



Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Harvoni 33,75 mg/150 mg befilmtes Granulat im Beutel
 Harvoni 45 mg/200 mg befilmtes Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Harvoni 33,75 mg/150 mg befilmtes Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 33,75 mg Ledipasvir und 150 mg Sofosbuvir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 220 mg Lactose (als Monohydrat).

Harvoni 45 mg/200 mg befilmtes Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 45 mg Ledipasvir und 200 mg Sofosbuvir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 295 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Befilmtes Granulat im Beutel

Orangefarbenes befilmtes Granulat im Beutel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Harvoni wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren 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 bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren ist vom Gewicht abhängig (wie in Tabelle 2 angegeben) und kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Für die Anwendung von Ribavirin in Kombination mit Harvoni bei Erwachsenen siehe auch die Fachinformation von Ribavirin.

Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren wird folgende Ribavirin-Dosis empfohlen, wobei Ribavirin in zwei Tagesdosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird:

Siehe Tabelle 4

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>Erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren^a 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 ^{b,c} 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 ^{b,c} 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) in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni + Ribavirin ^d 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>Erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren^a mit CHC vom Genotyp 3</i>	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin ^b für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- a Siehe Tabelle 2 für gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen zu Harvoni für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.
- b Erwachsene: Gewichtsabhängig Ribavirin (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg), oral anzuwenden in zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit.
- c Kinder und Jugendliche: Dosisempfehlungen zu Ribavirin siehe Tabelle 4.
- d Dosisempfehlungen zu Ribavirin für erwachsene Patienten mit dekomensierter Zirrhose siehe Tabelle 3.

Tabelle 2: Dosierung von Harvoni Granulat zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren*

Körpergewicht (kg)	Dosierung des Granulats zum Einnehmen im Beutel	Tägliche Dosis Ledipasvir/Sofosbuvir
≥ 35	zwei Beutel mit 45 mg/200 mg Granulat einmal täglich	90 mg/400 mg/Tag
17 bis < 35	ein Beutel mit 45 mg/200 mg Granulat einmal täglich	45 mg/200 mg/Tag
< 17	ein Beutel mit 33,75 mg/150 mg Granulat einmal täglich	33,75 mg/150 mg/Tag

* Harvoni ist auch als Filmtabletten mit 45 mg/200 mg und 90 mg/400 mg erhältlich (siehe Abschnitt 5.1). Für Harvoni Filmtabletten siehe Fachinformationen.

Dosisanpassungen von Ribavirin bei Erwachsenen 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 5 enthält Richtlinien zu

Dosisanpassungen und zum Absetzen entsprechend der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

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

Tabelle 3: Anleitung zur Dosierung von Ribavirin bei Anwendung von Harvoni bei erwachsenen 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	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.
CPT-Klasse-B- oder -C-Zirrhose nach Transplantation	

* 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.

Tabelle 4: Anleitung zur Dosierung von Ribavirin bei Anwendung in Kombination mit Harvoni bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren.

Körpergewicht kg	Ribavirin-Dosis*
< 47	15 mg/kg/Tag
47 – 49	600 mg/Tag
50 – 65	800 mg/Tag
66 – 74	1.000 mg/Tag
> oder = 75	1.200 mg/Tag

* Die tägliche Dosierung von Ribavirin ist gewichtsabhängig und erfolgt als Einnahme von zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit.

Tabelle 5: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung von Harvoni in Erwachsenen

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

ursprünglich vorgesehene Dosis (1.000 mg bis 1.200 mg täglich) zu steigern.

Kinder und Jugendliche im Alter von < 3 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Harvoni bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Versäumte Dosis

Bei Erbrechen innerhalb von 5 Stunden nach Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Dosis 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 Dosis 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) und bei dialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. Harvoni kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Harvoni kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Um das Schlucken des Harvoni Granulats zum Einnehmen zu erleichtern, kann das Arzneimittel wie nachstehend beschrieben mit Nahrung oder Wasser eingenommen werden. Alternativ kann Harvoni auch ohne Nahrung oder Wasser geschluckt werden.

Einnahme von Harvoni Granulat mit einer Mahlzeit, um das Schlucken zu erleichtern

Zur Verabreichung mit Nahrung, um das Schlucken des Granulats zu erleichtern, sind Patienten anzuweisen, das Granulat auf einen oder mehrere Löffel nicht saurer, weicher Nahrung zu streuen, die maximal Raumtemperatur hat. Patienten sind anzuweisen, das Harvoni Granulat innerhalb von 30 Minuten nach vorsichtigem Mischen mit Nahrung einzunehmen und den gesamten Inhalt zu schlucken, ohne diesen zu kauen, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden. Beispiele für nicht saure Nahrung sind Schokoladensirup, Kartoffelbrei und Eiscreme.

Einnahme von Harvoni Granulat mit Wasser, um das Schlucken zu erleichtern.

Zur Verabreichung mit Wasser sind Patienten darauf hinzuweisen, dass das Granulat direkt in den Mund genommen und mit Wasser geschluckt werden kann.

Einnahme von Harvoni Granulat ohne eine Mahlzeit oder Wasser

Zur Verabreichung ohne Nahrung oder Wasser sind Patienten darauf hinzuweisen, dass das Granulat direkt in den Mund genommen und geschluckt werden kann. Die Patienten sind anzuweisen, den gesamten Inhalt zu schlucken, ohne diesen zu kauen (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 (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut). Die gleichzeitige Anwendung führt zu signifikant verringerten Plasmakonzentrationen von Ledipasvir und Sofosbuvir und könnte zu einem Verlust der Wirksamkeit von Harvoni führen (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.



Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel

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 Erwachsenen mit einer Genotyp 3-HCV-Infektion 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 therapie-naiven 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 Erwachsenen mit einer Genotyp 2- und Genotyp 6-HCV-Infektion unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Schwere Bradykardie und Herzblock

Lebensbedrohliche Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir-haltigen Behandlungsregimen in Kombination mit Amiodaron beobachtet. Im Allgemeinen trat eine Bradykardie innerhalb von Stunden oder Tagen auf, aber es wurden Fälle mit einer längeren Dauer bis zum Einsetzen, meist bis zu 2 Wochen nach Beginn der HCV-Behandlung, beobachtet.

Amiodaron sollte 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, dass sich die Patienten während der ersten 48 Stunden der gleichzeitigen Anwendung einer stationären Überwachung ihrer Herzfunktion unterziehen. Danach sollte täglich eine ambulante oder eigenständige Überwachung der Herzfrequenz für mindestens die ersten beiden Behandlungswochen erfolgen.

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

Alle Patienten, die gleichzeitig Amiodaron anwenden oder kürzlich angewendet haben, sollten 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.

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen (DAA) Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten 3 Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Medikation vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

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. Ein HBV-Screening sollte 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.

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 Arzneimittelklassen angewiesen sein. Daher sollte bei Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung eine längere Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. Harvoni kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2). 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).

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

Die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder vor oder nach einer Lebertransplantation mit einer Genotyp 5- und Genotyp 6-HCV-Infektion 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).

Kinder und Jugendliche

Harvoni wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 3 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

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 (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut), 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.

Auswirkungen einer DAA-Therapie auf Arzneimittel, die von der Leber metabolisiert werden

Die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die von der Leber metabolisiert werden (z. B. Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren), kann durch Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie aufgrund der Clearance des Hepatitis-C-Virus beeinflusst werden.

Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln

Tabelle 6 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 [↔], oberhalb [↑] oder unterhalb [↓] 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.

Siehe Tabelle 6

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).

Tabelle 6: 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> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Harvoni einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten.



GILEAD

Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel

Fortsetzung Tabelle 6

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
<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 ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (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.
Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ Ledipasvir (90-mg-Einzeldosis) ^{c/} Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^{c, d} 12 Stunden vor Harvoni angewendetes Famotidin ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>		
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90-mg-Einzeldosis) ^{c/} Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^c Gleichzeitig mit Harvoni angewendetes Omeprazol Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Protonenpumpeninhibitoren in Dosen, die mit Omeprazol 20 mg vergleichbar sind, können gleichzeitig mit Harvoni eingenommen werden. Protonenpumpeninhibitoren sollten nicht vor Harvoni eingenommen werden.
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron	Die Wirkung auf die Amiodaron-, Sofosbuvir- und Ledipasvir-Konzentration ist nicht bekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und einem Sofosbuvir-haltigen Regime kann eine schwere symptomatische Bradykardie bewirken. 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	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hemmung des P-gp)	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	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Hemmung des P-gp)	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.

Fortsetzung Tabelle 6

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
ANTIKOAGULANZIEN		
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		
Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Carbamazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Carbamazepin 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 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)	

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 6

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
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifabutin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NA) (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Rifabutin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	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 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.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2,5-mg-Einzeldosis)/ Ledipasvir(90-mg-Einzeldosis) Ledipasvir (90 mg einmal täglich)	<i>Beobachtet:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Hemmung des CYP3A) Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Induktion des CYP3A) <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Midazolam erforderlich.
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.

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 6

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: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN		
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^{c, d} / 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, d} / 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.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN		
Atazanavir, geboostert durch Ritonavir (300 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^{c, d} / 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>	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder (durch Ritonavir geboostertem) Atazanavir erforderlich. Zur Kombination von Tenofovir/Emtricitabin + Atazanavir/Ritonavir siehe unten.

Fortsetzung auf Seite 9



Harvoni[®] befilmtes Granulat im Beutel

Fortsetzung Tabelle 6

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) + Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^c / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^{c, d} Gleichzeitig angewendet ^f	Atazanavir ↔ C _{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C _{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir ↔ C _{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C _{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabin ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C _{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir ↑ C _{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C _{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C _{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) 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)	Bei Anwendung mit Tenofovir-disoproxilfumarat in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir bewirkte Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir. Die Sicherheit von Tenofovir-disoproxilfumarat 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). 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.
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^d	Darunavir ↔ C _{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder (durch Ritonavir geboostertem) Darunavir erforderlich. Zur Kombination von Tenofovir/Emtricitabin + Darunavir/Ritonavir siehe unten.
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)	Darunavir ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 6

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		
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat (200 mg/300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^c / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^{c, d} Gleichzeitig angewendet ^f	Darunavir ↔ C _{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C _{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C _{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) 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)	Bei Anwendung mit Darunavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofovir-disoproxilfumarat bewirkte Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir. Die Sicherheit von Tenofovir-disoproxilfumarat 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).
Lopinavir, geboostert durch Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Bei Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofovir-disoproxilfumarat ist zu erwarten, dass Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt. Die Sicherheit von Tenofovir-disoproxilfumarat 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. Erwartung: ↓ 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.

Fortsetzung auf Seite 11



GILEAD

Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel

Fortsetzung Tabelle 6

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: 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)	
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) ^e / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^e	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <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) Cobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Bei Anwendung mit Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat ist zu erwarten, dass Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt. Die Sicherheit von Tenofovir-disoproxilfumarat 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).
Dolutegravir	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 6

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
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Hemmung der Wirkstofftransporter OATP und BCRP)	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).
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 mg/täglich 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 bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine potenzielle Dosisanpassung von Ciclosporin erforderlich sein.
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)	

Fortsetzung auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 6

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} ^a , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ledipasvir	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine potenzielle Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein.
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, in dem 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/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Darunavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat und Harvoni führte zu vergleichbaren Ergebnissen.
- g Diese Studie wurde unter gleichzeitiger Anwendung zweier weiterer direkt wirkender antiviraler Wirkstoffe durchgeführt.
- h Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich 80–125 %.

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 bei Erwachsenen

Die Beurteilung der Sicherheit von Harvoni beruhte hauptsächlich auf gepoolten Daten aus klinischen Phase-3-Studien ohne Kontrolle mit 1.952 Patienten, die 8, 12 oder 24 Wochen lang mit Harvoni behandelt wurden, einschließlich 872 Patienten, die Harvoni in Kombination mit Ribavirin erhielten.

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.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Harvoni wurden die folgenden Nebenwirkungen festgestellt (Tabelle 7). 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).

Siehe Tabelle 7

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

Das Sicherheitsprofil von Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei Erwachsenen mit dekompensierter Lebererkrankung und/oder nach einer Lebertransplantation wurde in zwei offenen Studien (SOLAR-1 und SOLAR-2) untersucht. Bei Patienten mit dekompensierter 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 dekompensierten 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 immun-suppressiven Therapie.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In einer offenen Studie (Studie 0154) wurde Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen bei

Tabelle 7: 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

18 Patienten mit CHC vom Genotyp 1 und schwerer Nierenfunktionsstörung angewendet. In diesem begrenzten klinischen Sicherheitsdatensatz war das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht deutlich höher als der erwartete Wert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

In einer 12-wöchigen nicht-kontrollierten Studie (Studie 4063) wurde die Sicherheit von Harvoni bei 95 dialysepflichtigen Patienten mit ESRD untersucht. In diesem Rahmen ist die Exposition gegenüber dem Sofosbuvir-Metaboliten GS-331007 um das 20-Fache erhöht und übersteigt die Konzentrationen, bei denen in präklinischen Studien Nebenwirkungen beobachtet wurden. In diesem begrenzten klinischen Sicherheitsdatensatz war das Auftreten unerwünschter Ereignisse und Todesfälle nicht deutlich höher als der erwartete Wert bei ESRD-Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Harvoni bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren beruht auf Daten aus einer offenen klinischen Phase-2-Studie (Studie 1116), in die 226 Patienten eingeschlossen wurden, die 12 oder 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir oder 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin behandelt wurden. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen denen, die bei klinischen Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Tabelle 7).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

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

Erkrankungen der Haut

Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

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: J05AP51

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 pangentypischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir ist ein Nukleo-



Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel

tid-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 kodierten, sind in Tabelle 8 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.

Siehe Tabelle 8

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 – Erwachsene mit 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.

Tabelle 8: 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.

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 Genotyp 1-Infektion 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 – Erwachsene mit Genotyp 2, 3, 4, 5 und 6

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

Bei Patienten mit einer Genotyp 3-Infektion 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 Genotyp 4-, 5- und 6-Infektion 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 Genotyp 3-Infektion und virologischem Versagen auf, sowie im HCV von 1/3, 1/1 und 1/1 Patienten mit einer Genotyp 4-, 5- bzw. 6-Infektion und virologischem Versagen.

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

Erwachsene mit 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 dekompensierter 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.

Erwachsene mit 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.

Kinder und Jugendliche

Das Vorhandensein von NS5A- und/oder NS5B-RAVs vor der Behandlung hatte keine Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis, da alle Studienteilnehmer mit RAVs vor der Behandlung SVR12 und SVR24 erreichten. Ein 8-jähriger Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a, der keine SVR12 erreichte, hatte zu Studienbeginn keine NS5A- oder NS5B-Nukleosidinhibitor-RAVs und hatte beim Relapse eine neu aufgetretene NS5A-RAV Y93H.

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 Ledipasvir [LDV]/Sofosbuvir [SOF] wurde in drei offenen Pha-

se-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.

Siehe Tabellen 9 und 10

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.

Siehe Tabelle 11

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).

Siehe Tabellen 12 und 13



GILEAD

Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel

Tabelle 9: 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 10: 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).

Tabelle 11: 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.

Tabelle 12: 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/ Afroamerikanisch	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 13: 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-Randomisierung) bei Patienten mit Genotyp 1-HCV-Infektion mit oder ohne Zirrhose nach Versagen einer vorherigen Interferon-haltigen 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]).

Siehe Tabellen 14 und 15

Tabelle 16 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 zirrhatischen Patienten traten Relapse bei beiden Behandlungsregimen und bei Fehlen bzw. Vorliegen von NS5A-RAV zu Studienbeginn auf.

Vorbehandelte Erwachsene mit Zirrhose – SIRIUS – Genotyp 1
SIRIUS schloss Patienten mit kompensierter Zirrhose ein, bei denen eine erste Behand-

lung 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

Tabelle 14: 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/ Afroamerikanisch	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 15: 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 Relapse-rate 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.

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 zirrhose 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 betrug 100 % (44/44). In der Studie ION-4

Tabelle 16: 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 zirrhischen 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.

wurden 13 Patienten mit HCV/HIV-1-Koinfektion vom Genotyp 1, darunter 1 zirrhischer 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.

Siehe Tabelle 17

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

Tabelle 17: 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).

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 18) 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.

Siehe Tabelle 18

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



Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel

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/Sofosbuvir + 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/Sofosbuvir 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 als Genotyp 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 \pm 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 19). Bei Infektionen vom Genotyp 3 wurde Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin ebenfalls für 12 Wochen gegeben (Tabelle 20).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Studie 0154 war eine offene klinische Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei 18 nicht dialysepflichtigen Patienten mit Genotyp 1-HCV-Infektion mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht wurden. Zu Studienbeginn hatten zwei Pa-

Tabelle 18: 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
<i>Vor Transplantation</i>		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
<i>Nach Transplantation</i>		
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 $< \text{LLOQ}$ 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).

Tabelle 19: 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 $< \text{LLOQ}$ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

Tabelle 20: 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>				
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>				
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 $< \text{LLOQ}$ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

tienten eine Zirrhose und die mittlere eGFR lag bei 24,9 ml/min (Bereich: 9,0–39,6). Eine SVR12 wurde bei 18/18 Patienten erreicht.

Studie 4063 war eine offene dreiarmlige klinische Studie, in der die 8-, 12- und 24-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei insgesamt 95 dialysepflichtigen Patienten mit ESRD und CHC vom Genotyp 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) oder 6 (2 %) untersucht wurde: 45 therapienaive Patienten mit

Genotyp 1-HCV-Infektion ohne Zirrhose erhielten für 8 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir; 31 vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1-HCV-Infektion und therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 2, 5 und 6 ohne Zirrhose erhielten für 12 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir; und 19 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, und 4 mit kompensierter Zirrhose erhielten für 24 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir. Von den insgesamt 95 Patienten

hatten zu Studienbeginn 20 % eine Zirrhose, 22 % waren vorbehandelt, 21 % hatten eine Nierentransplantation erhalten, 92 % wurden mit Hämodialyse und 8 % mit Peritonealdialyse behandelt; die mittlere Dauer der Dialysebehandlung betrug 11,5 Jahre (Bereich: 0,2 bis 43,0 Jahre). Die SVR-Raten für die Behandlungsgruppen mit 8-, 12- und 24-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir waren 93 % (42/45), 100 % (31/31) bzw. 79 % (15/19). Bei keinem der sieben Patienten, die keine SVR12 erreichten, trat ein virologisches Versagen oder ein Relapse auf.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei HCV-infizierten Patienten ab einem Alter von 3 Jahren wurde in einer offenen klinischen Phase-2-Studie untersucht, in die 226 Patienten aufgenommen wurden: 221 Patienten mit CHC vom Genotyp 1, zwei Patienten mit CHC vom Genotyp 3 und drei Patienten mit CHC vom Genotyp 4 (Studie 1116) (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren: Ledipasvir/Sofosbuvir wurde bei 100 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 untersucht. Insgesamt 80 Patienten (n = 80) waren therapienaiv, während 20 Patienten (n = 20) vorbehandelt waren. Alle Patienten wurden 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt.

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter lag bei 15 Jahren (Bereich: 12 bis 17); 63 % der Patienten waren weiblich; 91 % waren Weiße, 7 % waren Farbige und 2 % waren Asiaten; 13 % waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner; das mittlere Gewicht betrug 61,3 kg (Bereich: 33,0 bis 126,0 kg); bei 55 % waren die HCV-RNA-Werte bei Studienbeginn größer als bzw. gleich 800.000 I.E./ml; 81 % wiesen eine Infektion mit HCV-Genotyp 1a auf; und bei 1 Patienten, der therapienaiv war, lag eine bekannte Zirrhose vor. Der Großteil der Patienten (84 %) war durch vertikale Übertragung infiziert worden.

Die SVR12-Rate lag bei insgesamt 98 % (98 % [78/80] bei therapienaiven Patienten und 100 % [20/20] bei vorbehandelten Patienten). Insgesamt 2 von 100 Patienten (2 %), beide therapienaiv, erreichten keine SVR12 (da sie für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar waren). Bei keinem Patienten trat ein virologisches Versagen auf.

Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren: Ledipasvir/Sofosbuvir wurde bei 92 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 3 oder 4 untersucht. Insgesamt 72 Patienten (78 %) waren therapienaiv und 20 Patienten (22 %) waren vorbehandelt. Neunundachtzig der Patienten (87 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und zwei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4) wurden für 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt; ein vorbehandelter Patient mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und Zirrhose wurde für 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt, und zwei vorbehandelte

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 wurden für 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin behandelt. Das mediane Alter lag bei 9 Jahren (Bereich: 6 bis 11); 59 % der Patienten waren männlich; 79 % waren Weiße, 8 % waren Farbige und 5 % waren Asiaten; 10 % waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner; das mittlere Gewicht betrug 32,8 kg (Bereich: 17,5 bis 76,4 kg); bei 59 % waren die HCV-RNA-Werte bei Studienbeginn größer als oder gleich 800.000 I.E./ml; 84 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; bei zwei Patienten (einer therapienaiv, einer vorbehandelt) lag eine bekannte Zirrhose vor. Der Großteil der Patienten (97 %) war durch vertikale Übertragung infiziert worden.

Die SVR-Rate lag bei insgesamt 99 % (99 % [88/89], 100 % [1/1] bzw. 100 % [2/2] bei Patienten, die jeweils für 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, für 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir und für 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin behandelt wurden). Der eine therapienaive Patient mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und Zirrhose, der für 12 Wochen mit Harvoni behandelt wurde, erreichte keine SVR12 und erlitt einen Relapse.

Patienten im Alter von 3 bis < 6 Jahren: Ledipasvir/Sofosbuvir wurde bei 34 Patienten im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 (n = 33) oder 4 (n = 1) untersucht. Alle Patienten waren therapienaiv und wurden für 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt. Das mediane Alter lag bei 5 Jahren (Bereich: 3 bis 5); 71 % der Patienten waren weiblich; 79 % waren Weiße, 3 % waren Farbige und 6 % waren Asiaten; 18 % waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner; das mittlere Gewicht betrug 19,2 kg (Bereich: 10,7 bis 33,6 kg); bei 56 % waren die HCV-RNA-Werte bei Studienbeginn größer als oder gleich 800.000 I.E./ml; 82 % wiesen eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a auf; bei keinem Patienten lag eine bekannte Zirrhose vor. Alle Patienten (100 %) waren durch vertikale Übertragung infiziert worden.

Die SVR-Rate lag bei insgesamt 97 % (97 % [32/33] bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 100 % [1/1] bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4). Ein Patient, der die Studienbehandlung nach fünf Tagen aufgrund eines abnormalen Geschmacks des Arzneimittels abbrach, erreichte keine SVR.

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 AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24} 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-inf} 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 Mahlzeitentypen 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 [¹⁴C]-Ledipasvir an gesunden Probanden lag das Blut-Plasma-Verhältnis der [¹⁴C]-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 µg/ml und 20 µg/ml unabhängig von der Konzentration des Wirkstoffs. Die Proteinbindung von GS-331007 im humanen Plasma war minimal. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sofosbuvir an gesunde Probanden betrug das Blut-Plasma-Verhältnis der [¹⁴C]-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 unbekanntem Mechanismus vor. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 90 mg [¹⁴C]-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



Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel

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 [¹⁴C]-Ledipasvir wurden im Mittel insgesamt 87 % der [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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

Eine Zusammenfassung der Auswirkung verschiedener Schweregrade einer Nierenfunktionsstörung (*Renal Impairment*, RI) auf die Exposition gegenüber den Komponenten von Harvoni im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion, wie im Text unten beschrieben, ist in Tabelle 21 angegeben.

Die Pharmakokinetik von Ledipasvir wurde bei HCV-negativen erwachsenen 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.

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir wurde bei HCV-negativen erwachsenen Patienten

mit leichter (eGFR ≥ 50 und < 80 ml/min/1,73 m²), mittelgradiger (eGFR ≥ 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 im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) untersucht. 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.

Bei HCV-infizierten erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt wurden (n = 18), war die Pharmakokinetik von Ledipasvir, Sofosbuvir und GS-331007 vergleichbar mit der von HCV-negativen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Die Pharmakokinetik von Ledipasvir, Sofosbuvir und GS-331007 wurde in den Phase-2/3-Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir bei dialysepflichtigen HCV-infizierten erwachsenen Patienten mit ESRD (n = 94), die für 8, 12 oder 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt wurden, untersucht und mit Patienten ohne Nierenfunktionsstörung verglichen.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Ledipasvir wurde bei HCV-negativen erwachsenen 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 erwachsener Patienten deutete darauf hin, dass die Ledipasvir-Exposition durch eine Zirrhose (einschließlich dekompensierter Zirrhose) klinisch nicht nennenswert beeinflusst wird.

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir bei HCV-infizierten erwachsenen 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 %

Tabelle 21: Auswirkung verschiedener Schweregrade einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition (AUC) gegenüber Sofosbuvir, GS-331007 und Ledipasvir im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion

	HCV-negative Patienten				HCV-infizierte Patienten		
	Leichte RI (eGFR ≥ 50 und < 80 ml/min/1,73 m ²)	Mittelgradige RI (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73 m ²)	Schwere RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialysepflichtige ESRD		Schwere RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialysepflichtige ESRD
				Dosisgabe 1 Std. vor Dialyse	Dosisgabe 1 Std. nach Dialyse		
Sofosbuvir	1,6-fach↑	2,1-fach↑	2,7-fach↑	1,3-fach↑	1,6-fach↑	~ 2-fach↑	1,9-fach↑
GS-331007	1,6-fach↑	1,9-fach↑	5,5-fach↑	≥ 10-fach↑	≥ 20-fach↑	~ 6-fach↑	23-fach↑
Ledipasvir	–	–	↔	–	–	–	1,6-fach↑

↔ weist auf keine klinisch relevante Veränderung der Exposition gegenüber Ledipasvir hin.

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 dekompensierter 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 Ledipasvir-, Sofosbuvir- und GS-331007-Exposition von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren war jeweils vergleichbar mit der von Erwachsenen in Phase-2-/3-Studien nach Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir. Das 90 %-Konfidenzintervall des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte aller untersuchten PK-Parameter lagen innerhalb des vorbestimmten Äquivalenzbereichs mit weniger als dem 2-fachen (50 % bis 200 %) mit Ausnahme von Ledipasvir C_{12h} , das in Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren um 84 % (90 % KI: 168 % bis 203 %) höher war und nicht als klinisch relevant erachtet wurde.

Die Pharmakokinetik von Ledipasvir, Sofosbuvir und GS-331007 wurde bei Kindern im Alter von < 3 Jahren 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 einer 26-Wochen-Studie an transgenen rasH2-Mäusen und einer 2-jährigen Studie an Ratten zur Kanzerogenität mit Expositionen, die dem bis zu 26-fachen der Humanexposition bei Mäusen und bis zu 8-fachen der Humanexposition bei Ratten entsprachen, zeigte Ledipasvir keine Kanzerogenität.

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.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt zeigten, dass Ledipasvir über das Potenzial verfügt, in der Umwelt sehr persistent und sehr bioakkumulativ (vPvB) zu sein (siehe Abschnitt 6.6.).

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

Granulatkerne

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

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Eisen(III)-oxid
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.)
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Harvoni 33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg überzogenes Granulat wird in Beuteln mit Polyester-/Aluminium-/und Polyethylenschicht in Kartons geliefert. Jeder Karton enthält 28 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Diese Arzneimittel kann eine Gefahr für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).



GILEAD

Harvoni[®] befilmtes Granulat im Beutel

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. November 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. August 2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt