

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Harvoni 90 mg/400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 156,8 mg Lactose (als Monohydrat) und 261 Mikrogramm Gelborange-S-Aluminiumsalz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Orange, rautenförmige Filmtablette mit den Abmessungen 19 mm x 10 mm, mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „7985“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Harvoni sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6</i>	
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. - Harvoni kann für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + Ribavirin ^A für 12 Wochen oder Harvoni (ohne Ribavirin) für 24 Wochen. - Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + Ribavirin ^A für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). - Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni + Ribavirin ^B für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). - Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 3</i>	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin ^A für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

^A Gewichtsabhängig Ribavirin (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg), oral anzuwenden in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit.

^B Dosisempfehlungen zu Ribavirin für Patienten mit dekompensierter Zirrhose siehe Tabelle 2 unten.

Tabelle 2: Anleitung zur Dosierung von Ribavirin bei Anwendung von Harvoni in Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Patient	Ribavirin-Dosis*
Child-Pugh-Turcotte[CPT]-Klasse B-Zirrhose vor Transplantation	1.000 mg täglich bei Patienten mit einem Gewicht von < 75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 75 kg
CPT-Klasse-C-Zirrhose vor Transplantation CPT-Klasse-B- oder -C-Zirrhose vor Transplantation	Anfangsdosis 600 mg, die auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg bei Patienten mit einem Gewicht von < 75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 75 kg) erhöht werden kann, wenn sie gut vertragen wird. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

*- Wenn aus Gründen der Verträglichkeit keine normalisiertere Ribavirin-Dosis (entsprechend Gewicht und Nierenfunktion) erreicht werden kann, sollten 24 Wochen mit Harvoni + Ribavirin in Erwägung gezogen werden, um das Relapse-Risiko zu verringern.

Bei Anwendung von Ribavirin in Kombination mit Harvoni siehe auch Fachinformation von Ribavirin.

Dosisanpassungen von Ribavirin bei Patienten mit Tagesdosen von 1.000-1.200 mg

Wird Harvoni in Kombination mit Ribavirin angewendet und bei einem Patienten tritt eine schwerwiegende Nebenwirkung auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte ggf. die Ribavirin-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle 3 enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen entsprechend der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

Tabelle 3: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni

Laborwerte	Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	Ribavirin absetzen, wenn:
Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥ 2 g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	< 12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis

Nach dem Absetzen von Ribavirin aufgrund von Laborwerten, die außerhalb des Normbereiches liegen, oder klinischen Symptomen kann versucht werden, die Behandlung mit Ribavirin mit einer Dosis von 600 mg täglich wieder aufzunehmen und die Dosis dann auf 800 mg täglich zu steigern. Es wird jedoch nicht empfohlen, Ribavirin wieder auf die ursprünglich vorgesehene Dosis (1.000 mg bis 1.200 mg täglich) zu steigern.

Bei Erbrechen innerhalb von 5 Stunden nach Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette einnehmen. Wenn es mehr als 5 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) wurde die Sicherheit von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte[CPT]-Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bestimmt (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Harvoni bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen zu schlucken, unabhängig von einer Mahlzeit. Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkaugen noch zu zerkleinern (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren im Darm sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung führt zu signifikant verringerten Plasmakonzentrationen von Ledipasvir und Sofosbuvir, was einen Verlust der Wirksamkeit von Harvoni nach sich ziehen kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Harvoni sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir enthalten.

Genotyp-spezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitt 4.2. Zur genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität, siehe Abschnitt 5.1.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 3 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1). Die relative Wirksamkeit eines 12-wöchigen Behandlungsregimes mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin, verglichen mit einem 24-wöchigen Behandlungsregime mit Sofosbuvir + Ribavirin, wurde nicht untersucht. Eine konservative Behandlungsdauer über 24 Wochen wird bei allen vorbehandelten Genotyp-3-Patienten und bei den therapienaiven Genotyp-3-Patienten mit Zirrhose empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Genotyp-3-Infektionen ist die Anwendung von Harvoni (immer in Kombination mit Ribavirin) nur bei Patienten mit einem hohen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und ohne alternative Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 und 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Harvoni und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von Sofosbuvir plus direkt wirkende antivirale Mittel (DAAs) eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Harvoni behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Harvoni engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Harvoni eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die Harvoni in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Behandlung von Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV

Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A-Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir erheblich reduzieren (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A-Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Für Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Wiederbehandlung mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, unterstützen. Ebenso liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit von NS3/4A-Proteaseinhibitoren bei Patienten unterstützen, bei denen eine vorherige Therapie, die einen NS3/4A-Proteaseinhibitor enthielt, versagt hat. Solche Patienten könnten daher für die Behandlung der HCV-Infektion auf andere Wirkstoffklassen angewiesen sein. Daher sollte bei Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung eine längere Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) wurde die Sicherheit von Harvoni nicht untersucht. Bei Anwendung von Harvoni in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation von Ribavirin hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation

Die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder vor oder nach einer Lebertransplantation mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 5 und Genotyp 6 wurde nicht untersucht. Die Behandlung mit Harvoni sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von Ledipasvir und Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Harvoni wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Harvoni wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Harvoni mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Harvoni gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat

und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.

Anwendung zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration des Statins führen, was das Risiko einer Myopathie und einer Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis-B-Virus)

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich.

Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Harvoni wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Sonstige Bestandteile

Harvoni enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Es enthält außerdem Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Harvoni Ledipasvir und Sofosbuvir enthält, kann es während der Behandlung mit Harvoni zu allen Wechselwirkungen kommen, die für die jeweiligen Einzelwirkstoffe festgestellt wurden.

Potentielle Auswirkungen von Harvoni auf andere Arzneimittel

Ledipasvir ist ein *In-vitro*-Inhibitor des Wirkstofftransporters P-gp und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP) und kann die intestinale Resorption gleichzeitig angewendeter Substrate dieser Transporter erhöhen. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Ledipasvir ein schwacher Induktor metabolisierender Enzyme wie CYP3A4, CYP2C und UGT1A1 sein könnte. Die Plasmakonzentrationen von Wirkstoffen, die Substrate dieser Enzyme sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Ledipasvir/Sofosbuvir vermindert sein. *In vitro* hemmt Ledipasvir die intestinalen Enzyme CYP3A4 und UGT1A1. Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, sollten mit Vorsicht angewendet und die Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Harvoni

Ledipasvir und Sofosbuvir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP, GS-331007 dagegen nicht.

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), können zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Ledipasvir und Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Ledipasvir/Sofosbuvir vermindert wird. Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Harvoni ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von Ledipasvir und Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Harvoni wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp und/oder BCRP hemmen, kann einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Ledipasvir und Sofosbuvir verursachen, ohne dass

es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von GS-331007 kommt; Harvoni kann gleichzeitig mit P-gp- und/oder BCRP-Inhibitoren angewendet werden. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, die über CYP450- oder UGT1A1-Enzyme vermittelt werden, sind nicht zu erwarten.

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit Harvoni verändern kann, wird eine engmaschige Überwachung der INR-Werte empfohlen.

Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln

Tabelle 4 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90 %-Konfidenzintervall [KI] des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte [GLSM, *geometric least-squares mean*] innerhalb [\leftrightarrow], oberhalb [\uparrow] oder unterhalb [\downarrow] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Bei den beschriebenen Wechselwirkungen handelt es sich entweder um solche, die in Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir oder mit Ledipasvir und Sofosbuvir als Einzelwirkstoffe beobachtet wurden, oder um vorhergesagte Wechselwirkungen, die unter Ledipasvir/Sofosbuvir auftreten könnten. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 4: Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL		
		Die Löslichkeit von Ledipasvir vermindert sich mit steigendem pH-Wert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die den gastrischen pH Wert erhöhen, die Konzentration von Ledipasvir verringern.
<i>Antazida</i>		
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> \downarrow Ledipasvir \leftrightarrow Sofosbuvir \leftrightarrow GS-331007 (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Harvoni einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten.
<i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Famotidin (40 mg-Einzeldosis)/ Ledipasvir (90 mg Einzeldosis) ^c / Sofosbuvir (400 mg-Einzeldosis) ^{c, d} Gleichzeitig mit Harvoni angewendetes Famotidin ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e	Ledipasvir \downarrow C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) \leftrightarrow AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir \uparrow C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) \leftrightarrow AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 \leftrightarrow C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) \leftrightarrow AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu Harvoni angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<p>Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ Ledipasvir (90-mg-Einzeldosis)^c/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis)^{c, d}</p> <p>12 Stunden vor Harvoni angewendetes Famotidin^d</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)</p>	
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>		
<p>Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90-mg-Einzeldosis)^c/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis)^c</p> <p>Gleichzeitig mit Harvoni angewendetes Omeprazol</p> <p>Lansoprazol^e Rabeprazol^e Pantoprazol^e Esomeprazol^e</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)</p>	<p>Protonenpumpeninhibitoren in Dosen, die mit Omeprazol 20 mg vergleichbar sind, können gleichzeitig mit Harvoni eingenommen werden. Protonenpumpeninhibitoren sollten nicht vor Harvoni eingenommen werden.</p>
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron	Wechselwirkungen nicht untersucht.	Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Harvoni wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Digoxin	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht.</p> <p><i>Erwartung:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Hemmung des P-gp)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni ist Vorsicht geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatranetexilat	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht.</p> <p><i>Erwartung:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Hemmung des P-gp)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Harvoni wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Ein Blutgerinnungstest hilft bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer gesteigerten Dabigatran-Exposition.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Vitamin-K-Antagonisten	Wechselwirkungen nicht untersucht.	Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Dies ist durch Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit Harvoni begründet.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit den starken intestinalen P-gp-Induktoren Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von Ledipasvir und Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90-mg-Einzeldosis) ^d	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Beobachtet:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Rifampicin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^d	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (Induktion des P-gp)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Rifabutin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Rifabutin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von Ledipasvir und Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV		
Simeprevir (150 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (30 mg einmal täglich)	Simeprevir ↑ C _{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Die Konzentrationen von Ledipasvir, Sofosbuvir und Simeprevir sind erhöht, wenn Simeprevir gleichzeitig mit Harvoni angewendet wird. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Simeprevir ^h	Simeprevir ↔ C _{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^{c/} Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C _{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^{c/} Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^{c, d}	<p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
Abacavir/ Lamivudin (600 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^{c/} Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^{c, d}	<p>Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Abacavir/ Lamivudin erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN		
Atazanavir, geboostert durch Ritonavir (300 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^c / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder (durch Ritonavir geboostertem) Atazanavir erforderlich.</p> <p>Zur Kombination von Tenofovir/Emtricitabin + Atazanavir/Ritonavir siehe unten.</p>
<p>Atazanavir, geboostert durch Ritonavir (300 mg/ 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich)^c/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)^{c, d}</p> <p>Gleichzeitig angewendet^f</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Bei Anwendung mit Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir bewirkte Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir.</p> <p>Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) ist nicht erwiesen.</p> <p>Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Konzentrationen von Atazanavir sind ebenfalls erhöht, verbunden mit einem Risiko für erhöhte Bilirubin-Spiegel/Ikterus. Dieses Risiko ist noch höher, wenn im Rahmen der HCV-Behandlung Ribavirin angewendet wird.</p>

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^d	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder (durch Ritonavir geboostertem) Darunavir erforderlich.</p> <p>Zur Kombination von Tenofovir/Emtricitabin + Darunavir/Ritonavir siehe unten.</p>
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/ 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)^{c, d}</p> <p>Gleichzeitig angewendet^f</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↑ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↑ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Bei Anwendung mit Darunavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofoviridisoproxilfumarat bewirkte Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir.</p> <p>Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) ist nicht erwiesen.</p> <p>Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Lopinavir, geboostert durch Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Bei Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofoviridisoproxilfumarat ist zu erwarten, dass Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) ist nicht erwiesen. Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).
Tipranavir, geboostert durch Ritonavir	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und (durch Ritonavir geboostertem) Tipranavir zu einer niedrigeren Konzentration von Ledipasvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN		
Raltegravir (400 mg zweimal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Raltegravir erforderlich.
Raltegravir (400 mg zweimal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^c / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^c	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Beobachtet:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Bei Anwendung mit Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat ist zu erwarten, dass Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt.</p> <p>Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) ist nicht erwiesen.</p> <p>Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion des P-gp)</p>	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Johanniskraut, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN		
Rosuvastatin ⁸	<p>↑ Rosuvastatin</p> <p>(Hemmung der Wirkstofftransporter OATP und BCRP)</p>	Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rosuvastatin kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin (mehrfache Erhöhung der AUC) führen, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse einhergeht. Die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rosuvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Pravastatin kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Pravastatin führen, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einhergeht. Eine klinische und biochemische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen; eine Dosisanpassung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).
Andere Statine	<i>Erwartung:</i> ↑ Statine	Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni sollte die Gabe einer reduzierten Statin-Dosis in Betracht gezogen werden, sowie eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen des Statins erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ledipasvir	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Methadon erforderlich.
Methadon (Methadon-Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^d	R-Methadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-Methadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin ^g	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Ciclosporin erforderlich.
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^h	Ciclosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Tacrolimus	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ledipasvir	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Tacrolimus erforderlich.
Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Ethinylestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Es ist keine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva erforderlich.
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Ethinylestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der pharmakokinetischen Parameter der Wirkstoffe, die gleichzeitig mit den zu untersuchenden Wirkstoffen (ein Wirkstoff allein oder beide in Kombination) angewendet wurden. Kein Effekt = 1,00.

b. Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.

c. Angewendet als Harvoni.

d. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70-143 %.

e. Dies sind Wirkstoffe einer Arzneimittelgruppe, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.

f. Zeitversetzte Anwendung (12 Stunden Abstand) von Atazanavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder Darunavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat und Harvoni führte zu vergleichbaren Ergebnissen.

g. Diese Studie wurde unter gleichzeitiger Anwendung zweier weiterer direkt wirkender antiviralen Wirkstoffe durchgeführt.

h. Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich 80-125 %.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wird Harvoni in Kombination mit Ribavirin angewendet, muss sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass bei weiblichen Patienten und den Partnerinnen männlicher Patienten eine Schwangerschaft vermieden wird. Bei allen gegenüber Ribavirin exponierten Tierarten wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen festgestellt. Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation von Ribavirin angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Ribavirin.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Ledipasvir, Sofosbuvir oder Harvoni bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine signifikanten Wirkungen von Ledipasvir oder Sofosbuvir auf die fetale Entwicklung beobachtet. Es war jedoch nicht möglich, die bei der Ratte erreichten Bereiche der Sofosbuvir-Exposition im Verhältnis zur menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis genau abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Harvoni während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ledipasvir oder Sofosbuvir und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Ledipasvir und Metabolite von Sofosbuvir in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Harvoni während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Harvoni auf die Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen von Ledipasvir oder Sofosbuvir auf die Fertilität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Harvoni und Ribavirin gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von Ribavirin während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch Fachinformation von Ribavirin).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Harvoni (allein oder in Kombination mit Ribavirin) hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass Erschöpfung bei Patienten unter Ledipasvir/Sofosbuvir häufiger auftrat als unter Placebo.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Sicherheit von Ledipasvir/Sofosbuvir beruht auf gepoolten Daten aus drei klinischen Phase-3-Studien (ION-3, ION-1 und ION-2) mit 215, 539 bzw. 326 Patienten, die 8, 12 bzw. 24 Wochen lang mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt wurden, sowie mit 216, 328 bzw. 328 Patienten, die 8, 12 bzw. 24 Wochen lang eine Kombinationstherapie aus Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin erhielten. In diesen Studien gab es keine Kontrollgruppe, die kein Ledipasvir/Sofosbuvir erhielt. Weitere Daten stammen aus einem doppelblinden Vergleich der Sicherheit von Ledipasvir/Sofosbuvir (12 Wochen) und Placebo bei 155 zirrhotischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen dauerhaft absetzten, betrug 0 %, < 1 % bzw. 1 % der Patienten, die 8, 12 bzw. 24 Wochen lang mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt wurden, sowie < 1 %, 0 % bzw. 2 % der Patienten, die 8, 12 bzw. 24 Wochen lang eine Kombinationstherapie aus Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin erhielten.

In klinischen Studien traten Erschöpfung und Kopfschmerzen bei Patienten unter Ledipasvir/Sofosbuvir häufiger auf als unter Placebo. Bei Anwendung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit Ribavirin stimmten die häufigsten Nebenwirkungen einer Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin-Kombinationstherapie mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ribavirin überein, ohne dass es zu einer Zunahme von Häufigkeit oder Schweregrad der erwarteten Nebenwirkungen kam.

Bei der Behandlung mit Harvoni wurden die folgenden Nebenwirkungen festgestellt (Tabelle 5). Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 5: Nebenwirkungen, die im Rahmen einer Harvoni-Behandlung festgestellt wurden

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig	Hautausschlag
Nicht bekannt	Angioödem
<i>Allgemeine Erkrankungen:</i>	
Sehr häufig	Erschöpfung

Patienten mit dekompenzierter Zirrhose und/oder Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation
Das Sicherheitsprofil von Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung und/oder nach einer Lebertransplantation wurde in zwei offenen Studien (SOLAR-1 und SOLAR-2) untersucht. Bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose und/oder nach einer Lebertransplantation, die Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet. Auch wenn in dieser Studie unerwünschte Ereignisse, einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, häufiger auftraten im Vergleich zu Studien, an denen keine dekompenzierten Patienten und/oder Patienten mit bereits erfolgter Lebertransplantation teilnahmen, stimmten die beobachteten unerwünschten Ereignisse mit denjenigen überein, die im Rahmen des klinischen Bildes bei fortgeschrittener Lebererkrankung und/oder Transplantation zu erwarten waren oder stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ribavirin überein (siehe Abschnitt 5.1 für Einzelheiten zur Studie).

Während der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin sank die Hämoglobinkonzentration bei 39 % der Patienten auf < 10 g/dl bzw. bei 13 % auf $< 8,5$ g/dl. Ribavirin wurde von 15 % der Patienten abgesetzt.

Bei 7 % der Patienten mit Lebertransplantat kam es zu einer Anpassung ihrer immunsuppressiven Therapie.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Harvoni bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Harvoni bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und/oder Arzneimitteln, die die Herzfrequenz senken, beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchsten dokumentierten Dosen von Ledipasvir und Sofosbuvir waren 120 mg zweimal täglich über 10 Tage bzw. eine Einzeldosis von 1.200 mg. In diesen Studien mit gesunden Probanden wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet, und die Nebenwirkungen waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Placebogruppen beobachtet wurden. Die Wirkungen höherer Dosen sind nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Harvoni. Bei einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung mit Harvoni umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Hämodialyse führt wahrscheinlich nicht zu einer bedeutsamen Entfernung von Ledipasvir, da Ledipasvir in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden ist. Der zirkulierende Hauptmetabolit von Sofosbuvir, GS-331007, kann mittels Hämodialyse mit einem Extraktionsverhältnis von 53 % wirksam entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: J05AX65

Wirkmechanismus

Ledipasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist. Eine biochemische Bestätigung der NS5A-Hemmung durch Ledipasvir ist derzeit nicht möglich, da NS5A keine enzymatische Funktion besitzt. *In-vitro*-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Ledipasvir darstellt.

Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogon-Triphosphat (GS-461203) mittels der NS5B-Polymerase in die HCV-RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt. GS-461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) hemmt weder humane DNA- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase.

Antivirale Aktivität

Die EC₅₀-Werte von Ledipasvir und Sofosbuvir gegen ungekürzte oder chimäre Replikons, die NS5A- und NS5B-Sequenzen aus klinischen Isolaten kodierte, sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Zugabe von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV, verminderte jedoch die antivirale Aktivität von Ledipasvir gegen HCV-Replikons des Genotyps 1a um das 12-fache.

Tabelle 6: Aktivität von Ledipasvir und Sofosbuvir gegen chimäre Replikons

Replikon-Genotyp	Aktivität von Ledipasvir (EC ₅₀ , nM)		Aktivität von Sofosbuvir (EC ₅₀ , nM)	
	Stabile Replikons	Transiente NS5A-Replikons Median (Bereich) ^a	Stabile Replikons	Transiente NS5B-Replikons Median (Bereich) ^a
Genotyp 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyp 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyp 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyp 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyp 4a	0,39	-	40	-
Genotyp 4d	0,60	-	-	-
Genotyp 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotyp 6e	264 ^b	-	-	-

a. Transiente Replikons, die NS5A- oder NS5B-Gene trugen, aus Patientenisolaten.

b. Die chimären Replikons, die NS5A-Gene der Genotypen 2b, 5a, 6a und 6e trugen, wurden für die Untersuchung von Ledipasvir verwendet, während die chimären Replikons, die NS5B-Gene der Genotypen 2b, 5a oder 6a trugen, für die Untersuchung von Sofosbuvir verwendet wurden.

Resistenz

In Zellkultur

In Zellkulturen wurden HCV-Replikons der Genotypen 1a und 1b mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir war beim Genotyp 1a und 1b mit der primären NS5A-Substitution Y93H verbunden. Darüber hinaus entwickelte sich in den Replikons des Genotyps 1a eine Q30E-Substitution. Die gezielte Mutagenese von NS5A-RAV zeigte Folgendes: Substitutionen, die zu einer > 100-fachen und ≤ 1.000-fachen Änderung der Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir führten, sind Q30H/R, L31I/M/V, P32L und Y93T für Genotyp 1a sowie P58D und Y93S für Genotyp 1b; Substitutionen, die zu einer > 1.000-fachen Änderung führten, sind M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S für Genotyp 1a sowie A92K und Y93H für Genotyp 1b.

In Zellkulturen wurden HCV-Replikons mehrerer Genotypen, einschließlich 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a und 6a, mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir war bei allen untersuchten Replikon-Genotypen mit der primären NS5B-Substitution S282T verbunden. Die gezielte Mutagenese der S282T-Substitution in Replikons von 8 Genotypen führte zu einer 2- bis 18-fach geringeren Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir und einer Verminderung der viralen Replikationskapazität um 89 % bis 99 % im Vergleich zum entsprechenden Wildtyp.

In klinischen Studien – Genotyp 1

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die Ledipasvir/Sofosbuvir in Phase-3-Studien (ION-3, ION-1 und ION-2) erhielten, waren 37 Patienten (29 mit Genotyp 1a und 8 mit Genotyp 1b) aufgrund eines virologischen Versagens oder eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs und einer HCV-RNA-Konzentration > 1.000 I.E./ml für eine Resistenzanalyse geeignet. NS5A- und NS5B-Tiefensequenzierungsdaten (Assay-Cutoff: 1 %) nach Studienbeginn lagen für 37/37 bzw. 36/37 Patienten vor.

Mit Resistenz assoziierte Varianten (RAV) von NS5A wurden nach Studienbeginn in Isolaten von 29/37 Patienten (22/29 mit Genotyp 1a und 7/8 mit Genotyp 1b) beobachtet, die kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR, *sustained virologic response*) erreichten. Unter den 29 Patienten mit

Genotyp 1a, die für eine Resistenztestung geeignet waren, zeigten sich zum Zeitpunkt des Versagens bei 22/29 Patienten (76 %) eine oder mehrere NS5A-RAV an den Positionen K24, M28, Q30, L31, S38 und Y93, während die übrigen 7/29 Patienten zum Zeitpunkt des Versagens keine NS5A-RAV aufwiesen. Die häufigsten Varianten waren Q30R, Y93H und L31M. Unter den 8 Patienten mit Genotyp 1b, die für eine Resistenztestung geeignet waren, wiesen zum Zeitpunkt des Versagens 7/8 Patienten (88 %) eine oder mehrere NS5A-RAV an den Positionen L31 und Y93 auf, während bei 1/8 Patienten zu diesem Zeitpunkt keine NS5A-RAV festgestellt wurden. Die häufigste Variante war Y93H. Von den 8 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Versagens keine NS5A-RAV vorlagen, erhielten 7 Patienten eine 8-wöchige Behandlung (n = 3 mit Ledipasvir/Sofosbuvir; n = 4 mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin) und 1 Patient eine 12-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. In Phänotyp-Analysen zeigte sich in den nach Studienbeginn untersuchten Isolaten von Patienten, die zum Zeitpunkt des Versagens NS5A-RAV aufwiesen, eine 20- bis mindestens 243-fach (höchste untersuchte Dosis) reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir. Die gezielte Mutagenese der Y93H-Substitution in den Genotypen 1a und 1b sowie der Q30R- und L31M-Substitution in Genotyp 1a führte zu einer erheblich geringeren Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir (Änderung des EC₅₀-Wertes um das 544- bis 1.677-fache).

Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung nach Transplantation oder Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung entweder vor oder nach Transplantation (SOLAR-1- und SOLAR-2-Studien) war ein Relapse assoziiert mit dem Nachweis einer oder mehrerer NS5A RAVs: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D und Y93H/C bei 12/14 Patienten mit Genotyp 1a und L31M, Y93H/N bei 6/6 Patienten mit Genotyp 1b.

Eine NS5B-Substitution E237G) wurde zum Zeitpunkt des Relapses in 3 Patienten (1 Genotyp 1b und 2 Genotypen 1a in den Phase-3-Studien (ION-3, ION-1 und ION-2) und bei 3 Patienten mit Genotyp 1a eine Infektion in den SOLAR-1- und SOLAR-2-Studien detektiert. Die E237G-Substitution zeigte eine 1,3-fach reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir im Genotyp-1a-Replikon-Test. Die klinische Relevanz dieser Substitution ist derzeit nicht bekannt.

Die mit einer Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B wurde in den Phase-3-Studien in keinem Isolat von Patienten mit virologischem Versagen gefunden. Jedoch wurde die NS5B-S282T-Substitution in Kombination mit den NS5A-Substitutionen L31M, Y93H und Q30L bei einem Patienten festgestellt, bei dem es in einer Phase-2-Studie (LONESTAR) nach 8-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir zu virologischem Versagen gekommen war. Dieser Patient wurde anschließend erneut mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen behandelt, wobei nach der erneuten Behandlung eine SVR erreicht wurde.

In der SIRIUS-Studie (siehe „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ weiter unten) kam es bei 5 Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 nach der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin zu einem Relapse. NS5A-RAV wurden bei 5/5 Patienten beim Relapse gefunden (für Genotyp 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] und Q30R [n = 1]; für Genotyp 1b: Y93H [n = 3]).

In klinischen Studien – Genotyp 2, 3, 4, 5 und 6

NS5A-RAV: In der klinischen Studie kam es bei keinem der Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 2 zu einem Relapse, daher liegen keine Daten zu NS5A-RAV zum Zeitpunkt des virologischen Versagens vor.

Bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und virologischem Versagen wurden zum Zeitpunkt des Versagens in der Regel keine NS5A-RAV (einschließlich einer Anreicherung von zu Studienbeginn vorliegender RAV) festgestellt (n = 17).

Es wurden nur wenige Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 4, 5 und 6 untersucht (insgesamt 5 Patienten mit virologischem Versagen). Bei einem Patienten trat die NS5A-Substitution Y93C im HCV auf (Genotyp 4), während bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Versagens zu Studienbeginn vorliegende NS5A-RAV beobachtet wurden. In der SOLAR-2-Studie entwickelte ein Patient mit Genotyp 4d eine NS5B-Substitution E237G zum Zeitpunkt des Relapses. Die klinische Relevanz dieser Substitution ist derzeit nicht bekannt.

NS5B-RAV: Die NS5B-Substitution S282T trat im HCV von 1 von 17 Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und virologischem Versagen auf, sowie im HCV von 1/3, 1/1 und 1/1 Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 4, 5 bzw. 6 und virologischem Versagen.

Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV-Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis

Genotyp 1

Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A-RAV, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis zu untersuchen. In der gepoolten Analyse der Phase-3-Studien wiesen 16 % der Patienten zu Studienbeginn bereits NS5A-RAV auf, die unabhängig vom Subtyp durch Populations- oder Tiefensequenzierung identifiziert wurden. Bei Patienten, bei denen es in den Phase-3-Studien zu einem Relapse kam, waren zu Studienbeginn NS5A-RAV überrepräsentiert (siehe „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“).

Nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (ohne Ribavirin) bei vorbehandelten Patienten (Gruppe 1 der ION-2-Studie) erreichten 4/4 Patienten mit einer NS5A-RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung der Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir um das ≤ 100 -fache führt, eine SVR. In der gleichen Behandlungsgruppe kam es bei Patienten mit einer NS5A-RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung um das > 100 -fache führt, bei 4/13 (31 %) Patienten zu einem Relapse, verglichen mit 3/95 (3 %) bei Patienten ohne jegliche RAV zu Studienbeginn bzw. mit einer RAV zu Studienbeginn, die zu einer Änderung um das ≤ 100 -fache führt.

Nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin bei vorbehandelten Patienten mit kompensierter Zirrhose (SIRIUS, n = 77) erreichten 8/8 Patienten mit einer NS5A-RAV zu Studienbeginn, die zu einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir um das > 100 -fache führt, eine SVR12.

Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung nach Transplantation (SOLAR-1- und SOLAR-2-Studien) und mit NS5A-RAVs zu Studienbeginn (n = 23), trat nach 12-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin kein Relapse auf. Bei Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung (vor und nach Transplantation) kam es bei 4/16 (25 %) Patienten mit NS5A-RAVs, die eine > 100 -fache Resistenz vermitteln, nach 12-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin zu einem Relapse. Im Vergleich dazu kam es bei 7/120 (6 %) Patienten, die zu Studienbeginn keine NS5A-RAVs oder RAVs aufwiesen, die eine ≤ 100 -fache Resistenz vermitteln, zu einem Relapse.

Die Gruppe von NS5A-RAV, die eine > 100 -fache Veränderung bewirkte und bei Patienten festgestellt wurde, umfasste Substitutionen in Genotyp 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) oder in Genotyp 1b (Y93H). Der Anteil dieser NS5A-RAV, die zu Studienbeginn mittels Tiefensequenzierung beobachtet wurden, variierte von sehr niedrig (Assay-Cutoff: 1 %) bis hoch (Hauptanteil der Population im Plasma).

Mittels Populations- oder Tiefensequenzierung wurde in den Phase-3-Studien zu Studienbeginn bei keinem Patienten in der NS5B-Sequenz die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T gefunden. Eine SVR wurde bei allen 24 Patienten erreicht (n = 20 mit L159F+C316N; n = 1 mit L159F; n = 3 mit N142T), bei denen zu Studienbeginn mit Resistenz gegen NS5B-Nukleosidinhibitoren assoziierte Varianten vorlagen.

Genotyp 2, 3, 4, 5 und 6

Aufgrund des begrenzten Umfangs der Studien wurde der Einfluss von NS5A-RAV zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis bei Patienten mit CHC vom Genotyp 2, 3, 4, 5 oder 6 nicht vollständig untersucht. Für das Vorliegen *versus* Fehlen von NS5A-RAV zu Studienbeginn wurden keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das Behandlungsergebnis beobachtet.

Kreuzresistenz

Ledipasvir war uneingeschränkt aktiv gegen die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B, während alle mit Ledipasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen in NS5A uneingeschränkt empfindlich gegenüber Sofosbuvir waren. Sowohl Sofosbuvir als auch Ledipasvir zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren und NS3-Proteaseinhibitoren, assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität. NS5A-Substitutionen, die eine Resistenz gegen Ledipasvir bewirken, können die antivirale Aktivität anderer NS5A-Inhibitoren reduzieren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Harvoni (Ledipasvir [LDV]/Sofosbuvir [SOF]) wurde in drei offenen Phase-3-Studien mit den verfügbaren Daten von insgesamt 1.950 Patienten mit CHC vom Genotyp 1 untersucht. Diese drei Phase-3-Studien umfassten eine Studie an nicht zirrhotischen, therapienaiven Patienten (ION-3), eine Studie an zirrhotischen und nicht zirrhotischen, therapienaiven Patienten (ION-1) sowie eine Studie an zirrhotischen und nicht zirrhotischen Patienten mit Versagen einer vorherigen Interferon-haltigen Behandlung, darunter Behandlungsregime mit einem HCV-Proteaseinhibitor (ION-2). Die Patienten in diesen Studien hatten eine kompensierte Lebererkrankung. In allen drei Phase-3-Studien wurde die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin untersucht.

In jeder Studie war die Behandlungsdauer vorgegeben. Die HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Version 2.0) in Verbindung mit dem „High Pure System“ gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (LLOQ, *lower limit of quantification*) des Tests lag bei 25 I.E./ml. Die SVR war der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde, und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende.

Therapienaive Erwachsene ohne Zirrhose – ION-3 (Studie 0108) – Genotyp 1

In der ION-3-Studie wurden eine 8-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin sowie eine 12-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei therapienaiven, nicht zirrhotischen Patienten mit CHC vom Genotyp 1 untersucht. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt und nach HCV-Genotyp (1a versus 1b) stratifiziert.

Tabelle 7: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-3-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 8 Wochen (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 216)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 216)	INSGESAMT (n = 647)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Männliches Geschlecht	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afroamerikanisch	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Weiß	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC-Genotyp	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Nicht auswertbar	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Ein Patient in der Gruppe der 8-wöchigen LDV/SOF-Behandlung hatte keinen bestätigten Genotyp-1-Subtyp.

b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 8: Ansprechraten in der ION-3-Studie

	LDV/SOF 8 Wochen (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 216)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/215	0/216	0/216
Relapse ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Sonstiges ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotyp</i>			
Genotyp 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyp 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Die 8-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin war der 8-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin (Behandlungsunterschied 0,9 %; 95 %-Konfidenzintervall: -3,9 % bis 5,7 %) sowie der 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsunterschied -2,3 %; 97,5 %-Konfidenzintervall: -7,2 % bis 3,6 %) nicht unterlegen. Bei Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < 6 Millionen I.E./ml zu Studienbeginn betrug die SVR 97 % (119/123) nach 8-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und 96 % (126/131) nach 12-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Tabelle 9: Relapseraten nach Werten zu Studienbeginn in der ION-3-Studie, Patientengruppe mit virologischem Versagen*

	LDV/SOF 8 Wochen (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 Wochen (n = 210)	LDV/SOF 12 Wochen (n = 211)
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Weiblich	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28-Genotyp</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 zu Studienbeginn^a</i>			
HCV-RNA < 6 Millionen I.E./ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV-RNA ≥ 6 Millionen I.E./ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Ohne Patienten, die für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar waren oder ihre Einwilligung widerrufen haben.

a. HCV-RNA-Werte wurden mit Hilfe des Roche TaqMan Assay bestimmt; der HCV-RNA-Wert eines Patienten kann bei jeder Visite variieren.

Therapienaive Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION-1 (Studie 0102) – Genotyp 1

Bei der ION-1-Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei 865 therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1 einschließlich Patienten mit Zirrhose (1:1:1-Randomisierung). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen *versus* Fehlen einer Zirrhose sowie nach HCV-Genotyp (1a *versus* 1b).

Tabelle 10: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-1-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 12 Wochen (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 217)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (n = 217)	INSGESAMT (n = 865)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Männliches Geschlecht	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afro-amerikanisch	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Weiß	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC-Genotyp	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Nicht auswertbar	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Zwei Patienten in der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF-Behandlung, ein Patient in der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung, zwei Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF-Behandlung und zwei Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung hatten keinen bestätigten Genotyp-1-Subtyp.

b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 11: Ansprechraten in der ION-1-Studie

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 217)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>				
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relapse ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Sonstiges ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>SVR-Raten ausgewählter Subgruppen</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyp 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Zirrhose^d</i>				
Nein	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. Jeweils ein Patient wurde aus der Gruppe der 12-wöchigen LDV/SOF-Behandlung bzw. aus der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung ausgeschlossen, da beide Patienten mit CHC vom Genotyp 4 infiziert waren.

b. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

c. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

d. Patienten mit fehlendem Zirrhose-Status wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

Vorbehandelte Erwachsene mit oder ohne Zirrhose – ION-2 (Studie 0109) – Genotyp 1

ION-2 war eine randomisierte, offene Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (1:1:1:1-Randomisierung) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose nach Versagen einer vorherigen Interferonhaltigen Therapie, einschließlich Behandlungsregimen mit einem HCV-Proteaseinhibitor. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen versus Fehlen einer Zirrhose, nach HCV-Genotyp (1a versus 1b) sowie nach dem Ansprechen auf die vorherige HCV-Therapie (Relapse/Breakthrough versus kein Ansprechen [Non-Response]).

Tabelle 12: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn in der ION-2-Studie

Patientendisposition	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 Wochen (n = 111)	INSGESAMT (n = 440)
Alter (Jahre): Median (Bereich)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Männliches Geschlecht	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Ethnische Zugehörigkeit: Schwarz/ Afro-amerikanisch	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Weiß	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Vorherige HCV-Therapie</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
HCV-Proteaseinhibitor + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC-Genotyp	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Durch FibroTest bestimmter Metavir-Score^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Nicht auswertbar	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

- a. Bei einem Patienten in der Gruppe der 24-wöchigen LDV/SOF-Behandlung und einem Patienten in der 24-wöchigen LDV/SOF+RBV-Behandlung lag ein Versagen einer vorherigen Behandlung mit einem nicht-pegylierten Interferon vor.
b. Vorliegende FibroTest-Ergebnisse wurden den Metavir-Scores wie folgt zugeordnet: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabelle 13: Ansprechraten in der ION-2-Studie

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>				
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/109	0/111	0/109	≤ 1 % (1/111)
Relapse ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Sonstiges ^b	0/109	0/111	≤ 1 % (1/109)	0/111
<i>SVR-Raten ausgewählter Subgruppen</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyp 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Zirrhose</i>				
Nein	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Ja ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Vorherige HCV-Therapie</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
HCV-Proteaseinhibitor + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

- a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.
b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).
c. Patienten, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.
d. Metavir-Score = 4 oder Ishak-Score ≥ 5 nach Leberbiopsie, oder FibroTest-Score von > 0,75 und (APRI) von > 2.

Tabelle 14 zeigt die Relapseraten ausgewählter Subgruppen nach 12-wöchigem Behandlungsregime (mit oder ohne Ribavirin) (siehe auch vorherigen Abschnitt „Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV-Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis“). Bei nicht zirrhatischen Patienten traten Relapse nur bei Anwesenheit von NS5A-RAV zu Studienbeginn und während der

Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin auf. Bei zirrhotischen Patienten traten Relapse bei beiden Behandlungsregimen und bei Fehlen bzw. Vorliegen von NS5A-RAV zu Studienbeginn auf.

Tabelle 14: Relapseraten ausgewählter Subgruppen in der ION-2-Studie

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 Wochen (n = 111)	LDV/SOF 24 Wochen (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (n = 111)
Anzahl der Responder am Ende der Behandlung	108	111	109	110
<i>Zirrhose</i>				
Nein	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Ja	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Vorliegen Resistenz assoziierter NS5A-Substitutionen zu Studienbeginn^c</i>				
Nein	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Ja	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Alle 4 nicht zirrhotischen Patienten mit Relapse wiesen mit Resistenz assoziierte NS5A-Polymorphismen zu Studienbeginn auf.

b. Patienten, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

c. Analysen (mittels Tiefensequenzierung) schlossen mit Resistenz assoziierte NS5A-Polymorphismen ein, die eine > 2,5-fache Änderung des EC₅₀-Wertes bewirkten (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T und Y93C/F/H/N/S bei einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a und L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K und Y93C/H/N/S bei einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b).

d. 3/3 dieser Patienten hatten eine Zirrhose.

e. 0/4 dieser Patienten hatten eine Zirrhose.

f. Bei einem Patienten, bei dem die Viruslast am Ende der Behandlung < LLOQ war, lagen keine NS5A-Daten zu Studienbeginn vor, weshalb er aus der Analyse ausgeschlossen wurde.

Vorbehandelte Erwachsene mit Zirrhose – SIRIUS – Genotyp 1

SIRIUS schloss Patienten mit kompensierter Zirrhose ein, bei denen eine erste Behandlung mit pegyliertem Interferon (PEG-IFN) + Ribavirin und danach ein Behandlungsregime bestehend aus einem pegylierten Interferon + Ribavirin + einem NS3/4A-Proteaseinhibitor versagte. Die Bestimmung der Zirrhose erfolgte durch Biopsie, Fibroscan (> 12,5 kPa) oder FibroTest > 0,75 und einem AST/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI) von > 2.

Die Studie (doppelblind und placebokontrolliert) untersuchte eine 24-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (mit Ribavirin-Placebo) *versus* eine 12-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin. Patienten der letzteren Behandlungsgruppe erhielten während der ersten 12 Wochen Placebo (anstelle von Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin), gefolgt von einer verblindeten aktiven Therapie während der anschließenden 12 Wochen. Patienten wurden stratifiziert nach HCV-Genotyp (1a *versus* 1b) und vorherigem Ansprechen auf die Behandlung (ob eine HCV-RNA < LLOQ erreicht worden war).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter lag bei 56 Jahren (Bereich: 23 bis 77); 74 % der Patienten waren männlich; 97 % waren weiß; 63 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; 94 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT).

Von den 155 aufgenommenen Patienten setzte 1 Patient, während er Placebo erhielt, die Behandlung ab. Von den übrigen 154 Patienten erreichten insgesamt 149 in beiden Behandlungsgruppen eine SVR12; 96 % (74/77) der Patienten der Ledipasvir/Sofosbuvir-Gruppe mit Ribavirin über 12 Wochen und 97 % (75/77) der Patienten der Ledipasvir/Sofosbuvir-Gruppe über 24 Wochen. Bei allen 5 Patienten, die keine SVR12 erreichten, kam es zu einem Relapse nachdem ein Ansprechen am Ende der Behandlung erreicht worden war (siehe Abschnitt „Resistenz“ – „In klinischen Studien“ weiter oben).

Vorbehandelte Erwachsene mit Versagen einer Behandlung mit Sofosbuvir + Ribavirin ± PEG-IFN

Die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Sofosbuvir + Ribavirin ± PEG-IFN ist in zwei klinischen Studien belegt worden. In Studie 1118 wurden 44 Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1, darunter 12 zirrhotische Patienten, bei denen zuvor eine Behandlung mit Sofosbuvir + Ribavirin + PEG-IFN oder mit Sofosbuvir + Ribavirin

versagt hatte, 12 Wochen lang mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin behandelt. Die SVR lag bei 100 % (44/44). In der Studie ION-4 wurden 13 Patienten mit HCV/HIV-1-Koinfektion vom Genotyp 1, darunter 1 zirrhotischer Patient, bei denen zuvor ein Behandlungsregime mit Sofosbuvir + Ribavirin versagt hatte, aufgenommen. Die SVR nach 12 Wochen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir lag bei 100 % (13/13).

Erwachsene mit HCV/HIV-Koinfektion – ION-4

ION-4 war eine offene klinische Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin bei HCV-therapienaiven und -vorbehandelten Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder 4 und einer Koinfektion mit HIV-1. Bei den vorbehandelten Patienten hatte die vorherige Behandlung mit PEG-IFN + Ribavirin ± einem HCV-Proteaseinhibitor oder Sofosbuvir + Ribavirin ± PEG-IFN versagt. Patienten waren auf einer stabilen antiretroviralen HIV-1-Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz, Rilpivirin oder Raltegravir.

Das mediane Alter lag bei 52 Jahren (Bereich: 26 bis 72); 82 % der Patienten waren männlich, 61 % waren weiß; 34 % waren schwarz; 75 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; 2 % hatten eine Infektion vom Genotyp 4; 76 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT) und 20 % hatten eine kompensierte Zirrhose. Fünfundfünfzig Prozent (55 %) der Patienten waren vorbehandelt.

Tabelle 15: Ansprechraten in der ION-4-Studie.

	LDV/SOF 12 Wochen (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>	
Virologisches Versagen während der Behandlung	< 1 % (2/335)
Relapse ^b	3 % (10/333)
Sonstiges ^c	< 1 % (2/335)
<i>SVR-Raten ausgewählter Subgruppen</i>	
Patienten mit Zirrhose	94 % (63/67)
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	98 % (46/47)

a. 8 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 wurden in die Studie aufgenommen, 8/8 erreichten SVR12.

b. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

c. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Erwachsene mit HCV/HIV-Koinfektion – ERADICATE

ERADICATE war eine offene Studie zur Beurteilung einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei 50 Patienten mit CHC vom Genotyp 1 und einer Koinfektion mit HIV. Alle Patienten waren hinsichtlich einer HCV-Behandlung therapienaiv und hatten keine Zirrhose, 26 % (13/50) der Patienten waren hinsichtlich einer antiretroviralen HIV-Behandlung therapienaiv und 74 % (37/50) der Patienten erhielten gleichzeitig eine antiretrovirale HIV-Therapie. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse hatten 40 Patienten die 12. Woche nach Ende der Behandlung erreicht und die SVR12-Rate betrug 98 % (39/40).

Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation – SOLAR-1 und SOLAR-2

SOLAR-1 und SOLAR-2 waren zwei offene klinische Studien, in denen eine 12- und 24-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 nach einer Lebertransplantation und/oder mit dekompensierter Lebererkrankung untersucht wurde. Das Studiendesign war in beiden Studien identisch. Die Patienten wurden je nach Lebertransplantationsstatus und Schweregrad der Leberfunktionsstörung (siehe Tabelle 16) einer von sieben Gruppen zugewiesen. Patienten mit einem CPT-Score > 12 wurden ausgeschlossen. In jeder Gruppe wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen randomisiert.

Die demographischen Charakteristika und Ausgangswerte waren über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. Das mediane Alter der 670 behandelten Patienten betrug 59 Jahre (Bereich: 21

bis 81 Jahre); 77 % der Patienten waren männlich; 91 % waren Weiße; der mittlere BMI (Body Mass Index) betrug 28 kg/m² (Bereich: 18 bis 49 kg/m²); 94 % bzw. 6 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 bzw. 4; bei 78 % hatte eine vorherige HCV-Therapie versagt. 64 % bzw. 36 % der Patienten mit dekompensierter Zirrhose (vor oder nach Transplantation) gehörten zur CPT-Klasse B und C beim Screening, 24 % hatten einen MELD (Model for End Stage Liver Disease)-Score von über 15.

Tabelle 16: Kombinierte Ansprechraten (SVR12) in den SOLAR-1- und SOLAR-2-Studien

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

a. Zwölf Patienten, die vor Woche 12 nach Behandlungsende transplantiert wurden und eine HCV-RNA < LLOQ bei der letzten Messung vor Transplantation aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

b. Zwei Patienten, die keine dekompensierte Zirrhose hatten und auch nicht transplantiert wurden, wurden ausgeschlossen, weil sie die Einschlusskriterien für keine der Behandlungsgruppen erfüllten.

c. CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibrosierende cholestatische Hepatitis. CPT A = CPT-Score 5-6 (kompensiert), CPT B = CPT-Score 7-9 (dekompensiert), CPT C = CPT-Score 10-12 (dekompensiert).

Vierzig Patienten mit CHC vom Genotyp 4 wurden in die SOLAR-1 und SOLAR-2-Studien aufgenommen. Eine SVR12 erreichten 92 % (11/12) bzw. 100 % (10/10) der transplantierten Patienten ohne dekompensierte Zirrhose und 60 % (6/10) bzw. 75 % (6/8) der Patienten mit dekompensierter Zirrhose (vor und nach Transplantation), die 12 bzw. 24 Wochen behandelt wurden. Von den 7 Patienten, die keine SVR12 erreichten, hatten 3 einen Relapse, alle diese Patienten wiesen eine dekompensierte Zirrhose auf und wurden 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin behandelt.

Die Änderungen der MELD- und CPT-Scores ab Studienbeginn bis Woche 12 nach Behandlungsende wurden für alle Patienten mit dekompensierter Zirrhose (vor oder nach Transplantation), die eine SVR12 erreichten und für die Daten zur Beurteilung der Auswirkungen von SVR12 auf die Leberfunktion vorlagen (n = 123), analysiert.

Änderung des MELD-Scores: Von den Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung mit Ledipasvir/Sobosbuvir + Ribavirin eine SVR12 erreichten, kam es bei 57 % (70/123) bzw. 19 % (23/123) ab Studienbeginn bis Woche 12 nach Behandlungsende zu einer Verbesserung bzw. keiner Änderung des MELD-Scores; von den 32 Patienten, deren MELD-Score bei Studienbeginn ≥ 15 war, hatten 59 % (19/32) einen MELD-Score < 15 in Woche 12 nach Behandlungsende. Die beobachteten Verbesserungen der MELD-Scores waren überwiegend auf Verbesserungen des Gesamt-Bilirubins zurückzuführen.

Änderung des CPT-Scores und der CPT-Klasse: Von den Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung mit Ledipasvir/Sobosbuvir mit Ribavirin eine SVR12 erreichten, kam es bei 60 % (74/123) bzw. 34 % (42/123) zu einer Verbesserung bzw. keiner Änderung des CPT-Scores von Studienbeginn bis Woche 12 nach Behandlungsende; von den 32 Patienten mit CPT-C-Zirrhose bei Studienbeginn wiesen 53 % (17/32) eine CPT-B-Zirrhose in Woche 12 nach Behandlungsende auf; von den 88 Patienten mit CPT-B-Zirrhose bei Studienbeginn wiesen 25 % (22/88) eine CPT-A-Zirrhose in Woche 12 nach Behandlungsende auf. Die beobachteten Verbesserungen der CPT-Scores waren überwiegend auf Verbesserungen des Gesamt-Bilirubins und -Albumins zurückzuführen

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Genotyp 2, 3, 4, 5 und 6 (siehe auch Abschnitt 4.4)

In kleinen Phase-2-Studien wurde Ledipasvir/Sofosbuvir zur Behandlung einer Infektion mit einem anderen Genotyp als 1 untersucht. Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

In die klinischen Studien wurden Patienten mit oder ohne Zirrhose aufgenommen, die entweder therapienaiv waren oder bei denen im Rahmen einer Therapie mit PEG-IFN + Ribavirin ± einem HCV-Proteaseinhibitor eine vorherige Behandlung versagt hatte.

Bei Infektionen vom Genotyp 2, 4, 5 und 6 bestand die Therapie aus Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin für 12 Wochen (Tabelle 17). Bei Infektionen vom Genotyp 3 wurde Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin ebenfalls für 12 Wochen gegeben (Tabelle 18).

Tabelle 17: Ansprechraten (SVR12) unter Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2, 4, 5 und 6

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

a. VB: Anzahl vorbehandelter Patienten.

b. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

Tabelle 18: Ansprechraten (SVR12) bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 Wochen		LDV/SOF 12 Wochen	
	SVR	Relapse ^a	SVR	Relapse ^a
<i>Therapienaiv</i>	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Patienten ohne Zirrhose	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Patienten mit Zirrhose	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
<i>Vorbehandelt</i>	82 % (41/50)	16 % (8/49)	n. u.	n. u.
Patienten ohne Zirrhose	89 % (25/28)	7 % (2/27)	n. u.	n. u.
Patienten mit Zirrhose	73 % (16/22)	27 % (6/22)	n. u.	n. u.

n. u.: nicht untersucht.

a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ledipasvir/Sofosbuvir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme von Ledipasvir/Sofosbuvir von Patienten mit HCV-Infektion wurde die mediane Spitzen-Plasmakonzentration von Ledipasvir 4,0 Stunden nach Verabreichung erreicht. Sofosbuvir wurde rasch resorbiert und die medianen Spitzen-Plasmakonzentrationen wurden ~ 1 Stunde nach Verabreichung erreicht. Die mediane Spitzen-Plasmakonzentration von GS-331007 wurde 4 Stunden nach Verabreichung verzeichnet.

Gemäß der populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit HCV-Infektion betragen die geometrischen Mittelwerte der AUC₀₋₂₄ im Steady-State von Ledipasvir (n = 2.113), Sofosbuvir (n = 1.542) und GS-331007 (n = 2.113) 7.290, 1.320 bzw. 12.000 ng•h/ml. Die C_{max} im Steady-State von Ledipasvir, Sofosbuvir und GS-331007 betrug 323, 618 bzw. 707 ng/ml. Die AUC₀₋₂₄ und C_{max} von Sofosbuvir und GS-331007 waren für gesunde erwachsene Probanden und Patienten mit HCV-Infektion vergleichbar. Im Vergleich mit gesunden Probanden (n = 191) lagen die AUC₀₋₂₄ und

C_{\max} von Ledipasvir bei Patienten mit HCV-Infektion um 24 % bzw. 32 % niedriger. Die AUC von Ledipasvir verhält sich im Dosisbereich von 3 bis 100 mg proportional zur Dosis. Die AUC von Sofosbuvir und GS-331007 sind im Dosisbereich von 200 mg bis 400 mg annähernd proportional zur Dosis.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand erhöhte die Verabreichung einer Einzeldosis von Ledipasvir/Sofosbuvir mit einer moderat fetthaltigen oder einer fettreichen Mahlzeit die $AUC_{0-\infty}$ von Sofosbuvir um ungefähr das 2-fache, während es auf die C_{\max} von Sofosbuvir keine signifikante Auswirkung hatte. Die GS-331007- und Ledipasvir-Exposition wurde durch keine der beiden Mahlzeittypen verändert. Harvoni kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Ledipasvir wird im humanen Plasma zu > 99,8 % an Proteine gebunden. Nach Anwendung einer Einzeldosis von 90 mg [^{14}C]-Ledipasvir an gesunden Probanden lag das Blut-Plasma-Verhältnis der [^{14}C]-Radioaktivität im Bereich von 0,51 bis 0,66.

Sofosbuvir ist im humanen Plasma zu ungefähr 61-65 % an Proteine gebunden. Die Bindung ist im Bereich zwischen 1 $\mu\text{g/ml}$ und 20 $\mu\text{g/ml}$ unabhängig von der Konzentration des Wirkstoffs. Die Proteinbindung von GS-331007 im humanen Plasma war minimal. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 400 mg [^{14}C]-Sofosbuvir an gesunde Probanden betrug das Blut-Plasma-Verhältnis der [^{14}C]-Radioaktivität ungefähr 0,7.

Biotransformation

In vitro wurde keine nachweisbare Metabolisierung von Ledipasvir über humanes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 beobachtet. Es liegen Hinweise auf eine langsame oxidative Metabolisierung durch einen unbekanntes Mechanismus vor. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 90 mg [^{14}C]-Ledipasvir war die systemische Exposition nahezu ausschließlich auf die Muttersubstanz zurückzuführen (> 98 %). Zudem wird im Stuhl hauptsächlich unverändertes Ledipasvir wiedergefunden.

Sofosbuvir wird in der Leber umfassend in das pharmakologisch wirksame Nukleosid-Analogon-Triphosphat GS-461203 umgewandelt. Der aktive Metabolit kann nicht bestimmt werden. Die metabolische Aktivierung umfasst die sequenzielle Hydrolyse der Carboxylestergruppe, katalysiert durch das humane Cathepsin A oder die Carboxylesterase 1, sowie die Abspaltung von Phosphoramidat durch das Histidin-Triade-Nukleotid-bindende Protein 1, gefolgt von der Phosphorylierung über den Pyrimidinnukleotid-Biosyntheseweg. Die Dephosphorylierung führt zur Bildung des Nukleosid-Metaboliten GS-331007, der nicht effizient rephosphoryliert werden kann und *in vitro* keine Aktivität gegen HCV zeigt. In Bezug auf Ledipasvir/Sofosbuvir macht GS-331007 ungefähr 85 % der systemischen Gesamtexposition aus.

Elimination

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 90 mg [^{14}C]-Ledipasvir wurden im Mittel insgesamt 87 % der [^{14}C]-Radioaktivität im Stuhl und Urin wiedergefunden, wobei sich der Großteil der radioaktiven Dosis im Stuhl wiederfand (86 %). Unverändertes Ledipasvir, das mit dem Stuhl ausgeschieden wurde, war im Mittel für 70 % der verabreichten Dosis verantwortlich, während 2,2 % der Dosis auf den oxidativen Metaboliten M19 zurückzuführen sind. Diese Daten deuten auf die biliäre Ausscheidung von unverändertem Ledipasvir als einen Haupteliminationsweg hin, während die renale Ausscheidung eine untergeordnete Rolle spielt (ungefähr 1 %). Die mediane terminale Halbwertszeit von Ledipasvir bei gesunden Probanden nach Anwendung von Ledipasvir/Sofosbuvir im Nüchternzustand betrug 47 Stunden.

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 400 mg [^{14}C]-Sofosbuvir wurden im Mittel insgesamt mehr als 92 % der Dosis wiedergefunden, wobei ungefähr 80 % im Urin, 14 % im Stuhl und 2,5 % in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden wurden. Der Großteil der im Urin wiedergefundenen Sofosbuvir-Dosis bestand aus GS-331007 (78 %), während 3,5 % als Sofosbuvir wiedergefunden wurden. Diese Daten weisen darauf hin, dass die renale Clearance den Haupteliminationsweg für

GS-331007 darstellt, wobei ein großer Teil aktiv sezerniert wird. Nach Anwendung von Ledipasvir/Sofosbuvir betrug die mediane terminale Halbwertszeit von Sofosbuvir 0,5 Stunden, während dieser Wert für GS-331007 27 Stunden betrug.

Weder Ledipasvir noch Sofosbuvir sind Substrate für die hepatischen Uptake-Transporter, den organischen Kationentransporter (OCT) 1, die Organo-Anion-Transporter (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 oder OATP1B3. GS-331007 ist kein Substrat für renale Transporter, einschließlich Organo-Anion-Transporter (*organic anion transporter*, OAT) 1, OAT3 oder OCT2.

Potentielle Auswirkungen von Ledipasvir/Sofosbuvir auf andere Arzneimittel *in vitro*

In den klinisch erreichten Konzentrationen ist Ledipasvir kein Inhibitor hepatischer Transporter einschließlich OATP 1B1 oder 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, Multidrug-and-Toxic-Compound-Extrusion-(MATE)-1-Transporter, Multidrug-Resistance-Protein (MRP) 2 oder MRP4. Sofosbuvir und GS-331007 sind keine Inhibitoren der Wirkstofftransporter P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, und GS-331007 ist kein Inhibitor von OAT1, OCT2 und MATE1.

Sofosbuvir und GS-331007 sind weder Inhibitoren noch Induktoren von CYP- oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase(UGT)-1A1-Enzymen.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

Für Ledipasvir, Sofosbuvir oder GS-331007 wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit festgestellt. Für Sofosbuvir oder GS-331007 wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede aufgrund des Geschlechtes festgestellt. Die AUC und C_{max} von Ledipasvir waren bei Frauen um 77 % bzw. 58 % höher als bei Männern. Jedoch wurde der Zusammenhang zwischen Geschlecht und den Ledipasvir-Expositionen nicht als klinisch relevant betrachtet.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse von HCV-infizierten Patienten zeigte, dass das Alter im untersuchten Altersbereich (18 bis 80 Jahre) keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Ledipasvir-, Sofosbuvir- oder die GS-331007-Exposition hatte. Klinische Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir umfassten 235 Patienten (8,6 % der Gesamtzahl aller Patienten) mit einem Alter von mindestens 65 Jahren.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Ledipasvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min nach Cockcroft-Gault, Medianwert [Bereich] CrCl 22 [17-29] ml/min) nach einer Einzeldosis von 90 mg Ledipasvir untersucht. Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Ledipasvir wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet.

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit leichter (eGFR \geq 50 und < 80 ml/min/1,73 m²), mittelgradiger (eGFR \geq 30 und < 50 ml/min/1,73 m²) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD nach einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) war die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir bei leichter Nierenfunktionsstörung um 61 %, bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung um 107 % und bei schwerer Nierenfunktionsstörung um 171 % höher, während die AUC_{0-inf} von GS-331007 um 55 %, 88 % bzw. 451 % höher war. Bei Patienten mit ESRD war die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 28 % höher, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor der Hämodialyse angewendet wurde, und 60 % höher, wenn Sofosbuvir 1 Stunde nach der Hämodialyse angewendet wurde. Die AUC_{0-inf} von GS-331007 war bei Patienten mit ESRD um mindestens das 10- bzw. 20-fache erhöht, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor oder nach der Hämodialyse angewendet wurde. GS-331007 wird durch Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ungefähr 53 % wirksam entfernt. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir führte eine 4-stündige

Hämodialyse zur Entfernung von 18 % der verabreichten Sofosbuvir-Dosis. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sofosbuvir wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder ESRD nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Ledipasvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) nach einer Einzeldosis von 90 mg Ledipasvir untersucht. Die Plasmaexposition gegenüber Ledipasvir (AUC_{inf}) war bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und Patienten mit normaler Leberfunktion (Kontrolle) vergleichbar. Eine populationspharmakokinetische Analyse HCV-infizierter Patienten deutete darauf hin, dass die Ledipasvir-Exposition durch eine Zirrhose (einschließlich dekomensierter Zirrhose) klinisch nicht nennenswert beeinflusst wird.

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir bei HCV-infizierten Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B und C) wurde nach einer 7-tägigen Anwendung von 400 mg Sofosbuvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion war die AUC_{0-24} von Sofosbuvir bei mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 126 % und bei schwerer Leberfunktionsstörung um 143 % höher, während die AUC_{0-24} von GS-331007 um 18 % bzw. 9 % höher ausfiel. Eine populationspharmakokinetische Analyse HCV-infizierter Patienten deutete darauf hin, dass die Sofosbuvir- und GS-331007-Exposition durch eine Zirrhose (einschließlich dekomensierter Zirrhose) klinisch nicht nennenswert beeinflusst wird.

Körpergewicht

Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Körpergewicht keine signifikante Auswirkung auf die Sofosbuvir-Exposition. Mit zunehmendem Körpergewicht verringert sich die Ledipasvir-Exposition, allerdings wird die Auswirkung nicht als klinisch relevant betrachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ledipasvir, Sofosbuvir und GS-331007 wurde bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ledipasvir

In Studien an Ratten und Hunden mit Ledipasvir wurden bei Expositionen auf Basis der AUC, die etwa dem 7-fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert.

In einer Reihe von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *In-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Tests zeigte Ledipasvir keine Genotoxizität.

In der 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen mit Expositionen, die dem bis zu 26-fachen der Humanexposition entsprachen, zeigte Ledipasvir keine Kanzerogenität. Eine Studie zur Kanzerogenität bei Ratten läuft derzeit.

Ledipasvir hatte keine schädlichen Wirkungen auf Paarung und Fertilität. Bei weiblichen Ratten kam es unter maternalen Expositionen, die dem 6-fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, zu einer geringfügigen Verminderung der mittleren Anzahl der Corpora lutea und Implantationen. Die Ledipasvir-Exposition auf Basis der AUC entsprach beim „no observed effect levels“ (NOEL) etwa dem 7-fachen (männliche Tiere) bzw. dem 3-fachen (weibliche Tiere) der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis.

In Studien zur Entwicklungstoxizität von Ledipasvir an Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt.

In einer Prä- und Postnatalstudie an Ratten zeigten sich in maternal toxischen Dosierungen bei den sich entwickelnden Nachkommen mittlere Gewichtsabnahmen und geringere Zunahmen des Körpergewichtes, nachdem diese *in utero* (über die Behandlung der Muttertiere) und während der Laktation (über die Milch) einer maternalen Exposition entsprechend dem 4-fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis ausgesetzt waren. Bei maternalen Expositionen, die der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis vergleichbar waren, wurden keine Auswirkungen auf das Überleben, die körperliche und verhaltensbezogene Entwicklung sowie auf die Reproduktionsleistung der Nachkommen beobachtet.

Nach Verabreichung an laktierende Ratten wurde Ledipasvir im Plasma der gesäugten Ratten nachgewiesen, vermutlich weil Ledipasvir in die Milch übergeht.

Sofosbuvir

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratte und Hunde führten hohe Dosen der Diastereomeren-Mischung (1:1) zu unerwünschten Effekten auf Leber (Hund) und Herz (Ratte) sowie zu gastrointestinalen Störungen (Hund). Die Sofosbuvir-Exposition konnte in den Nagetierstudien nicht gemessen werden, vermutlich aufgrund hoher Esterase-Aktivität. Die Exposition gegenüber dem Hauptmetaboliten GS-331007 war jedoch bei Dosen, die unerwünschte Wirkungen verursachen, um das 16-fache (Ratte) bzw. um das 71-fache (Hund) höher als die klinische Exposition bei 400 mg Sofosbuvir. In Studien zur chronischen Toxizität bei Expositionen, die 5-fach (Ratte) bzw. 16-fach (Hund) höher als die klinische Exposition waren, wurden keine Befunde an Leber oder Herz festgestellt. In den 2-jährigen Studien zur Kanzerogenität bei Expositionen, die 17-fach (Maus) bzw. 9-fach (Ratte) höher als die klinische Exposition waren, wurden keine Befunde an Leber oder Herz beobachtet.

In einer Reihe von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *In-vivo*-Maus-Mikronukleus-Tests zeigte Sofosbuvir keine Genotoxizität.

Studien zur Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Sofosbuvir nach Dosen von bis zu 600 mg/kg/Tag (Maus) bzw. 750 mg/kg/Tag (Ratte). Die GS-331007-Exposition war in diesen Studien bis zu 17-fach (Maus) bzw. 9-fach (Ratte) höher als die klinische Exposition bei 400 mg Sofosbuvir.

Sofosbuvir hatte keine Auswirkungen auf die embryofetale Lebensfähigkeit oder die Fertilität von Ratten und zeigte in Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen keine teratogene Wirkung. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf Verhalten, Reproduktion oder Entwicklung der Nachkommen bei Ratten beobachtet. In den Studien an Kaninchen war die Sofosbuvir-Exposition 6-fach höher als die erwartete klinische Exposition. In den Studien an Ratten konnte die Sofosbuvir-Exposition nicht bestimmt werden, der Bereich der Exposition gegenüber dem wichtigsten menschlichen Metaboliten war jedoch ungefähr 5-fach höher als die klinische Exposition bei 400 mg Sofosbuvir.

Von Sofosbuvir abgeleitete Substanzen sind bei trächtigen Ratten plazentagängig und gehen bei laktierenden Ratten in die Milch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Copovidon
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol 3350
Talkum
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Harvoni Tabletten werden in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen zu 28 Filmtabletten mit einem Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial geliefert.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten und 3 Flaschen (zu je 28) mit 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Um das mit der Gabe von Harvoni assoziierte Wiederauftreten von hepatozellulären Karzinomen zu bewerten, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen prospektive Sicherheitsstudien unter der Verwendung von Daten aus einer Kohorte mit einer klar definierten Patientengruppe durchführen, die auf einem vereinbarten Protokoll basieren und die Ergebnisse dieser Studien einreichen. Der finale Studienbericht soll eingereicht werden:	Q2 2021

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Harvoni 90 mg/400 mg Filmtabletten
Ledipasvir/Sofosbuvir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110). Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten.
84 (3 Flaschen zu je 28) Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/958/001 28 Filmtabletten
EU/1/14/958/002 84 (3 Flaschen mit je 28) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Harvoni [Nur Umkarton]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Harvoni 90 mg/400 mg Filmtabletten Ledipasvir/Sofosbuvir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Harvoni und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Harvoni beachten?
3. Wie ist Harvoni einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Harvoni aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Harvoni und wofür wird es angewendet?

Bei Harvoni handelt es sich um ein Arzneimittel, das die Wirkstoffe Ledipasvir und Sofosbuvir in einer einzigen Tablette enthält. Es wird zur Behandlung einer chronischen (langfristigen) Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet.

Die Hepatitis C ist eine Infektion der Leber, die durch ein Virus verursacht wird. Die in diesem Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffe wirken zusammen, indem sie zwei verschiedene Eiweiße (Proteine) blockieren, die das Virus für sein Wachstum und für seine Vermehrung braucht, was eine dauerhafte Eliminierung der Infektion aus dem Körper ermöglicht.

Harvoni wird manchmal zusammen mit einem anderen Arzneimittel, dem Ribavirin, eingenommen.

Es ist sehr wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Arzneimittel lesen, die Sie zusammen mit Harvoni einnehmen werden. Wenn Sie Fragen zu Ihren Arzneimitteln haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Harvoni beachten?

Harvoni darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Ledipasvir, Sofosbuvir oder einen der in Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ Wenn dies auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Harvoni nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

- **Wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**
 - **Rifampicin und Rifabutin** (Antibiotika zur Behandlung von Infektionen einschließlich Tuberkulose);
 - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum* – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen);
 - **Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen);
 - **Rosuvastatin** (ein Arzneimittel zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt wird wissen, ob einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft. Diese werden vor dem Beginn der Behandlung mit Harvoni berücksichtigt.

- **Weitere Leberprobleme** außer der Hepatitis C, z. B.
 - **wenn Sie auf eine Lebertransplantation warten;**
 - **wenn** bei Ihnen eine aktuelle oder vorherige Infektion mit dem **Hepatitis-B-Virus vorliegt**, da Ihr Arzt Sie in diesem Fall vielleicht genauer überwachen möchte;
- **Nierenprobleme**, da Harvoni bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenproblemen nicht vollständig untersucht wurde;
- **Laufende Behandlung gegen eine HIV-Infektion**, da Ihr Arzt Sie dann möglicherweise genauer überwachen möchte.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Harvoni einnehmen, wenn:

- Sie das Arzneimittel Amiodaron derzeit zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen einnehmen oder in den letzten Monaten eingenommen haben (wenn Sie dieses Arzneimittel eingenommen haben, wird Ihr Arzt möglicherweise alternative Behandlungen in Erwägung ziehen).

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Arzneimittel gegen Herzprobleme einnehmen und Sie während der Behandlung folgende Symptome bei sich bemerken:

- Kurzatmigkeit
- Schwindel
- Herzklopfen
- Bewusstlos werden

Blutuntersuchungen

Ihr Arzt wird vor, während und nach der Behandlung mit Harvoni Ihr Blut untersuchen. Dies erfolgt, damit:

- Ihr Arzt entscheiden kann, ob Sie Harvoni einnehmen sollten und für wie lange;
- Ihr Arzt bestätigen kann, dass Ihre Behandlung erfolgreich war und kein Hepatitis-C-Virus mehr in Ihrem Körper vorhanden ist.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Die Anwendung von Harvoni bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher noch nicht untersucht.

Einnahme von Harvoni zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Hierzu zählen auch pflanzliche Arzneimittel und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Warfarin und andere ähnliche Arzneimittel, die als Vitamin-K-Antagonisten bezeichnet und zur Blutverdünnung angewendet werden. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Häufigkeit Ihrer Bluttests erhöhen, um zu überprüfen, wie gut Ihr Blut gerinnt.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie andere Arzneimittel einnehmen dürfen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Einige Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit Harvoni eingenommen werden:

- **Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel ein, die Sofosbuvir, einen der Wirkstoffe von Harvoni, enthalten.**
- **Nehmen Sie keines dieser Arzneimittel zusammen mit Harvoni ein:**
 - **Rifapentin** (Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen einschließlich Tuberkulose);
 - **Oxcarbazepin** (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen);
 - **Simeprevir** (ein Arzneimittel zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion);
 - **Tipranavir** (zur Behandlung einer HIV-Infektion).

Wenn Sie Harvoni zusammen mit einem dieser Arzneimittel einnehmen, kann das die Wirkung von Harvoni abschwächen oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärken.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Amiodaron**, welches zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet wird;
- **Tenofoviridisoproxilfumarat** oder andere Arzneimittel, die Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten, zur Behandlung einer HIV-Infektion;
- **Digoxin** zur Behandlung von Herzerkrankungen;
- **Dabigatran** zur Blutverdünnung;
- **Statine** zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten.

Die Einnahme von Harvoni zusammen mit einem dieser Arzneimittel kann dazu führen, dass diese möglicherweise nicht mehr richtig wirken oder es zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen kommt. Es kann nötig sein, dass Ihr Arzt Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreibt oder die Dosis der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel anpasst.

- **Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von **Magengeschwüren, Sodbrennen oder der Refluxkrankheit** einnehmen. Dies gilt für:
 - Antazida (z. B. Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Kalziumkarbonat). Diese sollten mindestens 4 Stunden vor oder 4 Stunden nach Harvoni eingenommen werden;
 - Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol). Diese sollten gleichzeitig mit Harvoni eingenommen werden. Vermeiden Sie eine Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren vor Harvoni. Ihr Arzt kann Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreiben oder Ihre Arzneimitteldosis entsprechend verändern;
 - H₂-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Famotidin, Cimetidin, Nizatidin oder Ranitidin). Ihr Arzt kann Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreiben oder Ihre Arzneimitteldosis entsprechend verändern.

Diese Arzneimittel können eine Verminderung der Menge von Ledipasvir in Ihrem Blut bewirken. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt Ihnen entweder ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder der Refluxkrankheit verschreiben oder Ihnen Empfehlungen zur Art und zum Zeitpunkt der Einnahme solcher Arzneimittel geben.

Schwangerschaft und Verhütung

Die Wirkungen von Harvoni während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Eine Schwangerschaft muss vermieden werden, wenn Harvoni zusammen mit Ribavirin eingenommen wird. Ribavirin kann bei einem ungeborenen Kind schwere Schäden verursachen. Daher müssen Sie und Ihr Partner/Ihre Partnerin beim Geschlechtsverkehr besondere Vorsichtsmaßnahmen treffen, falls eine Schwangerschaft möglich ist.

- Sie oder Ihr Partner/Ihre Partnerin müssen während und einige Zeit nach der Behandlung mit Harvoni in Kombination mit Ribavirin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es ist sehr wichtig, dass Sie den Abschnitt „Schwangerschaft“ der Packungsbeilage von Ribavirin

sehr sorgfältig durchlesen. Fragen Sie Ihren Arzt nach einer für Sie geeigneten zuverlässigen Verhütungsmethode.

- Wenn Sie während der Behandlung mit Harvoni und Ribavirin oder in den Monaten danach schwanger werden bzw. Ihre Partnerin schwanger wird, müssen Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt wenden.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Harvoni dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Ledipasvir oder Sofosbuvir, die beiden Wirkstoffe in Harvoni, in die Muttermilch übertreten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich nach der Einnahme des Arzneimittels müde fühlen, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen.

Harvoni enthält Lactose

- **Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Sie Lactose nicht vertragen** oder wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer **Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.**

Harvoni enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

- **Informieren Sie Ihren Arzt**, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, **wenn Sie allergisch** gegen Gelborange-S-Aluminiumsalz sind, das auch als „E110“ bezeichnet wird.

3. Wie ist Harvoni einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt **eine Tablette einmal täglich**. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, über wie viele Wochen Sie Harvoni einnehmen müssen.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit oder ohne Essen. Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden, da sie einen sehr bitteren Geschmack hat. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tabletten zu schlucken.

Wenn Sie ein Antazidum einnehmen, nehmen Sie dieses mindestens 4 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Harvoni ein.

Wenn Sie einen Protonenpumpeninhibitor einnehmen, nehmen Sie diesen gleichzeitig mit Harvoni ein. Nehmen Sie diesen nicht vor Harvoni ein.

Wenn Sie sich nach der Einnahme von Harvoni übergeben, kann das die Wirkstoffmenge von Harvoni in Ihrem Blut beeinflussen. Dies kann die Wirkung von Harvoni abschwächen.

- Wenn Sie sich **weniger als 5 Stunden nach** der Einnahme von Harvoni übergeben, nehmen Sie eine weitere Tablette ein.
- Wenn Sie sich **mehr als 5 Stunden nach** der Einnahme von Harvoni übergeben, brauchen Sie bis zur nächsten planmäßigen Einnahme keine weitere Tablette einzunehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Harvoni eingenommen haben, als Sie sollten

Sollten Sie versehentlich eine größere als die empfohlene Dosis eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder den nächstgelegenen Notdienst zur Beratung. Nehmen Sie die Flasche mit den Tabletten mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Harvoni vergessen haben

Es ist wichtig, keine Dosis dieses Arzneimittels auszulassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, rechnen Sie aus, wann Sie Harvoni zum letzten Mal eingenommen haben:

- **Wenn Sie dies innerhalb von 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Harvoni **bemerken**, müssen Sie die Tablette so bald wie möglich einnehmen. Nehmen Sie dann die folgende Dosis zu Ihrer gewohnten Zeit ein.
- **Wenn Sie dies erst später als 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Harvoni **bemerken**, warten Sie und nehmen Sie die folgende Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge (zwei Dosen kurz nacheinander) ein.

Brechen Sie die Einnahme von Harvoni nicht ab

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, es sei denn, dies erfolgt auf Anweisung Ihres Arztes. Es ist sehr wichtig, dass Sie den Behandlungszyklus vollständig durchlaufen, damit das Arzneimittel Ihre Hepatitis-C-Virus-Infektion optimal bekämpfen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben. Wenn Sie Harvoni einnehmen, kann es zu einer oder mehreren der unten angegebenen Nebenwirkungen kommen:

Sehr häufige Nebenwirkungen

(kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautausschlag

Weitere Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Harvoni auftreten können

Die Häufigkeit folgender Nebenwirkungen ist nicht bekannt (die Häufigkeit kann anhand der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden).

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals (Angioödem).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Harvoni aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Harvoni enthält

- **Die Wirkstoffe sind** Ledipasvir und Sofosbuvir. Jede Filmtablette enthält 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir.
- **Die sonstigen Bestandteile sind:**
Tablettenkern:
Copovidon, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol 3350, Talkum, Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

Wie Harvoni aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind orange, rautenförmige Tabletten, mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „7985“ auf der anderen Seite. Die Tablette ist 19 mm lang und 10 mm breit.

Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das zum Schutz der Tabletten in der Flasche aufbewahrt werden muss. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht verschluckt werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

- Umkartons mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten
- Umkarton mit 3 Flaschen zu je 28 (84) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Magyarország

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.