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)					
	12 weken (n = 214) 99% (210/213) er SVR 0/213a < 1% (1/212) < 1% (2/213) teerde subgroepen  98% (142/145) 100% (67/67)  99% (176/177)	12 weken     12 weken       (n = 214)     (n = 217)       99% (210/213)     97% (211/217)       er SVR     0/213a       0/213a     0/217       < 1% (1/212)	12 weken (n = 214)         12 weken (n = 217)         24 weken (n = 217)           99% (210/213)         97% (211/217)         98% (213/217)           98% (213/217)         98% (213/217)           98% (1/213)         0/217         < 1% (1/217)					

a. Eén patiënt werd uitgesloten van de behandelingsgroep van LDV/SOF gedurende 12 weken en één patiënt werd uitgesloten van de behandelingsgroep van LDV/SOF+RBV gedurende 24 weken, omdat beide patiënten CHC-genotype 4 hadden.

Eerder behandelde volwassenen met of zonder cirrose – ION-2 (onderzoek 0109) – genotype 1 ION-2 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek ter evaluatie van 12 en 24 weken durende behandelingen met ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine (1:1:1:1 gerandomiseerd) bij patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1, met of zonder cirrose, bij wie een eerdere therapie met een interferongebaseerd regime heeft gefaald, waaronder regimes met een HCV-proteaseremmer. Randomisatie was gestratificeerd naar aan- of afwezigheid van cirrose, naar HCV-genotype (1a versus 1b) en naar respons op een eerdere behandeling van HCV (recidief/doorbraak versus geen respons).

Tabel 14: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-2

Karakterisering van patiënt	LDV/SOF 12 weken	LDV/SOF+ RBV	LDV/SOF 24 weken	LDV/SOF+ RBV	TOTAAL		
I	(n = 109)	12 weken	(n = 109)	24 weken	(n = 440)		
		(n = 111)		(n = 111)			
Leeftijd (jaar): mediaan (spreiding)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)		
Mannelijk geslacht	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)		
Ras:	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)		
Zwart/ Afrikaans-A							
merikaans							
Blank	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)		
Genotype 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)		
Eerdere behandeling van HCV							
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>		
HCV-	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>		
proteaseremmer + PEG-							
IFN+RBV							
IL28CC-genotype	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)		

b. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

c. Overige omvat patiënten die geen SVR bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

d. Patiënten van wie de cirrosestatus ontbrak, werden uitgesloten van de analyse van deze subgroep.

Karakterisering van patiënt	LDV/SOF 12 weken (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 weken (n = 111)	LDV/SOF 24 weken (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 weken (n = 111)	TOTAAL (n = 440)
Metavir-score bepaald met l	FibroTest <sup>b</sup>				
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 niet worden geïnterpreteerd	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a Bij één patiënt in de behandelingsgroepen van LDV/SOF gedurende 24 weken en bij één patiënt in de behandelingsgroep van LDV/SOF+RBV gedurende 24 weken faalde eerder de behandeling van een regime op basis van niet-gepegyleerd interferon.

Tabel 15: Responspercentages in het onderzoek ION-2

	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV
	12 weken	12 weken	24 weken	24 weken
	(n = 109)	(n = 111)	(n = 109)	(n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
Resultaat voor patiënten zon	der SVR			
Virologisch falen tijdens	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
behandeling				
Recidief <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Overige <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
SVR-percentages voor gesele	cteerde subgroepen			
Genotype				
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)
Cirrose				
Nee	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86)°	99% (88/89)
$\mathrm{Ja^d}$	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
Eerdere behandeling van HC	CV			
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV-	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)
proteaseremmer + PEG-I				
FN+RBV				

a De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

Tabel 16 geeft recidiefpercentages weer voor de regimes van 12 weken (met of zonder ribavirine) voor geselecteerde subgroepen (zie ook vorige rubriek "Effect van met resistentie geassocieerde HCV-varianten bij aanvang op het resultaat van de behandeling"). Bij niet-cirrotische patiënten trad recidief uitsluitend op in aanwezigheid van NS5A-RAV's bij aanvang en tijdens therapie met ledipasvir/sofosbuvir zonder ribavirine. Bij cirrotische patiënten trad recidief op met beide regimes, en in afwezigheid en aanwezigheid van NS5A-RAV's bij aanvang.

b Niet-ontbrekende FibroTest-resultaten krijgen als volgt een Metavir-score toegewezen: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

b Overige omvat patiënten die geen SVR bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

c Patiënten van wie de cirrosestatus ontbrak, werden uitgesloten van de analyse van deze subgroep.

d Metavir-score = 4 of Ishak-score ≥ 5 aan de hand van leverbiopsie, of FibroTest-score > 0,75 en (APRI) > 2.

Tabel 16: Recidiefpercentages voor geselecteerde subgroepen in onderzoek ION-2

	LDV/SOF 12 weken (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 111)	LDV/SOF 24 weken (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 111)
Aantal responders aan het einde van de behandeling	108	111	109	110
Cirrose				
Nee	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)
Aanwezigheid van met resistentie g	eassocieerde NS:	5A-substituties bij ad	anvang <sup>c</sup>	
Nee	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 Alle 4 niet-cirrotische patiënten met recidief hadden met resistentie geassocieerde NS5A-polymorfismen bij aanvang.
- b Patiënten van wie de cirrosestatus ontbrak, werden uitgesloten van de analyse van deze subgroep.
- Analyse (met *deep-sequencing*) omvatte met resistentie geassocieerde NS5A-polymorfismen die leidden tot > 2,5-voudige verandering in 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 en Y93C/F/H/N/S voor infectie met HCV-genotype 1a, en L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K en Y93C/H/N/S voor infectie met HCV-genotype 1b).
- d 3/3 van deze patiënten hadden cirrose.
- e 0/4 van deze patiënten had cirrose.
- f. Bij één patiënt die aan het einde van de behandeling een virale belasting < LLOQ bereikte, ontbraken gegevens over NS5A bij aanvang; deze patiënt werd uitgesloten van de analyse.

## *Eerder behandelde volwassenen met cirrose – SIRIUS – genotype 1*

In SIRIUS werden patiënten opgenomen met gecompenseerde cirrose bij wie eerst een therapie met gepegyleerd interferon (PEG-IFN) + ribavirine had gefaald, en daarna ook een regime bestaande uit een gepegyleerd interferon + ribavirine + een NS3/4A-proteaseremmer. Cirrose werd vastgesteld met een biopsie, Fibroscan (> 12,5 kPa) of FibroTest > 0,75 en een AST:plaatjes ratio-index (APRI) > 2.

Het onderzoek (dubbelblind en placebogecontroleerd) evalueerde een 24 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir (met ribavirineplacebo) *versus* een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine. Patiënten in de laatste behandelingsgroep kregen placebo (voor ledipasvir/sofosbuvir en ribavirine) tijdens de eerste 12 weken, en daarna een werkzame geblindeerde therapie tijdens de daaropvolgende 12 weken. Patiënten werden gestratificeerd naar HCV-genotype (1a *versus* 1b) en respons op eerdere behandeling (of HCV RNA < LLOQ was bereikt).

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk voor de twee behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 56 jaar (spreiding: 23 tot 77); 74% van de patiënten was mannelijk; 97% was blank; 63% had HCV-infectie genotype 1a; 94% had non-CC IL28B allelen (CT of TT).

Van de 155 patiënten die in het onderzoek waren opgenomen, staakte 1 patiënt de behandeling onder placebo. Van de overige 154 patiënten bereikten in totaal 149 SVR12 voor beide behandelingsgroepen; 96% (74/77) van de patiënten in de groep van ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine gedurende 12 weken en 97% (75/77) van de patiënten in de groep van ledipasvir/sofosbuvir gedurende 24 weken. Alle 5 patiënten die geen SVR12 bereikten, hadden een recidief nadat ze een respons vertoonden aan het einde van de behandeling (zie rubriek "Resistentie" – "In klinisch onderzoek" hierboven).

Eerder behandelde volwassenen bij wie sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN heeft gefaald De werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir bij patiënten bij wie eerder behandeling met sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN had gefaald, wordt ondersteund door twee klinische onderzoeken. In onderzoek 1118 werden 44 patiënten met infectie met genotype 1, waaronder 12 cirrotische patiënten, bij wie eerder een behandeling met sofosbuvir + ribavirine + PEG-IFN of met sofosbuvir + ribavirine had gefaald, behandeld met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken; de SVR bedroeg 100% (44/44). In onderzoek ION-4 werden 13 gelijktijdig met HCV/HIV-1 geïnfecteerde patiënten met genotype 1, waaronder 1 cirrotische patiënt, opgenomen bij wie een regime van sofosbuvir + ribavirine had gefaald; de SVR bedroeg 100% (13/13) na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir.

Volwassenen met een gelijktijdige infectie HCV/HIV – ION-4

ION-4 was een open-label klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir zonder ribavirine bij niet eerder behandelde en eerder behandelde HCV-patiënten met CHC-genotype 1 of 4 en gelijktijdige infectie met HIV-1. Bij eerder behandelde patiënten had voorafgaande behandeling met PEG-IFN + ribavirine ± een HCV-proteaseremmer of sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN gefaald. Patiënten waren op een stabiele antiretrovirale therapie tegen HIV-1 die emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat omvatte, toegediend met efavirenz, rilpivirine of raltegravir.

De mediane leeftijd was 52 jaar (spreiding: 26 tot 72); 82% van de patiënten was mannelijk; 61% was blank; 34% was zwart; 75% had HCV-infectie genotype 1a; 2% had infectie genotype 4; 76% had non-CC IL28B allelen (CT of TT); en 20% had gecompenseerde cirrose. Vijfenvijftig procent (55%) van de patiënten was eerder behandeld.

Tabel 17: Responspercentages in onderzoek ION-4.

	LDV/SOF 12 weken (n = 335)
SVR	96% (321/335) <sup>a</sup>
Resultaat voor patiënten zonder SVR	
Virologisch falen tijdens behandeling	< 1% (2/335)
Recidief <sup>b</sup>	3% (10/333)
Overige <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
SVR-percentages voor geselecteerde subgroepen	
Patiënten met cirrose	94% (63/67)
Eerder behandelde patiënten met cirrose	98% (46/47)

- a 8 patiënten met HCV-infectie genotype 4 waren in het onderzoek opgenomen, waarbij 8/8 SVR12 bereikten.
- b De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.
- c Overige omvat patiënten die geen SVR bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

## Volwassenen met een gelijktijdige infectie HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE was een open-label onderzoek ter evaluatie van een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir bij 50 patiënten met CHC-genotype 1 en gelijktijdige infectie met HIV. Alle patiënten waren nog niet eerder behandeld met HCV-therapie zonder cirrose, 26% (13/50) van de patiënten was nog niet eerder behandeld met antiretrovirale middelen tegen HIV en 74% (37/50) van de patiënten kreeg gelijktijdig een antiretrovirale therapie tegen HIV. Ten tijde van de tussentijdse analyse hebben 40 patiënten het tijdstip van 12 weken na de behandeling bereikt en bedroeg de SVR12 98% (39/40).

# Patiënten vóór en na een levertransplantatie – SOLAR-1 en SOLAR-2

SOLAR-1 en SOLAR-2 waren twee open-label klinische onderzoeken waarin een 12 en 24 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir in combinatie met ribavirine werd geëvalueerd bij patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 en 4 die een levertransplantatie hebben ondergaan en/of die een gedecompenseerde leveraandoening hebben. De twee onderzoeken hadden dezelfde onderzoeksopzet. Patiënten werden op basis van de status van de levertransplantatie en de ernst van de leverfunctiestoornis opgenomen in een van de zeven groepen (zie tabel 18). Patiënten met een CPT-score > 12 werden uitgesloten. In elke groep werden patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine die gedurende 12 of 24 weken werd gegeven.

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk voor de twee behandelingsgroepen. Van de 670 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 59 jaar (spreiding: 21 tot 81 jaar); 77% van de patiënten was mannelijk; 91% was blank; de gemiddelde Body Mass Index was 28 kg/m² (spreiding: 18 tot 49 kg/m²); 94% en 6% had respectievelijk HCV-infectie genotype 1 en 4; bij 78% van de patiënten had een eerdere HCV-therapie gefaald. Bij de patiënten met gedecompenseerde cirrose (vóór of na transplantatie) hadden 64% en 36% respectievelijk CPT-klasse B en C bij de

screening, en had 24% een aanvangsscore op het *Model for end stage liver disease* (MELD, model voor terminale leveraandoening) van meer dan 15.

Tabel 18: Gecombineerde responspercentages (SVR12) in de onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 307) <sup>a,b</sup>	LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 307) <sup>a,b</sup>
	SVR	SVR
Vóór transplantatie		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
Na transplantatie		
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 Twaalf patiënten die een transplantatie kregen vóór week 12 na behandeling met HCV RNA< LLOQ bij de laatste meting vóór transplantatie, werden uitgesloten.

Veertig patiënten met CHC-genotype 4 werden opgenomen in de onderzoeken SOLAR-1 en SOLAR-2; SVR12 werd bereikt door respectievelijk 92% (11/12) en 100% (10/10) van de patiënten zonder gedecompenseerde cirrose na transplantatie en 60% (6/10) en 75% (6/8) van de patiënten met gedecompenseerde cirrose (vóór en na levertransplantatie) die gedurende 12 of 24 weken waren behandeld. Van de 7 patiënten die geen SVR12 bereikten, hadden 3 een recidief; allen hadden gedecompenseerde cirrose en werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine.

Wijzigingen in MELD- en CPT-score vanaf de aanvang tot week 12 na behandeling werden geanalyseerd voor alle patiënten met gedecompenseerde cirrose (vóór of na transplantatie) die SVR12 hadden bereikt en van wie gegevens beschikbaar waren (n = 123) voor beoordeling van het effect van SVR12 op de leverfunctie.

Wijziging in MELD-score: bij diegenen die SVR12 bereikten na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine, hadden respectievelijk 57% (70/123) en 19% (23/123) een verbetering of geen wijziging in MELD-score vanaf de aanvang tot week 12 na behandeling; van de 32 patiënten van wie de MELD-score ≥ 15 was bij aanvang, had 59% (19/32) een MELD-score < 15 in week 12 na behandeling. De waargenomen verbetering in MELD-scores was grotendeels het gevolg van verbeteringen in totaal bilirubine.

Wijziging in CPT-score en -klasse: bij diegenen die SVR12 bereikten na een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine, hadden respectievelijk 60% (74/123) en 34% (42/123) een verbetering of geen wijziging in CPT-scores vanaf de aanvang tot week 12 na behandeling; van de 32 patiënten die bij aanvang CPT C cirrose hadden, had 53% (17/32) CPT B cirrose in week 12 na behandeling; van de 88 patiënten die CPT B cirrose hadden bij aanvang, had 25% (22/88) CPT A cirrose in week 12 na behandeling. De waargenomen verbetering in CPT-scores was grotendeels het gevolg van verbeteringen in totaal bilirubine en albumine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij genotype 2, 3, 4, 5 en 6 (zie ook rubriek 4.4) Ledipasvir/sofosbuvir is in kleine fase 2-onderzoeken geëvalueerd voor de behandeling van infectie met niet-genotype 1, zoals hieronder is samengevat.

b Twee patiënten die geen gedecompenseerde cirrose hadden en ook geen levertransplantatie hadden gehad, werden uitgesloten omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria voor een van de behandelgroepen.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibroserende cholestatische hepatitis. CPT A = CPT-score 5-6 (gecompenseerd), CPT B = CPT-score 7-9 (gedecompenseerd), CPT C = CPT-score 10-12 (gedecompenseerd).

In het klinische onderzoek werden patiënten met of zonder cirrose opgenomen die nog niet eerder waren behandeld of bij wie eerdere behandeling had gefaald na therapie met PEG-IFN + ribavirine +/- een HCV-proteaseremmer.

Voor infectie met genotype 2, 4, 5 en 6 bestond de therapie uit ledipasvir/sofosbuvir zonder ribavirine, gedurende 12 weken gegeven (tabel 19). Voor infectie met genotype 3 werd ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine gegeven, ook gedurende 12 weken (tabel 20).

Tabel 19: Responspercentages (SVR12) met ledipasvir/sofosbuvir gedurende 12 weken bij patiënten met infectie met HCV-genotype 2, 4, 5 en 6

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

a EB: aantal eerder behandelde patiënten.

Tabel 20: Responspercentages (SVR12) bij patiënten met infectie met genotype 3 (ELECTRON-2)

		OF+RBV weken		V/SOF weken
	SVR Recidief <sup>a</sup>		SVR	Recidiefa
Niet eerder behandeld	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Patiënten zonder cirrose	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Patiënten met cirrose	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
Eerder behandeld	82% (41/50)	16% (8/49)	NO	NO
Patiënten zonder cirrose	89% (25/28)	7% (2/27)	NO	NO
Patiënten met cirrose	73% (16/22)	27% (6/22)	NO	NO

NO: niet onderzocht.

## Patiënten met een nierfunctiestoornis

Onderzoek 0154 was een open-label klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een 12 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir bij 18 patiënten met een HCV-infectie van genotype 1 met een ernstige nierfunctiestoornis die geen dialyse vereist. Bij aanvang hadden twee patiënten cirrose en was de gemiddelde eGFR 24,9 ml/min (spreiding: 9,0-39,6). SVR12 werd bereikt bij 18/18 patiënten.

Onderzoek 4063 was een open-label driearmig klinisch onderzoek waarin behandeling gedurende 8, 12, en 24 weken met ledipasvir/sofosbuvir werd beoordeeld bij in totaal 95 patiënten met CHC-genotype 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) of 6 (2%) en ESRD die dialyse vereist: 45 niet eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 zonder cirrose werden gedurende 8 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir; 31 eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 en niet eerder behandelde of eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 2, 5 en 6 zonder cirrose werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir; en 19 patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1, 2 en 4 met gecompenseerde cirrose werden gedurende 24 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir. Van de 95 patiënten in totaal had, bij aanvang, 20% cirrose, was 22% eerder behandeld, had 21% een niertransplantatie ondergaan, kreeg 92% hemodialyse en kreeg 8% peritoneale dialyse; de gemiddelde tijd waarin patiënten dialyse kregen was 11,5 jaar (bereik: 0,2 tot 43,0 jaar). Het SVR-percentage voor de groepen die gedurende 8, 12 en 24 weken werden behandeld met ledipasvir/sofosbuvir was respectievelijk 93% (42/45), 100% (31/31) en 79% (15/19). Van de 7 patiënten bij wie geen SVR12 werd bereikt, was geen sprake van virologisch falen of recidief.

b De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

a De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van ledipasvir/sofosbuvir bij patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder die waren geïnfecteerd met HCV werd geëvalueerd in een fase 2, open-label klinisch onderzoek waarin 226 patiënten waren opgenomen, 221 patiënten met CHC-genotype 1, 2 patiënten met CHC-genotype 3 en 3 patiënten met CHC-genotype 4 (onderzoek 1116) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## Patiënten van 12 tot < 18 jaar:

Ledipasvir/sofosbuvir werd geëvalueerd bij 100 patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een HCV-genotype 1-infectie. In totaal waren 80 patiënten (n=80) nog niet eerder behandeld, terwijl 20 patiënten (n=20) al eerder waren behandeld. Alle patiënten werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir.

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk bij patiënten die nog niet eerder waren behandeld en patiënten die al eerder waren behandeld. De mediane leeftijd was 15 jaar (spreiding: 12 tot 17); 63% van de patiënten was vrouwelijk; 91% was blank, 7% was zwart en 2% was Aziatisch; 13% was hispanic/latino; het gemiddelde gewicht was 61,3 kg (spreiding: 33,0 tot 126,0 kg); 55% had uitgangswaarden voor HCV RNA die hoger waren dan of gelijk waren aan 800.000 IE/ml; 81% had een HCV-infectie met genotype 1a; en 1 patiënt die nog niet eerder was behandeld had bekende cirrose. Het merendeel van de patiënten (84%) was geïnfecteerd via verticale overdracht.

Het SVR12-percentage was in totaal 98% (98% [78/80] bij patiënten die nog niet eerder waren behandeld en 100% [20/20] bij patiënten die al eerder waren behandeld). In totaal werd door 2 van de 100 patiënten (2%), beiden nog niet eerder behandeld, SVR12 niet bereikt (vanwege verlies voor follow-up). Bij geen van de patiënten trad virologisch falen op.

#### *Patiënten van 6 tot < 12 jaar:*

Ledipasvir/sofosbuvir werd geëvalueerd bij 92 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar met een HCV-genotype 1-, 3- of 4-infectie. In totaal waren 72 patiënten (78%) nog niet eerder behandeld en waren 20 patiënten (22%) al eerder behandeld. Negenentachtig van de patiënten (87 patiënten met een HCV-genotype 1-infectie en 2 patiënten met een HCV-genotype 4-infectie) werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir, 1 al eerder behandelde patiënt met een HCV-genotype 1-infectie en cirrose werd gedurende 24 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir en 2 al eerder behandelde patiënten met een HCV-genotype 3-infectie werden gedurende 24 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirine. De mediane leeftijd was 9 jaar (spreiding: 6 tot 11); 59% van de patiënten was mannelijk; 79% was blank, 8% was zwart en 5% was Aziatisch; 10% was hispanic/latino; het gemiddelde gewicht was 32,8 kg (spreiding: 17,5 tot 76,4 kg); 59% had uitgangswaarden voor HCV RNA die hoger waren dan of gelijk waren aan 800.000 IE/ml; 84% had een HCV-infectie met genotype 1a; 2 patiënten (1 nog niet eerder behandeld, 1 al eerder behandeld) hadden bekende cirrose. Het merendeel van de patiënten (97%) was geïnfecteerd via verticale overdracht.

Het SVR-percentage was in totaal 99% (99% [88/89], 100% [1/1] en 100% [2/2] bij patiënten die respectievelijk gedurende 12 weken behandeld waren met ledipasvir/sofosbuvir, gedurende 24 weken met ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirine). De ene nog niet eerder behandelde patiënt met een HCV- genotype 1-infectie en cirrose die gedurende 12 weken met Harvoni werd behandeld, bereikte geen SVR12 en had een recidief.

# Patiënten van 3 tot < 6 jaar:

Ledipasvir/sofosbuvir werd geëvalueerd bij 34 patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar met een HCV-genotype 1-infectie (n = 33) of genotype 4-infectie (n = 1). Alle patiënten waren niet eerder behandeld en werden gedurende 12 weken behandeld met ledipasvir/sofosbuvir. De mediane leeftijd was 5 jaar (spreiding: 3 tot 5); 71% van de patiënten was vrouwelijk; 79% was blank, 3% was zwart en 6% was Aziatisch; 18% was hispanic/latino; het gemiddelde gewicht was 19,2 kg (spreiding: 10,7 tot 33,6 kg); 56% had uitgangswaarden voor HCV RNA die hoger waren dan of gelijk waren aan 800.000 IE/ml;

82% had een HCV-infectie met genotype 1a; geen van de patiënten had bekende cirrose. Alle patiënten (100%) waren geïnfecteerd via verticale overdracht.

Het SVR-percentage was in totaal 97% (97% [32/33] bij patiënten met een HCV- genotype 1-infectie en 100% [1/1] bij patiënten met een HCV- genotype 4-infectie). Eén patiënt die na vijf dagen vroegtijdig stopte met de onderzoeksbehandeling vanwege een abnormale smaak van het geneesmiddel bereikte geen SVR.

# 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

# **Absorptie**

Na orale toediening van ledipasvir/sofosbuvir aan patiënten geïnfecteerd met HCV werd de mediane piekplasmaconcentratie van ledipasvir 4,0 uur na de dosis waargenomen. Sofosbuvir werd snel geabsorbeerd en de mediane piekplasmaconcentraties werden ~1 uur na de dosis waargenomen. De mediane piekplasmaconcentratie van GS-331007 werd 4 uur na de dosis waargenomen.

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten geïnfecteerd met HCV waren de geometrische gemiddelde AUC<sub>0-24</sub>-waarden bij *steady-state* voor ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542) en GS-331007 (n = 2.113) respectievelijk 7.290, 1.320 en 12.000 ng•h/ml. De *steady-state* C<sub>max</sub> voor ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 was respectievelijk 323, 618 en 707 ng/ml. De AUC<sub>0-24</sub> en C<sub>max</sub> van sofosbuvir en GS-331007 waren vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met HCV-infectie. Ten opzichte van gezonde proefpersonen (n = 191) waren AUC<sub>0-24</sub> en C<sub>max</sub> voor ledipasvir respectievelijk 24% lager en 32% lager bij patiënten met een HCV-infectie. De AUC van ledipasvir is dosisproportioneel in het dosisbereik van 3 tot 100 mg. De AUC-waarden van sofosbuvir en GS-331007 zijn vrijwel dosisproportioneel in het dosisbereik van 200 mg tot 400 mg.

#### Effecten van voedsel

In vergelijking met toediening in nuchtere toestand leidde toediening van een enkelvoudige dosis ledipasvir/sofosbuvir met een matig-vetrijke maaltijd of vetrijke maaltijd tot een stijging van de  $AUC_{0\text{-inf}}$  van sofosbuvir met ongeveer een factor 2, maar had deze toediening geen significante invloed op de  $C_{max}$  van sofosbuvir. De blootstellingen aan GS-331007 en ledipasvir werden niet gewijzigd door een van beide maaltijdtypes. Harvoni kan worden toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

## **Distributie**

Ledipasvir is voor > 99,8% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Na een enkelvoudige dosis van 90 mg [<sup>14</sup>C]-ledipasvir bij gezonde proefpersonen varieerde de ratio van [<sup>14</sup>C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma tussen 0,51 en 0,66.

Sofosbuvir is voor ongeveer 61-65% gebonden aan humane plasma-eiwitten; de binding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het bereik van 1  $\mu$ g/ml tot 20  $\mu$ g/ml. De eiwitbinding van GS-331007 was minimaal in humaan plasma. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg [ $^{14}$ C]-sofosbuvir bij gezonde proefpersonen bedroeg de ratio van [ $^{14}$ C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma ongeveer 0,7.

## Biotransformatie

In vitro werd geen detecteerbare metabolisatie van ledipasvir door humaan CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 waargenomen. Bewijs van langzame oxidatieve metabolisering via een onbekend mechanisme is waargenomen. Na een enkelvoudige dosis van 90 mg [\frac{14}{C}]-ledipasvir was vrijwel uitsluitend het onveranderde geneesmiddel (> 98%) verantwoordelijk voor systemische blootstelling. Onveranderd ledipasvir is bovendien de belangrijkste vorm die aanwezig is in feces.

Sofosbuvir wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever waarbij het farmacologisch actieve nucleosideanalogon-trifosfaat GS-461203 wordt gevormd. De actieve metaboliet wordt niet waargenomen. De metabole activeringsroute betreft sequentiële hydrolyse van de carboxylestergroep, gekatalyseerd door humaan cathepsine A of carboxylesterase 1, en afsplitsen van fosforamidaat door histidine triad nucleotide-binding protein 1 gevolgd door fosforylering via de pyrimidinenucleotide-biosyntheseroute. Defosforylering resulteert in de vorming van nucleosidemetaboliet GS-331007 die niet efficiënt gerefosforyleerd kan worden en *in vitro* geen anti-HCV-activiteit vertoont. Binnen ledipasvir/sofosbuvir is GS-331007 verantwoordelijk voor ongeveer 85% van de totale systemische blootstelling.

#### Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 90 mg [\frac{14}{C}]-ledipasvir werd gemiddeld in totaal 87% van de [\frac{14}{C}]-radioactiviteit teruggevonden in feces en urine, waarbij het merendeel van de radioactieve dosis werd teruggevonden in feces (86%). Onveranderd ledipasvir dat in feces wordt uitgescheiden, is verantwoordelijk voor gemiddeld 70% van de toegediende dosis en de oxidatieve metaboliet M19 is verantwoordelijk voor 2,2% van de dosis. Deze gegevens duiden erop dat biliaire excretie van onveranderd ledipasvir een belangrijke eliminatieroute is, terwijl renale excretie een onbelangrijke route is (ongeveer 1%). De mediane terminale halfwaardetijd van ledipasvir bij gezonde vrijwilligers na toediening van ledipasvir/sofosbuvir op de nuchtere maag bedroeg 47 uur.

Na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir werd gemiddeld in totaal meer dan 92% van de dosis teruggevonden, bestaande uit ongeveer 80%, 14% en 2,5% in respectievelijk urine, feces en uitgeademde lucht. Het merendeel van de dosis sofosbuvir teruggevonden in urine bestond uit GS-331007 (78%), terwijl 3,5% werd teruggevonden in de vorm van sofosbuvir. Deze gegevens duiden erop dat renale klaring de belangrijkste eliminatieroute is voor GS-331007, waarbij een groot deel actief wordt uitgescheiden. De mediane terminale halfwaardetijden van sofosbuvir en GS-331007 na toediening van ledipasvir/sofosbuvir bedroegen respectievelijk 0,5 uur en 27 uur.

Noch ledipasvir noch sofosbuvir zijn substraten voor hepatische opnametransporteiwitten, organisch kationtransporteiwit (OCT) 1, organisch aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1 of OATP1B3. GS-331007 is geen substraat voor renale transporteiwitten, waaronder organisch aniontransporteiwit (OAT) 1 of OAT3, of OCT2.

## Potentiële effecten van ledipasvir/sofosbuvir in vitro op andere geneesmiddelen

Bij concentraties bereikt bij klinisch gebruik is ledipasvir geen remmer van hepatische transporteiwitten, waaronder OATP 1B1 of 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, multigeneesmiddel- en toxische-stofextrusie (*multidrug and toxic compound extrusion, MATE*) 1 transporteiwit, multigeneesmiddelresistentie-eiwit (*multidrug resistance protein, MRP*) 2 of MRP4. Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen remmers van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, en GS-331007 is geen remmer van OAT1, OCT2 en MATE1.

Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen remmers of inductoren van CYP- of uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymen.

# Farmacokinetiek bij speciale populaties

# Ras en geslacht

Er zijn voor ledipasvir, sofosbuvir of GS-331007 geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot ras vastgesteld. Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen ten gevolge van geslacht vastgesteld voor sofosbuvir of GS-331007. De AUC en  $C_{max}$  van ledipasvir waren respectievelijk 77% en 58% hoger bij vrouwen dan bij mannen; het verband tussen geslacht en blootstellingen aan ledipasvir werd echter niet als klinisch relevant beschouwd.

#### Ouderen

Farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat binnen de geanalyseerde leeftijdsspreiding (18 tot 80 jaar) de leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan ledipasvir, sofosbuvir of GS-331007. Klinische onderzoeken met ledipasvir/sofosbuvir omvatten 235 patiënten (8,6% van het totale aantal patiënten) van 65 jaar en ouder.

#### Nierfunctiestoornis

In tabel 21 wordt een samenvatting gegeven van het effect van verschillende gradaties van nierfunctiestoornis (NFS) op de blootstelling aan de bestanddelen van Harvoni ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie, zoals beschreven in de onderstaande tekst.

Tabel 21: Effect van verschillende gradaties van nierfunctiestoornis op de blootstelling (AUC) aan sofosbuvir, GS-331007 en ledipasvir ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie

	HCV-negatieve patiënten						HCV-geïnfecteerde patiënten	
	Lichte NFS	Matig-	Ernstige NFS	ESRD die die	alyse vereist	Ernstige	ESRD die	
	$(eGFR \ge 50)$	ernstige NFS	(eGFR	Toegediend	Toegediend	NFS	dialyse	
	en < 80 ml/	$(eGFR \ge 30$	< 30 ml/	1 u vóór	1 u na	(eGFR	vereist	
	min/	en < 50 ml/	min/	dialyse	dialyse	< 30 ml/		
	$1,73 \text{ m}^2$ )	min/	$1,73 \text{ m}^2$ )	-		min/		
		$1,73 \text{ m}^2$ )	·			$1,73 \text{ m}^2$		
Sofosbuvir	1,6 maal↑	2,1 maal↑	2,7 maal↑	1,3 maal↑	1,6 maal↑	~ 2 maal↑	1,9 maal↑	
GS-331007	1,6 maal↑	1,9 maal↑	5,5 maal↑	≥ 10 maal↑	≥20 maal↑	~ 6 maal↑	23 maal↑	
Ledipasvir	-	-	$\leftrightarrow$	-	-	-	1,6 maal↑	

<sup>↔</sup> geeft aan dat er geen klinisch relevante verandering was bij blootstelling aan ledipasvir.

De farmacokinetiek van ledipasvir werd met een enkelvoudige dosis van 90 mg ledipasvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min volgens Cockcroft-Gault, mediaan [spreiding] CrCl 22 [17-29] ml/min).

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een lichte (eGFR  $\geq$  50 en < 80 ml/min/1,73 m²), matig-ernstige (eGFR  $\geq$  30 en < 50 ml/min/1,73 m²) of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten met ESRD die hemodialyse vereist, ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 wordt op doeltreffende wijze verwijderd door hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 53%. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir verwijderde een hemodialyse van 4 uur 18% van de toegediende dosis sofosbuvir.

Bij volwassen patiënten met een HCV-infectie met een ernstige nierfunctiestoornis behandeld met ledipasvir/sofosbuvir gedurende 12 weken (n = 18), kwam de farmacokinetiek van ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 overeen met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij HCV-negatieve patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetiek van ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 is onderzocht bij HCV-geïnfecteerde volwassen patiënten met ESRD die dialyse vereist, die werden behandeld met ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) gedurende 8, 12 of 24 weken, en vergeleken met patiënten zonder nierfunctiestoornis in de fase 2/3-onderzoeken met ledipasvir/sofosbuvir.

#### Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van ledipasvir werd met een enkelvoudige dosis van 90 mg ledipasvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse C). Plasmablootstelling (AUC<sub>inf</sub>) aan ledipasvir was vergelijkbaar bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en controlepatiënten met een normale leverfunctie. Farmacokinetische populatieanalyse bij volwassen patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat cirrose (waaronder gedecompenseerde cirrose) geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan ledipasvir.

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd onderzocht na toediening van 400 mg sofosbuvir gedurende 7 dagen bij volwassen patiënten met een HCV-infectie en met een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B en C). Ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie was de AUC<sub>0-24</sub> van sofosbuvir respectievelijk 126% en 143% hoger bij een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis, terwijl de AUC<sub>0-24</sub> van GS-331007 respectievelijk 18% en 9% hoger was. Farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat cirrose (waaronder gedecompenseerde cirrose) geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan sofosbuvir en GS-331007.

## Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht had geen significante invloed op blootstelling aan sofosbuvir volgens een farmacokinetische populatieanalyse. Blootstelling aan ledipasvir vermindert naarmate het lichaamsgewicht toeneemt, maar de invloed wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

## Pediatrische patiënten

Blootstelling aan ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder was vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen uit fase 2-/3-onderzoeken na toediening van ledipasvir/sofosbuvir. De 90% betrouwbaarheidsintervallen van geometrische kleinstekwadraten gemiddelde verhoudingen [geometric least-squares mean ratios, GLSM ratios] voor alle PK-parameters van belang waren binnen de vooraf bepaalde similariteitsgrenzen van minder dan 2-voudig (50% tot 200%) met uitzondering van ledipasvir C<sub>tau</sub> bij pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder die 84% hoger was (90% BI: 168% tot 203%) en niet als klinisch relevant werd beschouwd.

De farmacokinetiek van ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 is niet vastgesteld bij kinderen met een leeftijd van < 3 jaar (zie rubriek 4.2).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### <u>Ledipasvir</u>

Er zijn geen doelorganen voor toxiciteit vastgesteld bij onderzoeken met ledipasvir bij ratten en honden bij AUC-blootstellingen die ongeveer 7 maal zo hoog waren als de humane blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis.

Ledipasvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifeer bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten.

Ledipasvir was niet carcinogeen in het 26 weken durende carcinogeniciteitsonderzoek met rasH2 transgene muizen en het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten bij blootstellingen die bij muizen tot 26 maal hoger waren en bij ratten 8 maal hoger waren dan de humane blootstelling.

Ledipasvir had geen nadelige effecten op het paren en de vruchtbaarheid. Bij vrouwtjesratten was het gemiddeld aantal corpora lutea en innestelingsplaatsen licht afgenomen bij maternale blootstellingen die 6 maal zo hoog waren als de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis. Op het niveau waarop geen effect werd waargenomen, was de AUC-blootstelling aan ledipasvir bij respectievelijk mannetjesdieren en vrouwtjesdieren ongeveer 7 en 3 maal zo hoog als de humane blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis.

Er werden geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken met ledipasvir naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen.

In een pre- en postnataal onderzoek bij ratten, bij een toxische dosis voor het moederdier, vertoonde de in ontwikkeling zijnde jongen van ratten een gemiddelde daling van het lichaamsgewicht en van de toename van het lichaamsgewicht bij blootstelling *in utero* (via toediening van een dosis aan het moederdier) en tijdens het zogen (via de melk van het moederdier) bij een blootstelling van het

moederdier die 4 maal zo hoog was als de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis. Er waren geen effecten op overleving, lichamelijke ontwikkeling en gedragsontwikkeling en voortplantingsvermogen bij de jongen bij blootstellingen van het moederdier die vergelijkbaar waren met de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis.

Wanneer ledipasvir werd toegediend aan zogende ratten, werd het gedetecteerd in plasma van de ratten die gezoogd werden, waarschijnlijk ten gevolge van uitscheiding van ledipasvir via de melk.

# Environmental Risk Assessment (ERA)

Onderzoeken voor milieurisicobeoordelingen hebben aangetoond dat ledipasvir de potentie heeft om zeer persistent en zeer bioaccumulerend (vPvB) in het milieu te zijn (zie rubriek 6.6).

## Sofosbuvir

In toxiciteitsonderzoek met herhaalde doseringen bij ratten en honden veroorzaakten hoge doses van het 1:1 diastereomere mengsel bijwerkingen aan de lever (honden) en het hart (ratten) en maagdarmreacties (honden). Blootstelling aan sofosbuvir kon in onderzoek met knaagdieren niet worden gedetecteerd, waarschijnlijk als gevolg van hoge esteraseactiviteit; de blootstelling aan de belangrijkste metaboliet GS-331007 was bij doses die bijwerkingen veroorzaken echter 16 maal (ratten) en 71 maal (honden) hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir. Er werden geen lever- of hartbevindingen waargenomen in onderzoek naar chronische toxiciteit bij blootstellingen die 5 maal (ratten) en 16 maal (honden) hoger waren dan de klinische blootstelling. Er werden geen lever- of hartbevindingen waargenomen in de 2 jaar durende onderzoeken naar carcinogeniciteit bij blootstellingen die 17 maal (muizen) en 9 maal (ratten) hoger waren dan de klinische blootstelling.

Sofosbuvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifeer bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij muizen.

Carcinogeniciteitsonderzoeken bij muizen en ratten duiden niet op een carcinogeen potentieel van sofosbuvir toegediend in doses tot maximaal 600 mg/kg/dag bij muizen en 750 mg/kg/dag bij ratten. Blootstelling aan GS-331007 was in deze onderzoeken maximaal 17 maal (muizen) en 9 maal (ratten) hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir had geen effect op de levensvatbaarheid van embryo/foetus of op de vruchtbaarheid bij ratten en was niet teratogeen in onderzoek naar de ontwikkeling bij ratten en konijnen. Er zijn geen bijwerkingen gemeld met betrekking tot het gedrag, de reproductie of de ontwikkeling van nakomelingen bij ratten. Bij de onderzoeken met konijnen was de blootstelling aan sofosbuvir 6 maal de verwachte klinische blootstelling. Bij de onderzoeken met ratten kon de blootstelling aan sofosbuvir niet worden vastgesteld, maar de blootstellingsmarges in relatie tot de belangrijkste humane metaboliet waren ongeveer 5 maal hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir.

Van sofosbuvir afgeleide stoffen passeerden de placenta bij drachtige ratten en werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

# 6.1 Lijst van hulpstoffen

# Granulaatkernen

Copovidon Lactosemonohydraat Microkristallijne cellulose Croscarmellose-natrium Colloïdale watervrije silica Magnesiumstearaat

## Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
Basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer
Talk
Colloïdale watervrije silica

# 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

#### 6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

# 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Harvoni 33,75 mg/150 mg en 45 mg/200 mg omhuld granulaat wordt geleverd in polyester/aluminium/polyethyleen foliesachets in dozen. Elke doos bevat 28 sachets.

# 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

# 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Ierland

# 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

# 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 november 2014 Datum van laatste verlenging: 01 augustus 2019

# 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

# **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

## A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

# B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

# C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

# D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

# BIJLAGE III ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKETTERING VAN FLES EN DOOS
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL
Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten ledipasvir/sofosbuvir
2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir.
3. LIJST VAN HULPSTOFFEN
Bevat lactose en zonnegeel FCF (E110). Zie bijsluiter voor meer informatie.
4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD
28 filmomhulde tabletten. 84 (3 flessen à 28) filmomhulde tabletten.
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.
6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM
EXP
9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Ierland
12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1/14/958/001 28 filmomhulde tabletten EU/1/14/958/002 84 (3 flessen à 28) filmomhulde tabletten
13. PARTIJNUMMER
Lot
14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16. INFORMATIE IN BRAILLE
Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten [Alleen buitenverpakking]
17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC {nummer} SN {nummer} NN {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKETTERING VAN FLES EN DOOS
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL
Harvoni 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten ledipasvir/sofosbuvir
2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg ledipasvir en 200 mg sofosbuvir.
3. LIJST VAN HULPSTOFFEN
Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.
4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD
28 filmomhulde tabletten.
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.
6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM
EXP
9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
Carri	ad Sciences Ireland UC gtohill aty Cork, T45 DP77 ad
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/14/958/003 28 filmomhulde tabletten
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
Harv	oni 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten [Alleen buitenverpakking]
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
2D m	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
SN {	nummer} nummer} nummer} nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKETTERING VAN DOOS		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL		
Harvoni 33,75 mg/150 mg omhuld granulaat in sachet ledipasvir/sofosbuvir		
2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)		
Elk sachet met omhuld granulaat bevat 33,75 mg ledipasvir en 150 mg sofosbuvir.		
3. LIJST VAN HULPSTOFFEN		
Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.		
4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD		
28 sachets in een doos.		
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)		
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  Voor oraal gebruik.		
6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN		
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.		
7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG		
8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING		

10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Ierland	
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/14/958/004 28 sachets
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
Harv	oni 33,75 mg/150 mg omhuld granulaat in sachet [Alleen buitenverpakking]
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
2D m	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
SN {	nummer} nummer} (nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN		
WORDEN VERMELD		
SACHET		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL		
1. IVANI VAN HET GENEESIMIDDEE		
Harvoni 33,75 mg/150 mg omhuld granulaat in sachet		
ledipasvir/sofosbuvir		
Voor oraal gebruik		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EVD		
EXP		
4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		
CHEAD		
GILEAD		

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD	
ETIKETTERING VAN DOOS	
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL	
Harvoni 45 mg/200 mg omhuld granulaat in sachet ledipasvir/sofosbuvir	
2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)	
Elk sachet met omhuld granulaat bevat 45 mg ledipasvir en 200 mg sofosbuvir.	
3. LIJST VAN HULPSTOFFEN	
Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.	
4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD	
28 sachets in een doos.	
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)	
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  Voor oraal gebruik.	
6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN	
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.	
7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG	
8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM	
EXP	
9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING	

10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)	
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN	
Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Ierland		
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN	
EU/1	/14/958/005 28 sachets	
13.	PARTIJNUMMER	
Lot		
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING	
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK	
16.	INFORMATIE IN BRAILLE	
Harv	oni 45 mg/200 mg omhuld granulaat in sachet [Alleen buitenverpakking]	
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE	
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.		
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS	
SN {	nummer} nummer} nummer}	

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN		
WORDEN VERMELD		
SACHET		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL		
Harvani 45 mg/200 mg amhuld granulagt in saghat		
Harvoni 45 mg/200 mg omhuld granulaat in sachet ledipasvir/sofosbuvir		
Voor oraal gebruik		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
2 WASSETTING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EVD		
EXP		
4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		
U. OTEMOE		
GILEAD		

**B. BIJSLUITER** 

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

# Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten Harvoni 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten

ledipasvir/sofosbuvir

# Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

# Inhoud van deze bijsluiter

- 1. Wat is Harvoni en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
- 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- 3. Hoe neemt u dit middel in?
- 4. Mogelijke bijwerkingen
- 5. Hoe bewaart u dit middel?
- 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wanneer Harvoni voor uw kind is voorgeschreven, let er dan op dat alle informatie in deze bijsluiter van toepassing is op uw kind (lees in dit geval "uw kind" in plaats van "u").

# 1. Wat is Harvoni en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Harvoni is een geneesmiddel dat de werkzame stoffen ledipasvir en sofosbuvir bevat. Harvoni wordt gebruikt voor de behandeling van een chronische (langdurige) infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen en kinderen met een leeftijd van 3 jaar en ouder.

Hepatitis C is een infectie van de lever die wordt veroorzaakt door een virus. De werkzame stoffen in het geneesmiddel werken samen door twee verschillende eiwitten te blokkeren die het virus nodig heeft om te groeien en zichzelf te vermenigvuldigen, waardoor de infectie definitief uit het lichaam wordt verwijderd.

Harvoni wordt soms ingenomen samen met een ander geneesmiddel, ribavirine.

Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de andere geneesmiddelen die u samen met Harvoni gebruikt. Als u vragen heeft over uw geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

# 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

## Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U neemt op dit moment een van de volgende geneesmiddelen in:
  - **rifampicine en rifabutine** (antibiotica die worden gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose);
  - **St. Janskruid** (een kruidengeneesmiddel gebruikt voor de behandeling van depressie);

- **carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne** (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen);
- rosuvastatine (een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van hoog cholesterol).
- → Als een of meer van deze omstandigheden op u van toepassing is, neem dan Harvoni niet in en licht onmiddellijk uw arts in.

# Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts weet of een of meer van de volgende situaties op u van toepassing zijn. Hier wordt rekening mee gehouden voordat de behandeling met Harvoni wordt gestart.

- andere leverproblemen dan hepatitis C, bijvoorbeeld
  - als u wacht op een levertransplantatie;
  - als u een huidige of een eerdere infectie met het hepatitis B-virus heeft (gehad), omdat uw arts u mogelijk nauwkeuriger wil controleren;
- **nierproblemen of als u nierdialyse ondergaat,** omdat Harvoni nog niet volledig onderzocht is bij patiënten met ernstige nierproblemen;
- **nog lopende behandeling voor een HIV-infectie,** omdat uw arts u dan mogelijk nauwlettender wil controleren.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Harvoni inneemt, als:

- u op dit moment (of in de afgelopen maanden) het geneesmiddel amiodaron (heeft) gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, omdat dit kan leiden tot een levensbedreigende vertraging van uw hartslag. Uw arts kan andere behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel heeft gebruikt. Als behandeling met Harvoni vereist is, kan bijkomende hartmonitoring vereist zijn.
- u diabetes hebt. Na start van de behandeling met Harvoni moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesmedicatie worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals Harvoni een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u momenteel geneesmiddelen voor hartproblemen gebruikt of in de afgelopen maanden heeft gebruikt, en tijdens de behandeling last krijgt van:

- langzame of onregelmatige hartslag, of hartritmestoornissen;
- kortademigheid of verergering van bestaande kortademigheid;
- pijn op de borst;
- een licht gevoel in het hoofd;
- hartkloppingen;
- bijna flauwvallen of flauwvallen.

## Bloedonderzoek

Uw arts zal uw bloed onderzoeken voor, tijdens en na uw behandeling met Harvoni. Dit gebeurt omdat:

- uw arts dan kan bepalen of u Harvoni moet gebruiken en hoelang;
- uw arts dan kan bevestigen dat uw behandeling heeft gewerkt en dat u geen hepatitis C-virus meer heeft.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 3 jaar. Het gebruik van Harvoni bij kinderen jonger dan 3 jaar is nog niet onderzocht.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Harvoni nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** 

Warfarine en andere vergelijkbare geneesmiddelen aangeduid als vitamine K-antagonisten die worden gebruikt om het bloed dunner te maken. Mogelijk moet uw arts de frequentie van uw bloedonderzoeken verhogen om te controleren hoe goed uw bloed stolt.

Uw leverfunctie kan door de behandeling van hepatitis C veranderen en daardoor invloed hebben op andere geneesmiddelen (bijv. geneesmiddelen die worden gebruikt voor het onderdrukken van uw immuunsysteem enz.). Mogelijk dient uw arts deze andere geneesmiddelen die u gebruikt nauwlettend te controleren en aanpassingen te maken nadat de behandeling met Harvoni is gestart.

Twijfelt u over het gebruik van andere geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## Enkele geneesmiddelen mag u niet samen met Harvoni innemen.

- Neem geen ander geneesmiddel in dat sofosbuvir bevat, een van de werkzame stoffen in Harvoni.
- Vertel het uw arts of apotheker als u een van de onderstaande geneesmiddelen inneemt:
  - amiodaron, gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag
  - **tenofovirdisoproxilfumaraat** of een geneesmiddel dat tenofovirdisoproxilfumaraat bevat, gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie
  - **digoxine**, gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen
  - dabigatran, gebruikt voor het verdunnen van het bloed
  - **statines**, gebruikt voor de behandeling van hoog cholesterol
  - **rifapentine** (antibioticum gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose)
  - **oxcarbazepine** (een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen)
  - **tipranavir** (gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie)

Inname van Harvoni met een van deze middelen kan ertoe leiden dat uw geneesmiddelen niet goed werken of dat bijwerkingen verergeren. Het is mogelijk dat uw arts u een ander geneesmiddel moet geven of de dosis moet aanpassen van het geneesmiddel dat u inneemt.

- Vraag advies aan een arts of apotheker als u geneesmiddelen inneemt die worden gebruikt voor de behandeling van maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux. Deze omvatten:
  - antacida (zoals aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat). Deze moeten ten minste 4 uur vóór of 4 uur na Harvoni worden ingenomen;
  - protonpompremmers (zoals omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol en esomeprazol). Deze moeten op hetzelfde tijdstip worden ingenomen als Harvoni. Neem protonpompremmers niet vóór Harvoni in. Het is mogelijk dat uw arts u een ander geneesmiddel geeft of de dosis aanpast van het geneesmiddel dat u inneemt;
  - H<sub>2</sub>-receptorantagonisten (zoals famotidine, cimetidine, nizatidine of ranitidine). Het is mogelijk dat uw arts u een ander geneesmiddel geeft of de dosis aanpast van het geneesmiddel dat u inneemt.

Deze geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat het gehalte van ledipasvir in uw bloed afneemt. Als u een van deze geneesmiddelen inneemt, zal uw arts u ofwel een ander geneesmiddel geven voor maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux, of aanbevelen hoe en wanneer u dat geneesmiddel moet innemen.

## Zwangerschap en anticonceptie

De effecten van Harvoni tijdens de zwangerschap zijn niet bekend. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap moet worden vermeden indien Harvoni samen met ribavirine wordt ingenomen. Het is erg belangrijk dat u de rubriek "Zwangerschap" in de bijsluiter van ribavirine heel goed leest. Ribavirine kan erg schadelijk zijn voor een ongeboren baby. Daarom moeten er speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen als u seksueel actief bent, wanneer er een kans op zwangerschap bestaat.

- U of uw partner moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met Harvoni in combinatie met ribavirine en enige tijd daarna. Het is erg belangrijk dat u de rubriek "Zwangerschap" in de bijsluiter van ribavirine heel goed leest. Bespreek met uw arts een effectieve anticonceptiemethode die voor u geschikt is.
- Als u of uw partner zwanger wordt tijdens behandeling met Harvoni en ribavirine of in de maanden die daarop volgen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

## **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Harvoni. Het is niet bekend of ledipasvir of sofosbuvir, de twee werkzame stoffen van Harvoni, in de moedermelk worden uitgescheiden.

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich moe voelt na de inname van Harvoni mag u geen activiteiten ondernemen die concentratie vragen. U mag bijvoorbeeld geen voertuig besturen, niet fietsen of machines bedienen.

## Harvoni 90 mg/400 mg en 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose

• Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

# Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten bevatten zonnegeel FCF (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken

• **Vertel het uw arts als u allergisch bent** voor zonnegeel FCF, ook wel "E110" genoemd, voordat u dit geneesmiddel inneemt.

#### Harvoni bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

# **Aanbevolen dosering**

Harvoni moet volgens het advies van uw arts worden ingenomen. De aanbevolen dosering van Harvoni bij volwassenen is één filmomhulde tablet van 90 mg/400 mg eenmaal daags. Uw arts zal u vertellen hoeveel weken u Harvoni moet blijven innemen.

De aanbevolen dosering van Harvoni bij kinderen van 3 jaar en ouder is gebaseerd op gewicht. Neem Harvoni in volgens het advies van uw arts. Slik de tablet(ten) in zijn/hun geheel in, met of zonder voedsel. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door, want hij smaakt heel bitter. Vertel het uw arts of apotheker als u problemen heeft met het doorslikken van de tabletten.

Als u een antacidum inneemt, neem het dan ten minste 4 uur vóór of ten minste 4 uur na Harvoni in.

Als u een protonpompremmer inneemt, neem de protonpompremmer dan op hetzelfde tijdstip als Harvoni in. Neem hem niet in vóór Harvoni.

Als u overgeeft na het innemen van Harvoni, kan dit invloed hebben op de hoeveelheid Harvoni in uw bloed. Dit kan ertoe leiden dat Harvoni minder goed werkt.

- Als u binnen 5 uur na het innemen van Harvoni overgeeft, neem dan een nieuwe dosis in.
- Als u meer dan 5 uur na het innemen van Harvoni heeft overgegeven, hoeft u geen nieuwe dosis in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

# Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis heeft ingenomen, moet u onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp raadplegen. Houd de fles met tabletten bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

# Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen, ga dan na hoelang geleden het is dat u Harvoni voor het laatst heeft ingenomen:

- Als u dit ontdekt binnen 18 uur na het tijdstip waarop u Harvoni gewoonlijk inneemt, moet u de dosis zo spoedig mogelijk innemen. Neem daarna de volgende dosis op het voor u gebruikelijke tijdstip.
- Als er 18 uur of langer is verstreken na het tijdstip waarop u Harvoni gewoonlijk inneemt, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis (twee doses kort na elkaar).

# Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, behalve wanneer uw arts u zegt dat u moet stoppen. Het is erg belangrijk dat u de behandelingskuur volledig afmaakt, want zo kan het geneesmiddel uw infectie met het hepatitis C-virus het beste bestrijden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben. Als u Harvoni inneemt, kunt u een of meer van de bijwerkingen hieronder krijgen:

## Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen optreden)

- hoofdpijn
- gevoel van vermoeidheid

# Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen optreden)

huiduitslag

## Andere effecten die kunnen worden waargenomen tijdens de behandeling met Harvoni

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

• zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (angio-oedeem).

# Andere effecten die kunnen worden gezien tijdens behandeling met sofosbuvir:

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

• een uitgebreide ernstige huiduitslag met afschilferen van de huid, hetgeen gepaard kan gaan met koorts, griepachtige symptomen, blaren in de mond, ogen en/of genitaliën (Stevens-Johnsonsyndroom).

# Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### Welke stoffen zitten er in dit middel?

• **De werkzame stoffen in dit middel zijn** ledipasvir en sofosbuvir. Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir of 45 mg ledipasvir en 200 mg sofosbuvir.

## • De andere stoffen in dit middel zijn

Tabletkern:

Copovidon, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, colloïdale watervrije silica, magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol, titaandioxide, macrogol, talk, en uitsluitend voor de 90 mg/400 mg tablet: zonnegeel FCF (E110)

## Hoe ziet Harvoni eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, ruitvormige tabletten met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant "7985" gegraveerd. De tablet is ongeveer 19 mm lang en 10 mm breed.

Harvoni 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten zijn wit, capsulevormig met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant "HRV" gegraveerd. De tablet is ongeveer 14 mm lang en 7 mm breed.

Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel zit in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt. De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar:

- dozen met 1 fles à 28 filmomhulde tabletten voor de 90 mg/400 mg en de 45 mg/200 mg filmomhulde tabletten.
- dozen met 3 flessen à 28 (84) filmomhulde tabletten alleen voor de 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

# Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Ierland

#### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

# België/Belgique/Belgien

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

#### България

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

### Česká republika

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

### Danmark

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

#### Deutschland

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

#### Eesti

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

# Magyarország

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

### Malta

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

#### **Nederland**

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

## Norge

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

#### 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

#### 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

# Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

# Harvoni 33,75 mg/150 mg omhuld granulaat in sachet Harvoni 45 mg/200 mg omhuld granulaat in sachet

ledipasvir/sofosbuvir

# Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

# Inhoud van deze bijsluiter

- 1. Wat is Harvoni en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
- 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- 3. Hoe neemt u dit middel in?
- 4. Mogelijke bijwerkingen
- 5. Hoe bewaart u dit middel?
- 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wanneer Harvoni voor uw kind is voorgeschreven, let er dan op dat alle informatie in deze bijsluiter van toepassing is op uw kind (lees in dit geval "uw kind" in plaats van "u").

# 1. Wat is Harvoni en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Harvoni-granulaat is een geneesmiddel dat de werkzame stoffen ledipasvir en sofosbuvir bevat en dat in granulaatvorm wordt gegeven. Harvoni wordt gebruikt voor de behandeling van een chronische (langdurige) infectie met het hepatitis C-virus bij **volwassenen** en **kinderen van 3 jaar en ouder**.

Hepatitis C is een infectie van de lever die wordt veroorzaakt door een virus. De werkzame stoffen in het geneesmiddel werken samen door twee verschillende eiwitten te blokkeren die het virus nodig heeft om te groeien en zichzelf te vermenigvuldigen, waardoor de infectie definitief uit het lichaam wordt verwijderd.

Harvoni wordt soms ingenomen samen met een ander geneesmiddel, ribavirine.

Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de andere geneesmiddelen die u samen met Harvoni gebruikt. Als u vragen heeft over uw geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

## Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U neemt op dit moment een van de volgende geneesmiddelen in:
  - **rifampicine en rifabutine** (antibiotica die worden gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose);
  - St. Janskruid (een kruidengeneesmiddel gebruikt voor de behandeling van depressie);

- **carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne** (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen);
- rosuvastatine (een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van hoog cholesterol).
- → Als een of meer van deze omstandigheden op u van toepassing is, neem dan Harvoni niet in en licht onmiddellijk uw arts in.

# Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts weet of een of meer van de volgende situaties op u van toepassing zijn. Hier wordt rekening mee gehouden voordat de behandeling met Harvoni wordt gestart.

- andere leverproblemen dan hepatitis C, bijvoorbeeld
  - als u wacht op een levertransplantatie;
  - als u een huidige of een eerdere infectie met het hepatitis B-virus heeft (gehad), omdat uw arts u mogelijk nauwkeuriger wil controleren;
- **nierproblemen of als u nierdialyse ondergaat,** omdat Harvoni nog niet volledig onderzocht is bij patiënten met ernstige nierproblemen;
- **nog lopende behandeling voor een HIV-infectie,** omdat uw arts u dan mogelijk nauwlettender wil controleren.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Harvoni inneemt, als:

- u op dit moment (of in de afgelopen maanden) het geneesmiddel amiodaron (heeft) gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, omdat dit kan leiden tot een levensbedreigende vertraging van uw hartslag. Uw arts kan andere behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel heeft gebruikt. Als behandeling met Harvoni vereist is, kan bijkomende hartmonitoring vereist zijn.
- u diabetes hebt. Na start van de behandeling met Harvoni moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesmedicatie worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals Harvoni een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u momenteel geneesmiddelen voor hartproblemen gebruikt of in de afgelopen maanden heeft gebruikt, en tijdens de behandeling last krijgt van:

- langzame of onregelmatige hartslag, of hartritmestoornissen;
- kortademigheid of verergering van bestaande kortademigheid;
- pijn op de borst;
- een licht gevoel in het hoofd;
- hartkloppingen;
- bijna flauwvallen of flauwvallen.

## Bloedonderzoek

Uw arts zal uw bloed onderzoeken voor, tijdens en na uw behandeling met Harvoni. Dit gebeurt omdat:

- uw arts dan kan bepalen of u Harvoni moet gebruiken en hoelang
- uw arts dan kan bevestigen dat uw behandeling heeft gewerkt en dat u geen hepatitis C-virus meer heeft.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 3 jaar. Het gebruik van Harvoni bij kinderen jonger dan 3 jaar is nog niet onderzocht.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Harvoni nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** 

Warfarine en andere vergelijkbare geneesmiddelen aangeduid als vitamine K-antagonisten die worden gebruikt om het bloed dunner te maken. Mogelijk moet uw arts de frequentie van uw bloedonderzoeken verhogen om te controleren hoe goed uw bloed stolt.

Uw leverfunctie kan door de behandeling van hepatitis C veranderen en daardoor invloed hebben op andere geneesmiddelen (bijv. geneesmiddelen die worden gebruikt voor het onderdrukken van uw immuunsysteem enz.). Mogelijk dient uw arts deze andere geneesmiddelen die u gebruikt nauwlettend te controleren en aanpassingen te maken nadat de behandeling met Harvoni is gestart.

Twijfelt u over het gebruik van andere geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## Enkele geneesmiddelen mag u niet samen met Harvoni innemen.

- Neem geen ander geneesmiddel in dat sofosbuvir bevat, een van de werkzame stoffen in Harvoni.
- Vertel het uw arts of apotheker als u een van de onderstaande geneesmiddelen inneemt:
  - amiodaron, gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag
  - **tenofovirdisoproxilfumaraat** of een geneesmiddel dat tenofovirdisoproxilfumaraat bevat, gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie
  - **digoxine**, gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen
  - dabigatran, gebruikt voor het verdunnen van het bloed
  - **statines**, gebruikt voor de behandeling van hoog cholesterol
  - **rifapentine** (antibioticum gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose)
  - **oxcarbazepine** (een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen)
  - **tipranavir** (gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie)

Inname van Harvoni met een van deze middelen kan ertoe leiden dat uw geneesmiddelen niet goed werken of dat bijwerkingen verergeren. Het is mogelijk dat uw arts u een ander geneesmiddel moet geven of de dosis moet aanpassen van het geneesmiddel dat u inneemt.

- Vraag advies aan een arts of apotheker als u geneesmiddelen inneemt die worden gebruikt voor de behandeling van maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux. Deze omvatten:
  - antacida (zoals aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat). Deze moeten ten minste 4 uur vóór of 4 uur na Harvoni worden ingenomen;
  - protonpompremmers (zoals omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol en esomeprazol). Deze moeten op hetzelfde tijdstip worden ingenomen als Harvoni. Neem protonpompremmers niet vóór Harvoni in. Het is mogelijk dat uw arts u een ander geneesmiddel geeft of de dosis aanpast van het geneesmiddel dat u inneemt;
  - H<sub>2</sub>-receptorantagonisten (zoals famotidine, cimetidine, nizatidine of ranitidine). Het is mogelijk dat uw arts u een ander geneesmiddel geeft of de dosis aanpast van het geneesmiddel dat u inneemt.

Deze geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat het gehalte van ledipasvir in uw bloed afneemt. Als u een van deze geneesmiddelen inneemt, zal uw arts u ofwel een ander geneesmiddel geven voor maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux, of aanbevelen hoe en wanneer u dat geneesmiddel moet innemen.

## Zwangerschap en anticonceptie

De effecten van Harvoni tijdens de zwangerschap zijn niet bekend. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap moet worden vermeden indien Harvoni samen met ribavirine wordt ingenomen. Het is erg belangrijk dat u de rubriek "Zwangerschap" in de bijsluiter van ribavirine heel goed leest. Ribavirine kan erg schadelijk zijn voor een ongeboren baby. Daarom moeten er speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen als u seksueel actief bent, wanneer er een kans op zwangerschap bestaat.

- U of uw partner moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met Harvoni in combinatie met ribavirine en enige tijd daarna. Het is erg belangrijk dat u de rubriek "Zwangerschap" in de bijsluiter van ribavirine heel goed leest. Bespreek met uw arts een effectieve anticonceptiemethode die voor u geschikt is.
- Als u of uw partner zwanger wordt tijdens behandeling met Harvoni en ribavirine of in de maanden die daarop volgen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

## **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Harvoni. Het is niet bekend of ledipasvir of sofosbuvir, de twee werkzame stoffen van Harvoni, in de moedermelk worden uitgescheiden.

# Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich moe voelt na de inname van Harvoni mag u geen activiteiten ondernemen die concentratie vragen. U mag bijvoorbeeld geen voertuig besturen, niet fietsen of machines bedienen.

## Harvoni-granulaat bevat lactose

• Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

## Harvoni-granulaat bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **Aanbevolen dosering**

**Harvoni moet volgens het advies van uw arts worden ingenomen.** Uw arts zal u vertellen hoelang u Harvoni moet blijven innemen en hoeveel sachets u moet innemen.

De aanbevolen dosering is de hele inhoud van het sachet/de sachets, eenmaal daags ingenomen met of zonder voedsel.

## Harvoni-granulaat geven met voedsel als hulp bij het doorslikken:

- 1. Houd het sachet vast met de snijlijn bovenaan.
- 2. Schud zachtjes met het sachet om de inhoud omlaag te brengen.

- 3. Scheur het sachet open langs de snijlijn of knip langs de lijn met een schaar.
- 4. Strooi de inhoud van het sachet voorzichtig leeg op een of meer lepels met zuurvrij zacht voedsel dat op of onder kamertemperatuur is, zoals chocoladesiroop, aardappelpuree of ijs.
- 5. Zorg dat er geen granulaat achterblijft in het sachet.
- 6. Neem al het granulaat binnen 30 minuten in nadat het voorzichtig met voedsel is gemengd.
- 7. Slik de combinatie van voedsel en granulaat zonder kauwen door om een bittere smaak te vermijden. Zorg dat u al het voedsel opeet.

# Harvoni-granulaat geven zonder voedsel of water of met water als hulp bij het doorslikken:

- 1. Houd het sachet vast met de snijlijn bovenaan.
- 2. Schud zachtjes met het sachet om de inhoud omlaag te brengen.
- 3. Scheur het sachet open langs de snijlijn of knip langs de lijn met een schaar.
- 4. Het granulaat kan rechtstreeks in de mond worden gedaan en zonder kauwen worden doorgeslikt om een bittere smaak te vermijden, of worden ingenomen met zuurvrije vloeistoffen zoals water. Gebruik **geen** vruchtensap, bijvoorbeeld van appel, veenbes, druif, sinaasappel of ananas, want dat is zuur en mag niet worden gebruikt.
- 5. Zorg dat er geen granulaat achterblijft in het sachet.
- 6. Slik al het granulaat door.

Als u een antacidum inneemt, neem het dan ten minste 4 uur vóór of ten minste 4 uur na Harvoni in.

**Als u een protonpompremmer inneemt,** neem de protonpompremmer dan op hetzelfde tijdstip als Harvoni in. Neem hem niet in vóór Harvoni.

Als u overgeeft na het innemen van Harvoni, kan dit invloed hebben op de hoeveelheid Harvoni in uw bloed. Dit kan ertoe leiden dat Harvoni minder goed werkt.

- Als u binnen 5 uur na het innemen van Harvoni overgeeft, neem dan een nieuwe dosis in.
- Als u meer dan 5 uur na het innemen van Harvoni heeft overgegeven, hoeft u geen nieuwe dosis in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

## Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis heeft ingenomen, moet u onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp raadplegen. Houd het sachet en de doos bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

## Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen, ga dan na hoelang geleden het is dat u Harvoni voor het laatst heeft ingenomen:

- Als u dit ontdekt binnen 18 uur na het tijdstip waarop u Harvoni gewoonlijk inneemt, moet u de dosis zo spoedig mogelijk innemen. Neem daarna de volgende dosis op het voor u gebruikelijke tijdstip.
- Als er 18 uur of langer is verstreken na het tijdstip waarop u Harvoni gewoonlijk inneemt, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis (twee doses kort na elkaar).

## Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, behalve wanneer uw arts u zegt dat u moet stoppen. Het is erg belangrijk dat u de behandelingskuur volledig afmaakt, want zo kan het geneesmiddel uw infectie met het hepatitis C-virus het beste bestrijden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

# 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben. Als u Harvoni inneemt, kunt u een of meer van de bijwerkingen hieronder krijgen:

# Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen optreden)

- hoofdpijn
- gevoel van vermoeidheid

## Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen optreden)

• huiduitslag

## Andere effecten die kunnen worden waargenomen tijdens de behandeling met Harvoni

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

• zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (angio-oedeem).

# Andere effecten die kunnen worden gezien tijdens behandeling met sofosbuvir:

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

• een uitgebreide ernstige huiduitslag met afschilferen van de huid, hetgeen gepaard kan gaan met koorts, griepachtige symptomen, blaren in de mond, ogen en/of genitaliën (Stevens-Johnsonsyndroom).

# Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn ledipasvir en sofosbuvir.

- Harvoni 33,75 mg/150 mg omhuld granulaat in sachet bevat 33,75 mg ledipasvir en 150 mg sofosbuvir.
- Harvoni 45 mg/200 mg omhuld granulaat in sachet bevat 45 mg ledipasvir en 200 mg sofosbuvir.
- **De andere stoffen in dit middel** zijn copovidon, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, colloïdale watervrije silica, magnesiumstearaat, hypromellose, talk, titaandioxide, macrogol, ijzeroxide geel, ijzeroxide rood, aminomethacrylaat copolymeer.

## Hoe ziet Harvoni eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het granulaat is oranje en zit in een sachet.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

doos met 28 sachets

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Ierland

#### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

## België/Belgique/Belgien

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

## България

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

# Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

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

## Lietuva

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

# Luxembourg/Luxemburg

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

## Magyarország

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

#### Malta

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

#### Nederland

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

#### **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

## Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.