

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 156,8 mg lactose (als monohydraat) en 261 microgram zonnegeel FCF aluminiumpigment.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Oranje, ruitvormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 19 mm x 10 mm, met aan de ene kant “GSP” en aan de andere kant “7985” gegraveerd.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Harvoni is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor specifieke activiteit tegen de verschillende genotypes van het hepatitis C-virus (HCV), zie rubrieken 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 is één tablet eenmaal daags met of zonder voedsel (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
<i>Patiënten met CHC-genotype 1, 4, 5 of 6</i>	
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 gedurende 12 weken of Harvoni (zonder ribavirine) gedurende 24 weken moet worden overwogen voor eerder behandelde patiënten met onzekere volgende herbehandelingsopties (zie rubriek 4.4).
Patiënten met gecompenseerde cirrose	Harvoni + ribavirine 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	Harvoni + ribavirine 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 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.
<i>Patiënten met CHC-genotype 3</i>	
Patiënten met gecompenseerde cirrose en/of patiënten bij wie eerdere behandeling heeft gefaald	Harvoni + ribavirine gedurende 24 weken (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

\* Omvat patiënten met gelijktijdige infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

Raadpleeg bij gebruik in combinatie met ribavirine ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine.

Bij patiënten zonder gedecompenseerde cirrose bij wie toevoeging van ribavirine aan hun behandelingsregime vereist is (zie tabel 1), is de dagelijkse dosis ribavirine afhankelijk van het gewicht (< 75 kg = 1.000 mg en ≥ 75 kg = 1.200 mg) en wordt oraal, verdeeld over twee afzonderlijke doses, met voedsel toegediend.

Bij patiënten met gedecompenseerde cirrose moet ribavirine worden toegediend met een startdosis van 600 mg per dag in verdeelde doses. Indien de startdosis goed wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot een maximum van 1.000-1.200 mg per dag (1.000 mg voor patiënten met een gewicht < 75 kg en 1.200 mg voor patiënten met een gewicht ≥ 75 kg). Indien de startdosis niet goed wordt verdragen, moet de dosis afhankelijk van de klinische situatie op basis van de hemoglobineconcentratie worden verlaagd.

### *Dosisaanpassing van ribavirine bij patiënten 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 2 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 2: Richtlijn voor dosisaanpassing van ribavirine bij gelijktijdige toediening met Harvoni**

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 $\geq 2$ 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).

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. De veiligheid van ledipasvir/sofosbuvir is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of een terminale nieraandoening (*end stage renal disease, ESRD*) die hemodialyse vereist (zie rubriek 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).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Harvoni bij kinderen en adolescenten in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

### 4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening met rosuvastatine (zie rubriek 4.5).

#### Gebruik met krachtige P-gp-inductoren

Geneesmiddelen die krachtige inductoren van P-glycoproteïne (P-gp) zijn in de darm (rifampicine, rifabutine, St. Janskruid [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne).

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 patiënten 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).

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

#### Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gelijktijdig gebruik van Harvoni met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Het mechanisme hiervan is niet vastgesteld.

Het gelijktijdige gebruik van amiodaron was niet nader onderzocht tijdens de klinische ontwikkeling van sofosbuvir in combinatie met direct werkende antivirale middelen (DAA's). Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron 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 nauwlettend te controleren wanneer begonnen wordt met Harvoni. Patiënten van wie is vastgesteld dat ze een hoog risico op bradyaritmie hebben, dienen gedurende 48 uur continue gecontroleerd te worden in een passende klinische setting.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient ook geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Harvoni.

Alle patiënten die Harvoni in combinatie met amiodaron krijgen, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen, dienen ook 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.

### 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 is geen dosisaanpassing van Harvoni noodzakelijk voor patiënten met een lichte of matig-ernstige nierfunctiestoornis. De veiligheid van Harvoni is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of een terminale nieraandoening (*end stage renal disease, ESRD*) die hemodialyse vereist. 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).

### Patiënten 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 rhabdomyolyse verhoogt (zie rubriek 4.5).

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

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Harvoni bij patiënten met een gelijktijdige infectie van HCV/HBV.

### Pediatrische patiënten

Harvoni wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze patiënten.

### Hulpstoffen

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

## **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. *In-vitro*-gegevens duiden erop dat ledipasvir een zwakke inductor kan zijn van metaboliserende enzymen zoals CYP3A4, CYP2C en UGT1A1. Stoffen die substraten zijn van deze enzymen kunnen verlaagde plasmaconcentraties hebben bij gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* remt ledipasvir CYP3A4 en UGT1A1 in de darm. Geneesmiddelen die een smal therapeutisch bereik hebben en die worden gemetaboliseerd door deze iso-enzymen moeten met voorzichtigheid worden gebruikt en zorgvuldig worden gecontroleerd.

### 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 krachtige P-gp-inductoren zijn (rifampicine, rifabutine, St. Janskruid, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) 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. oxcabazepine) kunnen de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir doen dalen, 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.

### Interacties tussen Harvoni en andere geneesmiddelen

Tabel 3 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 3: 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
<b>ZUURVERLAGENDE MIDDELEN</b>		
		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.
<i>Antacida</i>		
Bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide; calciumcarbonaat	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ 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.
<i>H<sub>2</sub>-receptorantagonisten</i>		
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>c, d</sup>  Gelijktijdige toediening van famotidine met Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidine <sup>e</sup> Nizatidine <sup>e</sup> Ranitidine <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Verhoging van de pH van de maag)	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.
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidine toegediend 12 uur vóór Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (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
<i>Protonpompremmers</i>		
Omeprazol (20 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>c</sup>  Gelijktijdige toediening van omeprazol met Harvoni  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Verhoging van de pH van de maag)	Doses van een protonpompremmer die vergelijkbaar zijn met 20 mg omeprazol kunnen gelijktijdig worden toegediend met Harvoni. Protonpompremmers mogen niet worden ingenomen vóór Harvoni.
<b>ANTIARITMICA</b>		
Amiodaron	Interactie is niet onderzocht.	Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met Harvoni wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
Digoxine	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↑ Digoxine ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Remming van P-gp)	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.
<b>ANTICOAGULANTIA</b>		
Dabigatranetexilaat	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Remming van P-gp)	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.
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
Carbamazepine Fenobarbital Fenytoïne	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inductie van P-gp)	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne, krachtige P-gp-inductoren in de darm (zie rubriek 4.3).
Oxcarbazepine	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ 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
<b>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</b>		
Rifampicine (600 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (enkelvoudige dosis van 90 mg) <sup>d</sup>	<p>Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> Rifampicine ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Waargenomen:</i> Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Inductie van P-gp)</p>	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifampicine, een krachtige P-gp-inductor in de darm (zie rubriek 4.3).
Rifampicine (600 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>d</sup>	<p>Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> Rifampicine ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Waargenomen:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Inductie van P-gp)</p>	
Rifabutine Rifapentine	<p>Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inductie van P-gp)</p>	<p>Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifabutine, een krachtige P-gp-inductor in de darm (zie rubriek 4.3).</p> <p>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.</p>
<b>HCV-PRODUCTEN</b>		
Simeprevir (150 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (30 mg eenmaal daags)	<p>Simeprevir ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	Concentraties van ledipasvir, sofosbuvir en simeprevir zijn toegenomen bij gelijktijdige toediening van simeprevir en Harvoni. 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
Simeprevir <sup>h</sup>	<p>Simeprevir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS</b>		
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofoviridisoproxilfumaraat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c, d</sup>	<p>Efavirenz ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabine ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of efavirenz/ emtricitabine/ tenofoviridisoproxilfumaraat 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
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofoviridisoproxilfumaraat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabine</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirine</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)</p> <p>↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)</p> <p>↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of emtricitabine/ rilpivirine/ tenofoviridisoproxilfumaraat 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>	<p>Abacavir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97)</p> <p>↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudine</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19)</p> <p>↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35)</p> <p>↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	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
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: HIV-PROTEASEREMMERS</b>		
<p>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></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of atazanavir (met ritonavir als booster) vereist.</p> <p>Voor de combinatie van tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, zie hieronder.</p>
<p>Atazanavir met ritonavir als booster (300 mg/ 100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/ tenofoviridisoproxilfumaraat (200 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)<sup>c, d</sup></p> <p>Gelijktijdige toediening<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabine ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Bij toediening met tenofoviridisoproxilfumaraat in combinatie met atazanavir/ritonavir leidde Harvoni tot een stijging van de concentratie van tenofovir.</p> <p>De veiligheid van tenofoviridisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).</p> <p>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.</p>

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>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of darunavir (met ritonavir als booster) vereist.</p> <p>Voor de combinatie van tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, zie hieronder.</p>
Darunavir met ritonavir als booster (800 mg/ 100 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunavir met ritonavir als booster (800 mg/ 100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/ tenofoviridisoproxilfumaraat (200 mg/ 300 mg eenmaal daags)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)<sup>c, d</sup></p> <p>Gelijktijdige toediening<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabine ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Bij toediening met darunavir/ritonavir in combinatie met tenofoviridisoproxilfumaraat leidde Harvoni tot een stijging van de concentratie van tenofovir.</p> <p>De veiligheid van tenofoviridisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).</p>

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheids-interval) 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/tenofoviridisoproxilfumaraat	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir  ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir  ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Bij toediening met lopinavir/ritonavir in combinatie met tenofoviridisoproxilfumaraat leidt Harvoni naar verwachting tot een stijging van de concentratie van tenofovir.  De veiligheid van tenofoviridisoproxilfumaraat 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 is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ 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.
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: INTEGRASEREMMERS</b>		
Raltegravir (400 mg tweemaal daags)/ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C <sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)  Ledipasvir ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of raltegravir vereist.
Raltegravir (400 mg tweemaal daags)/sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ 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/ tenofoviridisoproxilfumaraat (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>	<p>Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir</p> <p><i>Waargenomen:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Bij toediening met elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofoviridisoproxilfumaraat leidt Harvoni naar verwachting tot een stijging van de concentratie van tenofovir.</p> <p>De veiligheid van tenofoviridisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>De combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt, onder regelmatige controle van de nieren, indien geen andere alternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Er is geen dosisaanpassing vereist.
<b>KRUIDENSUPPLEMENTEN</b>		
St. Janskruid	<p>Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inductie van P-gp)</p>	Harvoni is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met St. Janskruid, een krachtige P-gp-inductor in de darm (zie rubriek 4.3).
<b>HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS</b>		
Rosuvastatine <sup>g</sup>	<p>↑ Rosuvastatine</p> <p>(Remming van geneesmiddeltransport-eiwitten OATP en BCRP)</p>	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	<i>Verwachting:</i> ↑ 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).
<b>NARCOTISCHE ANALGETICA</b>		
Methadon	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Ledipasvir	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of methadon vereist.
Methadon (Onderhoudstherapie met methadon [30 to 130 mg/dag])/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	R-methadon ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-methadon ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporine <sup>g</sup>	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporine	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of ciclosporine vereist.
Ciclosporine (enkelvoudige dosis van 600 mg)/ sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>h</sup>	Ciclosporine ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

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 is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Ledipasvir	Er is geen dosisaanpassing van Harvoni of tacrolimus vereist.
Tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/ sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<b>ORALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Norgestimaat/ ethinyloestradiol (norgestimaat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyloestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Norelgestromine ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Ethinyloestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiva vereist.
Norgestimaat/ ethinyloestradiol (norgestimaat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyloestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) <sup>d</sup>	Norelgestromine ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Ethinyloestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

a. 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

De beoordeling van de veiligheid van ledipasvir/sofosbuvir is gebaseerd op gepoolde gegevens van drie klinische fase 3-onderzoeken (ION-3, ION-1 en ION-2) met 215, 539 en 326 patiënten die ledipasvir/sofosbuvir kregen gedurende respectievelijk 8, 12 en 24 weken; en 216, 328 en 328 patiënten die een combinatietherapie met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine kregen gedurende

respectievelijk 8, 12 en 24 weken. In deze onderzoeken was geen controlegroep opgenomen die geen ledipasvir/sofosbuvir kreeg. Verdere gegevens bestaan uit een dubbelblinde vergelijking van de veiligheid van ledipasvir/sofosbuvir (12 weken) en placebo bij 155 cirrotische patiënten (zie rubriek 5.1).

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.

De volgende geneesmiddelbijwerkingen zijn vastgesteld met Harvoni (tabel 4). 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 4: Bijwerkingen die zijn vastgesteld met Harvoni**

Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak	hoofdpijn
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak	huiduitslag
<i>Algemene aandoeningen:</i>	
Zeer vaak	vermoeidheid

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

Het veiligheidsprofiel van ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine gedurende 12 of 24 weken bij patiënten met gedecompenseerde leveraandoening en/of patiënten na een levertransplantatie werd geëvalueerd in een open-label onderzoek (SOLAR-1). 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 19% van de patiënten.

Bij 10% van degenen die een levertransplantatie hadden ondergaan, werden de immunosuppressiva aangepast.

#### Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Harvoni bij kinderen en adolescenten in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Hartritmestoornissen*

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

### 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 plasma-eiwitten. Hemodialyse kan op doeltreffende wijze de belangrijkste circulerende metabooliet 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: J05AX65

#### 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 metabooliet 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 5 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 5: Werking van ledipasvir en sofosbuvir tegen chimerische replicons**

Genotype van replicons	Werking van ledipasvir (EC <sub>50</sub> , nM)		Werking van sofosbuvir (EC <sub>50</sub> , nM)	
	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.

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.

## 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 ≤ 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 – 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).

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 het onderzoek SOLAR-1 (zie "Klinische werkzaamheid en veiligheid", hieronder) hadden 13 patiënten met infectie met genotype 1 een recidief na behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine. NS5A-RAV's werden waargenomen op het moment van recidief bij 11/13 patiënten (voor genotype 1a: Q30R alleen [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; voor genotype 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

#### *In klinisch onderzoek – 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.

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

##### *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  $> 100$ , 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.

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.

Na behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine gedurende 12 weken bij patiënten met gecompenseerde leveraandoening na een levertransplantatie (SOLAR-1), had geen enkele patiënt (n = 8) met bij aanvang NS5A-RAV's die leidden tot een wijziging met een factor > 100 voor ledipasvir, een recidief. Na behandeling met ledipasvir/sofosbuvir met ribavirine gedurende 12 weken bij patiënten met gedecompenseerde aandoening (ongeacht de status van levertransplantatie) trad bij 3/7 patiënten met bij aanvang NS5A-RAV's die leidden tot een > 100-voudig verminderde gevoeligheid voor ledipasvir een recidief op, ten opzichte van 4/68 bij diegenen die bij aanvang geen RAV's hadden of RAV's hadden die leidden tot een  $\leq 100$ -voudig verminderde gevoeligheid voor ledipasvir.

#### *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.

#### 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 Harvoni (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 6: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-3**

Karakterisering van patiënt	LDV/SOF 8 weken (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 weken (n = 216)	LDV/SOF 12 weken (n = 216)	TOTAAL (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)
<i>Metavir-score bepaald met FibroTest<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Kan 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.

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 7: 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)
<i>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>			
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)
<i>Genotype</i>			
Genotype 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotype 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

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

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

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.

**Tabel 8: Recidiefpercentages naar aanvangskenmerken in onderzoek ION-3, populatie met virologisch falen\***

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

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

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.

*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 9: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-1**

<b>Karakterisering van patiënt</b>	<b>LDV/SOF 12 weken (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 weken (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 weken (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 weken (n = 217)</b>	<b>TOTAAL (n = 865)</b>
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)
<i>Metavir-score bepaald met FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Kan 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.

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 10: Responspercentages in het onderzoek ION-1**

	<b>LDV/SOF 12 weken (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 weken (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 217)</b>
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>				
Virologisch falen tijdens behandeling	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1% (1/217)	0/216
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)
<i>SVR-percentages voor geselecteerde subgroepen</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotype 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Cirrose<sup>d</sup></i>				
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.
- 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.

*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 interferengebaseerd 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 11: Demografische gegevens en aanvangskenmerken in onderzoek ION-2**

<b>Karakterisering van patiënt</b>	<b>LDV/SOF 12 weken (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 weken (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 weken (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 weken (n = 111)</b>	<b>TOTAAL (n = 440)</b>
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)
<i>Eerdere behandeling van HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
HCV- proteaseremmer + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
IL28CC-genotype	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Metavir-score bepaald met FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Kan 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. 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 12: Responspercentages in het onderzoek ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 weken (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 weken (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 111)</b>
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>				
Virologisch falen tijdens behandeling	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
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
<i>SVR-percentages voor geselecteerde subgroepen</i>				
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotype 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Cirrose</i>				
Nee	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86) <sup>c</sup>	99% (88/89)
Ja <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Eerdere behandeling van HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV-proteaseremmer + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

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

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 > 0,75 en (APRI) > 2.

Tabel 13 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 13: Recidiefpercentages voor geselecteerde subgroepen in onderzoek ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 weken (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 weken (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 111)</b>
Aantal responders aan het einde van de behandeling	108	111	109	110
<i>Cirrose</i>				
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)
<i>Aanwezigheid van met resistentie geassocieerde NS5A-substituties bij aanvang<sup>c</sup></i>				
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.

c. 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/tenofoviridisoproxilfumaraat 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 14: Responspercentages in onderzoek ION-4.**

	<b>LDV/SOF 12 weken (n = 335)</b>
SVR	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>	
Virologisch falen tijdens behandeling	< 1% (2/335)
Recidief <sup>b</sup>	3% (10/333)
Overige <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
<i>SVR-percentages voor geselecteerde subgroepen</i>	
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*

SOLAR-1 is een open-label, multicentrisch onderzoek ter evaluatie van een 12 en 24 weken durende behandeling met ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine bij patiënten met CHC-genotype 1 of 4 die een gevorderde leveraandoening hebben en/of die een levertransplantatie ondergaan hebben. Zeven patiëntenpopulaties worden geëvalueerd (patiënten met gedecompenseerde cirrose [CPT B en C] vóór transplantatie; na transplantatie, geen cirrose; na transplantatie CPT A; na transplantatie CPT B; na transplantatie CPT C; na transplantatie fibroserende cholestatische hepatitis [FCH]). Patiënten met een CPT-score > 12 werden uitgesloten.

**Tabel 15: Responspercentages (SVR12) in onderzoek SOLAR-1**

	<b>LDV/SOF+RBV 12 weken (n = 168)<sup>a</sup></b>		<b>LDV/SOF+RBV 24 weken (n = 163)<sup>a</sup></b>	
	<b>SVR</b>	<b>Recidief</b>	<b>SVR</b>	<b>Recidief</b>
<i>Vóór transplantatie</i>				
CPT B	87% (26/30)	10,3% (3/29)	89% (24/27)	4,0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5,0% (1/20)	87% (20/23)	9,1% (2/22)
<i>Na transplantatie</i>				
Metavir-score F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A <sup>b</sup>	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B <sup>b</sup>	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C <sup>b</sup>	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FCH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Zes patiënten (1 in de behandelingsgroep van 12 weken, 5 in de behandelingsgroep van 24 weken) met HCV RNA < LLOQ bij de laatste meting vóór de transplantatie ondergingen een transplantatie vóór SVR12 en werden uitgesloten van de analyses van SVR12 en recidief. Alleen patiënten die SVR12 of recidief vertoonden, werden opgenomen in de analyses van recidief.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = CPT-score 5-6 (gecompenseerd), CPT B = CPT-score 7-9 (gedecompenseerd), CPT C = CPT-score 10-12 (gedecompenseerd).

Van de 169 patiënten met gedecompenseerde cirrose (vóór of na een transplantatie CPT B of C) werden die patiënten die SVR12 bereikten en van wie laboratoriumgegevens van week 12 na behandeling beschikbaar waren (bijv. met uitsluiting van patiënten die overleden waren, die een transplantatie ondergaan hadden of van wie gegevens ontbraken op dit tijdstip) geëvalueerd voor

wijzigingen in hun MELD- (*model for end stage liver disease*, model voor terminale leveraandoening) en CPT-score.

*Wijziging in MELD-score:* 53% (72/135) en 21% (28/135) hadden respectievelijk een verbetering of geen wijziging in MELD-score vanaf de aanvang tot week 4 na behandeling; van de 35 patiënten van wie de MELD-score  $\geq 15$  was bij aanvang, had 63% (22/35) 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:* 59% (79/133) en 34% (45/133) hadden respectievelijk een verbetering of geen wijziging in CPT-score vanaf de aanvang tot week 12 na behandeling; van de 39 patiënten die bij aanvang CPT C cirrose hadden, had 56% (22/39) CPT B cirrose in week 12 na behandeling; van de 99 patiënten die CPT B cirrose hadden bij aanvang, had 29% (27/92) 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 16). Voor infectie met genotype 3 werd ledipasvir/sofosbuvir met of zonder ribavirine gegeven, ook gedurende 12 weken (tabel 17).

**Tabel 16: 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 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a. EB: aantal eerder behandelde patiënten.

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

**Tabel 17: Responspercentages (SVR12) bij patiënten met infectie met genotype 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 weken		LDV/SOF 12 weken	
	SVR	Recidief <sup>a</sup>	SVR	Recidief <sup>a</sup>
<i>Niet eerder behandeld</i>	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)
<i>Eerder behandeld</i>	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.

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

#### *Pediatrische patiënten*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ledipasvir/sofosbuvir in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van chronische hepatitis C (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van ledipasvir/sofosbuvir aan patiënten geïnficeerd 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 geïnficeerd met HCV waren de geometrische gemiddelde  $AUC_{0-24}$ -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*  $C_{max}$  voor ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 was respectievelijk 323, 618 en 707 ng/ml. De  $AUC_{0-24}$  en  $C_{max}$  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  $AUC_{0-24}$  en  $C_{max}$  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 [ $^{14}C$ ]-ledipasvir bij gezonde proefpersonen varieerde de ratio van [ $^{14}C$ ]-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 [ $^{14}C$ ]-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 uitgedemde 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 aniontransportpolyptide (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*

De farmacokinetiek van ledipasvir werd met een enkelvoudige dosis van 90 mg ledipasvir onderzocht bij HCV-negatieve patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min volgens Cockcroft-Gault, mediaan [spreiding] CrCl 22 [17-29] ml/min). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van ledipasvir tussen gezonde proefpersonen en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir onderzocht bij HCV-negatieve patiënten met een lichte (eGFR  $\geq 50$  en  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), matig-ernstige (eGFR  $\geq 30$  en  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en bij patiënten met ESRD die hemodialyse vereist. Ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie (eGFR  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) was de AUC<sub>0-inf</sub> van sofosbuvir respectievelijk 61%, 107% en 171% hoger bij een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis, terwijl de AUC<sub>0-inf</sub> van GS-331007 respectievelijk 55%, 88% en 451% hoger was. Ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie was de AUC<sub>0-inf</sub> van sofosbuvir 28% hoger bij patiënten met ESRD wanneer sofosbuvir 1 uur vóór hemodialyse werd toegediend vergeleken met 60% hoger wanneer sofosbuvir 1 uur na hemodialyse werd toegediend. De AUC<sub>0-inf</sub> van GS-331007 was bij patiënten met ESRD die sofosbuvir 1 uur vóór of 1 uur na hemodialyse kregen toegediend, respectievelijk ten minste 10 en 20 maal hoger. 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. De veiligheid en werkzaamheid van sofosbuvir zijn niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD.

#### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van ledipasvir werd met een enkelvoudige dosis van 90 mg ledipasvir onderzocht bij HCV-negatieve 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 patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat 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 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 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*

De farmacokinetiek van ledipasvir, sofosbuvir en GS-331007 bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Ledipasvir

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 perifere bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten.

Ledipasvir was niet carcinogeen in het 6 maanden durende onderzoek met rasH2 transgene muizen bij blootstellingen die tot 26 maal hoger waren dan de humane blootstelling. Een onderzoek naar de carcinogeniciteit bij ratten loopt nog.

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.

#### 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 maag-darmreacties (honden). Blootstelling aan sofosbuvir kon in onderzoek met knaagdieren niet worden gedetecteerd, waarschijnlijk als gevolg van hoge esteraseactiviteit; de blootstelling aan de belangrijkste metabooliet 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 perifere 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 metabooliet 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**

#### Tabletkern

Copovidon  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Croscarmellose-natrium  
Colloïdale watervrije silica  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide  
Macrogol 3350  
Talk  
Zonnegeel FCF aluminiumpigment (E110)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 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 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.

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

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 november 2014

**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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in. 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 - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke 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-updates.

Een RMP-update 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.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**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 aluminiumpigment (E110). Zie bijsluiters 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 bijsluiters.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN 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 International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Verenigd Koninkrijk

**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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Harvoni [Alleen buitenverpakking]

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Harvoni 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten** ledipasvir/sofosbuvir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **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

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

Harvoni is een geneesmiddel dat de werkzame stoffen ledipasvir en sofosbuvir in een enkele tablet bevat. Het wordt gebruikt voor de behandeling van een chronische (langdurige) infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen van 18 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 één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

→ Als dit op u van toepassing is, **neem dan Harvoni niet in en licht onmiddellijk uw arts in.**

- **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** (*Hypericum perforatum* – 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).

#### **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 hepatitis B heeft**, omdat uw arts u dan mogelijk nauwlettender wil controleren;
- **nierproblemen**, 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 (uw arts kan alternatieve behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel heeft gebruikt).

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u geneesmiddelen voor hartproblemen gebruikt en tijdens de behandeling last krijgt van:

- kortademigheid
- een licht gevoel in het hoofd
- hartkloppingen
- 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 en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Harvoni bij kinderen en jongeren tot 18 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 in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dat geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen. 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.**

- **Neem geen van deze geneesmiddelen in samen met Harvoni:**
  - **rifapentine** (antibioticum gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose);
  - **oxcarbazepine** (een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen);
  - **simeprevir** (een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van hepatitis C-infectie);
  - **tipranavir** (gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie).

Inname van Harvoni met een van deze middelen kan ertoe leiden dat Harvoni minder goed werkt of dat bijwerkingen van de geneesmiddelen verergeren.

**Vertel het uw arts of apotheker** als u een van de onderstaande geneesmiddelen inneemt:

- **amiodaron**, gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag;
- **tenofoviridisoproxilfumaraat** of een geneesmiddel dat tenofoviridisoproxilfumaraat 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.

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. Ribavirine kan erg schadelijk zijn voor een ongeboren baby. Daarom moeten u en uw partner speciale voorzorgsmaatregelen nemen 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 bijsluiters van ribavirine heel goed leest. Bespreek met uw arts welke effectieve anticonceptiemethode 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**

U mag geen voertuig besturen of machines bedienen als u zich moe voelt na inname van uw geneesmiddel.

### **Harvoni bevat lactose**

- **Vertel het uw arts als u lactose niet kunt verdragen of andere suikers niet kunt verdragen.** Harvoni bevat lactosemonohydraat. Indien u lactose niet kunt verdragen of indien men u heeft meegedeeld dat u andere suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Harvoni bevat zonnegeel FCF aluminiumpigment (E110)**

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

## **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**

De aanbevolen dosering is **één tablet eenmaal daags**. Uw arts zal u vertellen hoeveel weken u Harvoni moet blijven innemen.

Slik de tablet in zijn 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 hem 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 tablet in.
- Als u **meer dan 5 uur na** het innemen van Harvoni heeft overgegeven, hoeft u geen nieuwe tablet 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 tablet 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).

#### **Stop niet met het innemen van Harvoni**

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

##### **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 is te vinden 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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen 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.
- **De andere stoffen in dit middel zijn**  
*Tabletkern:*  
Copovidon, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, colloïdale watervrije silica, magnesiumstearaat  
  
*Filmomhulling:*  
Polyvinylalcohol, titaandioxide, macrogol 3350, talk, zonnegeel FCF aluminiumpigment (E110)

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

De filmomhulde tabletten zijn oranje, ruitvormige tabletten met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “7985” gegraveerd. De tablet is 19 mm lang en 10 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
- dozen met 3 flessen à 28 (84) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Verenigd Koninkrijk

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot 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 SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825999

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**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>).

#### **BIJLAGE IV**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor sofosbuvir/ledipasvir, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Er waren 32 ernstige gevallen van overgevoeligheid of voorvallen gerelateerd aan ernstige cutane bijwerkingen. Hiervan kunnen er acht worden toegeschreven aan gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, onder meer ribavirine, waarvoor huiduitslag en/of ernstige huidreacties als een bekende bijwerking worden gemeld. Bij 16 van de gevallen werd de beoordeling van de oorzaak verstoord of beperkt door factoren als eerdere medische voorgeschiedenis, ontbreken van een klinische uitkomst, negatieve herprovocatie of resolutie van de voorvallen bij voortgezet gebruik van sofosbuvir/ledipasvir. Voor de resterende acht gevallen kon een oorzakelijk verband met sofosbuvir/ledipasvir niet worden uitgesloten, maar er werd geen kenmerkende huiduitslag geïdentificeerd en geen van deze gevallen resulteerde in bekende langetermijngevolgen of overlijden.

Er waren 161 niet-ernstige gevallen van overgevoeligheid of voorvallen gerelateerd aan cutane bijwerkingen. Vijftien van de gevallen kunnen worden toegeschreven aan gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, onder meer ribavirine. Bij 135 van de gevallen werd de beoordeling van de oorzaak verstoord of beperkt door de dezelfde factor als hierboven beschreven. Voor de resterende elf gevallen kon een oorzakelijk verband met sofosbuvir/ledipasvir niet worden uitgesloten, maar net als geldt voor de ernstige gevallen, werd er geen kenmerkende huiduitslag geïdentificeerd en resulteerde geen van de gevallen in bekende langetermijngevolgen of overlijden.

Bij beoordeling van de beschikbare veiligheidsgegevens was er onvoldoende bewijs om een oorzakelijk verband vast te stellen tussen ernstige cutane bijwerkingen en sofosbuvir/ledipasvir. De gegevens werden echter wel als ondersteunend beschouwd voor een mogelijke idiosyncratische relatie tussen sofosbuvir/ledipasvir en huiduitslag.

Gezien de gegevens gepresenteerd in het beoordeelde PSUR was het PRAC dan ook van oordeel dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die sofosbuvir/ledipasvir bevatten, gerechtvaardigd waren.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor sofosbuvir/ledipasvir is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel/de geneesmiddelen die sofosbuvir/ledipasvir bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.