

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epclusa 400 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosarote, rautenförmige Filmtablette mit den Abmessungen 20 mm x 10 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „7916“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Epclusa ist die Einnahme einer Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2) (siehe Tabelle 1).

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation des Arzneimittels, das Ribavirin enthält.

Die folgende Dosierung wird empfohlen, wenn Ribavirin in zwei tägliche Dosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit angewendet wird: siehe Tabelle 2.

Falls Ribavirin Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose (vor oder nach Transplantation) angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis Ribavirin 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg).

Für Informationen zu Dosisanpassungen von Ribavirin siehe Fachinformation des Arzneimittels, das Ribavirin enthält.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme der Dosis sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette Epclusa einnehmen. Wenn es mehr als 3 Stunden

Tabelle 1: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen

Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer
Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	Epclusa für 12 Wochen Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1.).
Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen

^a Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation (siehe Abschnitt 4.4.).

Tabelle 2: Anleitung für die Dosierung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Patient	Dosis Ribavirin
Zirrhose der Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klasse B vor Transplantation:	1.000 mg pro Tag für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg
Zirrhose CPT-Klasse C vor Transplantation Zirrhose CPT-Klasse B oder C nach Transplantation	Die Anfangsdosis beträgt 600 mg und kann, wenn sie gut vertragen wird, bis auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg) erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis Epclusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

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

Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte

Die Anwendung von Epclusa + Ribavirin für 24 Wochen kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-

Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Epclusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse B, aber nicht bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Anwendung zusammen mit starken P-gp- und starken CYP-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung führt zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir, was einen Verlust der Wirksamkeit von Epclusa nach sich ziehen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Mittel (DAA) und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme anderer Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron war im Rahmen der klinischen Entwicklung von Sofosbuvir plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Epclusa behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

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

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

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

Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte

Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir unterstützen. Da NS5A Resistenz assoziierte Varianten (RAV) in der Regel bei Patienten auftreten, bei denen andere Therapien mit NS5A-Inhibitoren versagt haben, kann aufgrund der *In-vitro*-Pharmakologie von Velpatasvir sowie den Ergebnissen der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir bei NS5A-therapienativen Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn, die in die ASTRAL-Studien eingeschlossen waren, die Behandlung mit Epclusa + RBV für 24 Wochen für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Nierenfunktionsstörung

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

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren oder mittelstarken CYP-Induktoren

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Epclusa vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Epclusa wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Epclusa wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofovirdisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofovirdisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Epclusa und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Epclusa mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat enthält, oder Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Epclusa gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder mit Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofovirdisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat.

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

Zur Anwendung von Epclusa bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, kann die HCV-Clearance zur verstärkten HBV-Replikation führen. Die HBV-Werte sollten während der Behandlung mit Epclusa sowie während des Follow-ups nach Behandlungsende überwacht werden.

Zirrhose der CPT-Klasse C

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Patienten nach Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Epclusa in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Potentielle Auswirkungen von Epclusa auf andere Arzneimittel

Velpatasvir ist ein Inhibitor des Wirkstofftransporters P-gp, des BCRP (Breast Cancer Resistance Proteins), des Organo-Anion-Transporters (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Tabelle 3 auf Seite 3 enthält Beispiele für Interaktionen mit empfindlichen Substraten von P-gp (Digoxin), BCRP (Rosuvastatin) und OATP (Pravastatin).

Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Epclusa

Sofosbuvir und Velpatasvir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP. Velpatasvir ist ebenfalls ein Substrat des Wirkstofftransporters OATP1B. *In vitro* wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von Velpatasvir durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 beobachtet. Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren oder starke CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sofosbuvir/Velpatasvir vermindert wird. Die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Epclusa ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Epclusa vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Epclusa wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp oder BCRP hemmen, kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen. Arzneimittel, die OATP, CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen, können zu einer erhöhten Plas-

GILEAD Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten

makonzentration von Velpatasvir führen. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Epclusa, die durch P-gp, BCRP, OATP oder CYP450 vermittelt werden, sind nicht zu erwarten; Epclusa kann gleichzeitig mit P-gp-, BCRP-, OATP- und CYP-Inhibitoren angewendet werden.

Wechselwirkungen zwischen Epclusa und anderen Arzneimitteln
Tabelle 3 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90 %-Konfidenzintervall [K] 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 Sofosbuvir/Velpatasvir oder mit Velpatasvir und Sofosbuvir als Einzelwirkstoffe beobachtet wurden, oder um vorhergesagte Wechselwirkungen, die unter Sofosbuvir/Velpatasvir auftreten könnten. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwanger-

schaftsausgänge) mit der Anwendung von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Epclusa bei Schwangeren vor.

Sofosbuvir
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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).

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Epclusa und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL					
Die Löslichkeit von Velpatasvir vermindert sich mit steigendem pH-Wert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, die Konzentration von Velpatasvir verringern.					
Antazida					
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Epclusa einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten.
H₂-Rezeptor-Antagonisten					
Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg-Einzeldosis) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu Epclusa angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
Famotidin gleichzeitig mit Epclusa angewendet ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)					
Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg-Einzeldosis) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidin 12 Stunden vor Epclusa angewendet ^d (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Velpatasvir	↔	↔		
Protonenpumpeninhibitoren					
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg-Einzeldosis im Nüchternzustand) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Die gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung als erforderlich angesehen wird, sollte Epclusa mit einer Mahlzeit und 4 Stunden vor dem Protonenpumpeninhibitor in Dosen angewendet werden, die mit Omeprazol 20 mg vergleichbar sind.
Omeprazol gleichzeitig mit Epclusa angewendet ^d	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)					

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL					
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>					
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg-Einzeldosis nach einer Mahlzeit) ^c Omeprazol 4 Stunden nach Epclusa angewendet ^d (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARRHYTHMIKA					
Amiodaron	Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Wirkung auf die Amiodaron-, Velpatasvir- und Sofosbuvir-Konzentration ist nicht bekannt.				Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung ver- fügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arznei- mittels mit Epclusa wird eine engmaschige Überwa- chung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Digoxin	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir				Die gleichzeitige Anwendung von Epclusa und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa ist Vorsicht geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
Digoxin (0,25-mg-Einzeldosis)/ Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) (Hemmung des P-gp)	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht Erwartung: ↔ Velpatasvir				
	Beobachtet: Digoxin	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANZIEN					
Dabigatranetexilat (Hemmung des P-gp)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Epclusa wird eine klinische Überwachung auf An- zeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Ein Blutgerinnungstest hilft bei der Identifizierung von Pa- tienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer gesteigerten Dabigatran-Exposition.
ANTIKONVULSIVA					
Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Die Anwendung von Epclusa zusammen mit den starken P-gp- und CYP-Induktoren Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und Velpatasvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Epclusa führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIMYKOTIKA					
Ketoconazol	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht Erwartung: ↔ Sofosbuvir				Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Ketoconazol erforderlich.
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) ^d (Hemmung von P-gp und CYP)	Auswirkungen auf die Ketoconazol-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Ketoconazol				
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Isavuconazol	Beobachtet: Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Fortsetzung auf Seite 5

GILEAD Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE					
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^d (Induktion von P-gp und CYP)	Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Rifampicin Beobachtet: Sofosbuvir				Die Anwendung von Epclusa zusammen mit Rifampicin, einem starken P-gp- und CYP-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)			
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) (Induktion von P-gp und CYP)	Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Rifampicin Beobachtet: Velpatasvir				
	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)			
Rifabutin Rifapentin (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Die Anwendung von Epclusa zusammen mit Rifabutin, einem starken P-gp- und CYP-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und Velpatasvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Epclusa führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN					
Tenofoviridisoproxilfumarat	Es wurde nachgewiesen, dass Epclusa die Tenofovir-Exposition erhöht (P-gp-Inhibition). Die Tenofovir-Exposition (AUC und C _{max}) war während der gleichzeitigen Behandlung mit Epclusa und Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin als Teil diverser HIV-Regime um etwa 40–80 % höher. Patienten, die gleichzeitig Tenofoviridisoproxilfumarat und Epclusa erhalten, sollten auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen des Arzneimittels, das Tenofoviridisoproxilfumarat enthält (siehe Abschnitt 4.4).				
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600/200/300 mg/einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Epclusa mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat ist eine Verringerung der Velpatasvir-Konzentration zu erwarten. Eine gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Efavirenz-haltigen Therapien wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,2 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/ Rilpivirin /Tenofoviridisoproxilfumarat (200/25/300 mg/einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Atazanavir , geboostert durch Ritonavir (300/100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, (durch Ritonavir geboostertem) Atazanavir oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN					
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800/100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, (durch Ritonavir geboostertes) Darunavir oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir, geboostert durch Ritonavir (4 × 200/50 mg einmal täglich) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, (durch Ritonavir geboostertes) Lopinavir oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN					
Raltegravir (400 mg zweimal täglich) ⁹ + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, Raltegravir oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-alafenamidfumarat (150/150/200 mg/10 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-alafenamidfumarat erforderlich.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir-alafenamid	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (150/150/200/300 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Cobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2; 1,3)	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Dolutegravir erforderlich.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL					
Johanniskraut (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Die Anwendung von Epclusa zusammen mit Johanniskraut, einem starken P-gp- und CYP-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung auf Seite 7

GILEAD Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN					
Rosuvastatin	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht Erwartung: ↔ Sofosbuvir				Eine gleichzeitige Anwendung von Epclusa und Rosuvastatin führt zu einer Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse einhergeht. Rosuvastatin kann in einer Dosis von maximal 10 mg zusammen mit Epclusa angewendet werden.
Rosuvastatin (10 mg einmal täglich)/Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) ^d	Beobachtet: Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Hemmung des OATP1B und BCRP)	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht Erwartung: ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht Erwartung: ↔ Sofosbuvir				Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Pravastatin erforderlich.
Pravastatin (40 mg einmal täglich)/Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) ^d	Beobachtet: Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Hemmung des OATP1B)	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht Erwartung: ↔ Velpatasvir				
Andere Statine	Erwartung: ↑ Statine				Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa sollte eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen des Statins erfolgen, sowie die Gabe einer reduzierten Statin-Dosis in Betracht gezogen werden.
NARKOTISCHE ANALGETIKA					
Methadon (Methadon-Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^d	R-Methadon	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Methadon erforderlich.
	S-Methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Methadon	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir untersucht Erwartung: ↔ Velpatasvir				
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^f	Ciclosporin	↔	↔		Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Ciclosporin erforderlich.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis)/ Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) ^d	Ciclosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Tacrolimus erforderlich.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolimus	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Velpatasvir				

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ORALE KONTRAZEPTIVA					
Norgestimat/Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva erforderlich.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimat/Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg/ Velpatasvir (100 mg einmal täglich) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

- 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 Epclusa.
- d. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70–143 %.
- e. Dies sind Wirkstoffe einer Arzneimittelgruppe einer Klasse, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.
- f. Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich 80–125 %.
- g. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 50–200 %.

Velpatasvir

In tierexperimentellen Studien wurden Hinweise auf eine mögliche Reproduktionstoxizität gesehen (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen wird Epclusa während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sofosbuvir, Metabolite von Sofosbuvir oder Velpatasvir in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Tieren zeigten, dass Velpatasvir und Metabolite von Sofosbuvir in die Milch übergehen.

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Epclusa auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Sofosbuvir oder Velpatasvir auf die Fertilität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Epclusa und Ribavirin gilt die Fachinformation von Ribavirin mit detaillierten Empfehlungen zu Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit.

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

Epclusa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Sicherheit von Epclusa beruht auf gepoolten Daten aus klinischen Phase-3-Studien von Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 (mit oder ohne kompensierter Zirrhose), einschließlich 1.035 Patienten, die Epclusa 12 Wochen erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen dauerhaft absetzten, betrug 0,2 %, und der Anteil der Patienten, bei denen schwere unerwünschte Ereignisse auftraten, betrug 3,2 % der Patienten, die Epclusa für 12 Wochen erhielten. In klinischen Studien waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit die häufigsten (Inzidenz ≥ 10 %) auftretenden unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die für 12 Wochen mit Epclusa behandelt wurden. Diese und andere unerwünschte Ereignisse wurden bei mit Placebo behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit Epclusa behandelt wurden, mit ähnlicher Häufigkeit beobachtet.

Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Das Sicherheitsprofil von Epclusa wurde in einer offenen Studie untersucht, in der Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse B Epclusa für 12 Wochen (n = 90), Epclusa + RBV für 12 Wochen (n = 87) oder Epclusa für 24 Wochen (n = 90) erhielten. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse stimmten mit dem zu erwartenden klinischen Erscheinungsbild einer dekompensierten Lebererkrankung überein, oder stimmten mit dem bekannten Toxizitätsprofil von Ribavirin bei Patienten überein, die Epclusa zusammen mit Ribavirin erhielten.

Von den 87 Patienten, die mit Epclusa + RBV für 12 Wochen behandelt wurden,

sank die Hämoglobinkonzentration auf weniger als 10 g/dl bzw. auf weniger als 8,5 g/dl bei 23 % bzw. 7 % der Patienten. Ribavirin wurde bei 15 % der mit Epclusa + RBV für 12 Wochen behandelten Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse abgesetzt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Mittel und bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron und/oder anderen Herzfrequenz senkenden Arzneimitteln beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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 Sofosbuvir und Velpatasvir waren eine Einzeldosis von 1.200 mg bzw. eine Einzeldosis von 500 mg. In diesen Studien mit gesunden Probanden wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen be-

GILEAD Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten

obachtet, und die Nebenwirkungen waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Placebogruppen beobachtet wurden. Die Wirkungen höherer Dosen/Expositionen sind nicht bekannt.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

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

Velpatasvir 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. *In-vitro*-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Velpatasvir darstellt.

Antivirale Aktivität

Die 50 % effektiven Konzentrationswerte (EC_{50}) von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen ungekürzte oder chimäre Replikons, die NS5B- und NS5A-Sequenzen aus Laborstämmen kodierten, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die EC_{50} -Werte von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen klinische Isolate sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Die Zugabe von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV, verminderte jedoch die antivirale Aktivität von Velpatasvir gegen HCV-Replikons des Genotyps 1a um das 13-Fache.

Die Untersuchung von Sofosbuvir in Kombination mit Velpatasvir zeigte keine antagonistische Wirkung bei der Reduzierung des HCV RNA-Spiegels in Replikon-Zellen.

Resistenz

In Zellkultur

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 der Genotypen 1 bis 6 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 biochemischen Tests war die Fähigkeit des aktiven Triphosphats von Sofosbuvir (GS-461203) zur Hemmung der rekombinanten NS5B-Polymerase der Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a, die die S282T-Substitution exprimierten, im Vergleich zu seiner Fähigkeit, die rekombi-

nante NS5B-Polymerase des Wildtyps zu hemmen, verringert. Darauf deutet eine 8,5- bis 24-fache Erhöhung der 50 %igen Hemmkonzentration (IC_{50}) hin.

Die *In-vitro*-Selektion von HCV-Replikons mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Velpatasvir erfolgte in Zellkulturen mehrerer Genotypen, einschließlich 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a und 6a. Die Varianten wurden an den mit der NS5A-Resistenz in Verbindung gebrachten Positionen 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 und 93 ausgewählt. Die mit einer Resistenz assoziierten Variante (RAV), die in 2 oder mehr Genotypen selektiert wurde, waren F28S, L31I/V und Y93H. Die gezielte Mutagenese von bekannten NS5A-RAV zeigte, dass Substitutionen, die zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit führten, M28G, A92K und Y93H/N/R/W in Genotyp 1a, A92K in Genotyp 1b, C92T und Y93H/N in Genotyp 2b, Y93H in Genotyp 3 und L31V sowie

Tabelle 4: Aktivität von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen ungekürzte oder chimäre Labor-Replikons

Replikon-Genotyp	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002–0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006–0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = nicht verfügbar.

^a Mittlerer Wert von mehreren Experimenten mit demselben Labor-Replikon.

^b Stabile chimäre 1b-Replikons, die NS5B-Gene der Genotypen 2b, 5a oder 6a trugen, verwendet.

^c Daten von verschiedenen Stämmen der ungekürzten NS5A-Replikons oder chimären NS5A-Replikons, die ungekürzte NS5A-Gene mit L31- oder M31-Polymorphismen tragen

^d Daten von einem chimären NS5A-Replikon, das die NS5A-Aminosäuren 9–184 trägt.

Tabelle 5: Aktivität von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen transiente Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5A oder NS5B enthalten

Replikon-Genotyp	Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5B enthalten,		Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5A enthalten,	
	Anzahl der klinischen Isolate	Mittlerer Sofosbuvir- EC_{50} , nM (Bereich)	Anzahl der klinischen Isolate	Mittlerer Velpatasvir- EC_{50} , nM (Bereich)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)
2a	15	29 (14–81)	8	0,011 (0,006–0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)

NA = nicht verfügbar

P32A/L/Q/R in Genotyp 6 sind. Keine individuellen, in den Genotypen 2a, 4a oder 5a getesteten Substitutionen führten zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit. Kombinationen dieser Varianten zeigten häufig stärkere Senkungen der Empfindlichkeit gegenüber Velpatasvir als einzelne RAV alleine.

In klinischen Studien

Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

In einer gepoolten Analyse von Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, die Epclusa für 12 Wochen in drei Phase-3-Studien erhielten, waren 12 Patienten (2 mit Genotyp 1 und 10 mit Genotyp 3) aufgrund virologischen Versagens für eine Resistenzanalyse geeignet. Ein weiterer Patient mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 zu Studienbeginn, war mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a re-infiziert und wurde wegen des virologischen Versagens von der virologischen Analyse ausgeschlossen. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2, 4, 5 oder 6 mit virologischem Versagen.

Von den 2 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und virologischem Versagen lag beim virologischen Versagen bei einem Patienten ein Virus mit einer neu aufgetretenen NS5A RAV Y93N vor, und bei dem anderen Patienten lag ein Virus mit neu aufgetretenen NS5A RAV L311V und Y93H vor. Beide Patienten hatten zu Studienbeginn Virus mit NS5A RAV. Beim Versagen wurden bei den 2 Patienten keine NS5B-Nukleosidinhibitoren(NI)-RAV beobachtet.

Von den 10 Patienten mit Infektion vom Genotyp 3 und virologischem Versagen wurde bei allen 10 Patienten zum Zeitpunkt des Therapieversagens Y93H beobachtet (bei 6 Patienten wurde Y93H zum ersten mal nach Therapieende festgestellt und bei 4 Patienten wurde Y93H sowohl zu Studienbeginn als auch nach Therapieende festgestellt). Es wurden keine NS5B-NI-RAVs bei den 10 Patienten zum Zeitpunkt des Therapieversagens beobachtet.

Studien mit Patienten mit dekompensierter Zirrhose

In einer Phase-3-Studie mit Patienten mit dekompensierter Zirrhose, die Epclusa + RBV für 12 Wochen erhielten, waren 3 Patienten (1 mit Genotyp 1 und 2 mit Genotyp 3) aufgrund eines virologischen Versagens für eine Resistenzanalyse geeignet. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 4 in der Gruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen mit virologischem Versagen.

Der HCV Genotyp 1 Patient hatte zum Zeitpunkt des virologischen Versagens keine NS5A- oder NS5B RAVs.

Von den 2 Genotyp 3 Patienten mit virologischem Versagen wurde bei einem NS5A RAV Y93H zum Zeitpunkt des Therapieversagens festgestellt. Ein anderer Patient hatte ein Virus mit Y93H zu Studienbeginn und entwickelte zum Zeitpunkt des virologischen Versagens niedrige Spiegel (< 5%) von NS5B NI RAVs N142T und E237G. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten

waren konsistent mit einer Nichtadhärenz auf die Therapie.

In dieser Studie hatten 2 Patienten, die für 12 bzw. 24 Wochen mit Epclusa ohne Ribavirin behandelt wurden, neu auftretende NS5B S282T mit niedrigen Spiegeln (< 5%) sowie L159F.

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

Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

In drei klinischen Phase-3-Studien (ASTRAL-1, ASTRAL-2 und ASTRAL-3) wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A-RAV, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis bei Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose zu untersuchen. Von den 1.035 mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelten Patienten wurden in den klinischen Phase-3-Studien 1.023 Patienten in die NS5A-RAV-Analyse aufgenommen; 7 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie weder anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR12, *sustained virologic response*) erreichten noch virologisches Versagen aufwiesen. 5 weitere Patienten wurden ausgeschlossen, da die NS5A-Gensequenzierung fehlgeschlagen war. In der gepoolten Analyse der Phase-3-Studien wiesen 380/1.023 (37%) der Patienten zu Studienbeginn bereits NS5A-RAV auf. Mit Genotyp 2, 4 und 6 infizierte Patienten hatten eine höhere Prävalenz von NS5A RAV (70%, 63% bzw. 52%) gegenüber HCV-infizierten Patienten mit Genotyp 1 (23%), Genotyp 3 (16%) und Genotyp 5 (18%).

Die RAVs zu Studienbeginn hatten keine relevante Auswirkung auf die SVR12-Raten bei Patienten, die mit HCV-Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 infiziert waren, wie in Tabelle 6 zusammengefasst. Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 mit NS5A RAV Y93H hatten zu Studienbeginn eine niedrigere

SVR12-Rate als Patienten ohne Y93H nach Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen, wie in Tabelle 7 zusammengefasst. In der Studie ASTRAL-3 wurde Y93H RAV zu Studienbeginn bei 9% der mit Epclusa behandelten Patienten festgestellt.

NS5B NI RAV S282T wurde bei keiner NS5B-Sequenz bei Studienbeginn eines Patienten in Phase-3-Studien festgestellt. SVR12 wurde bei allen 77 Patienten erreicht, die zu Studienbeginn NS5B NI RAV hatten, einschließlich N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I und S282G+V321I.

Studien mit Patienten mit dekompensierter Zirrhose (CPT-Klasse B)

In einer Phase-3-Studie (ASTRAL-4) wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A RAVs, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose zu untersuchen. Von den 87 mit Epclusa + RBV behandelten Patienten wurden 85 Patienten in die NS5A RAV Analysen aufgenommen; 2 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie weder SVR12 erreichten noch virologisches Versagen aufwiesen. Von den Patienten, die für 12 Wochen mit Epclusa + RBV behandelt wurden, hatten 29% (25/85) zu Studienbeginn Viren mit NS5A RAV: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) bzw. 50% (1/2) der Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3 bzw. 4.

SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV zu Studienbeginn in der Behandlungsgruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen ist für diese Studie in Tabelle 8 auf Seite 11 dargestellt.

Der einzige Patient mit Infektion vom Genotyp 3 und NS5A RAV zu Studienbeginn und der SVR12 nicht erreichte, hatte zu Studienbeginn die NS5A-Substitution Y93H. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten waren konsistent mit einer Nichtadhärenz auf die Therapie.

Tabelle 6: SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV zu Studienbeginn nach HCV-Genotyp (Studien ASTRAL-1, ASTRAL-2 und ASTRAL-3)

	Epclusa 12 Wochen			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2, 4, 5 oder 6	Insgesamt
Mit NS5A RAV zu Studienbeginn	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Ohne NS5A RAV zu Studienbeginn	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabelle 7: SVR12 bei Patienten mit und ohne Y93H zu Studienbeginn, 1 % Ausschluss (Patientengruppe der Resistenzanalyse) ASTRAL-3

	Epclusa 12 Wochen		
	Alle Patienten (n = 274)	Zirrhotisch (n = 80)	Nicht zirrhotisch (n = 197)
Insgesamt 95 %-KI	95,3 % (263/274) 92,9 % bis 98,0 %	91,3 % (73/80) 82,8 % bis 96,4 %	97,9 % (190/194) 92,8 % bis 98,6 %
SVR mit Y93H 95 %-KI	84,0 % (21/25) 63,9 % bis 95,5 %	50,0 % (2/4) 6,8 % bis 93,2 %	90,5 % (19/21) 69,6 % bis 98,8 %
SVR ohne Y93H 95 %-KI	96,4 % (242/249) 94,3 % bis 98,9 %	93,4 % (71/76) 85,3 % bis 97,8 %	98,8 % (171/173) 95,9 % bis 99,9 %

Tabelle 8: SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV bei Studienbeginn nach HCV-Genotyp (Studie ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 Wochen			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2 oder 4	Insgesamt
Mit NS5A RAV zu Studienbeginn	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Ohne NS5A RAV zu Studienbeginn	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Tabelle 9: Mit Epclusa durchgeführte Studien mit Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

Studie	Patientengruppe	Studienarme (Anzahl der behandelten Patienten)
ASTRAL-1	Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (624) Placebo 12 Wochen (116)
ASTRAL-2	Genotyp 2 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (134) SOF+RBV 12 Wochen (132)
ASTRAL-3	Genotyp 3 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (277) SOF+RBV 24 Wochen (275)
ASTRAL-4	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 TN und TE, mit dekomensierter Zirrhose der CPT-Klasse B	Epclusa 12 Wochen (90) Epclusa + RBV 12 Wochen (87) Epclusa 24 Wochen (90)

TN = therapienaive Patienten; TE = vorbehandelte Patienten (einschließlich jener, bei denen eine Therapie auf der Basis von Peginterferon alfa + Ribavirin mit oder ohne einen HCV-Proteaseinhibitor versagt hat)

Drei Patienten in der Behandlungsgruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen hatten bei Studienbeginn NS5B NI RAV (N142T und L159F), und alle drei Patienten erreichten eine SVR12.

Kreuzresistenz

In-vitro-Daten legen nahe, dass die Mehrzahl der NS5A RAVs, die mit einer Resistenz gegen Ledipasvir und Daclatasvir einhergehen, gegenüber Velpatasvir empfindlich blieben. Velpatasvir war uneingeschränkt aktiv gegen die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B, während alle mit Velpatasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen in NS5A uneingeschränkt empfindlich gegenüber Sofosbuvir waren. Sowohl Sofosbuvir als auch Velpatasvir 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. Die Wirksamkeit von Epclusa wurde nicht bei Patienten untersucht, bei denen zuvor eine andere Therapie mit einem NS5A-Inhibitor versagt hatte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Epclusa wurde in drei Phase-3-Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 mit oder ohne kompensierter Zirrhose und einer Phase-3-Studie bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 mit dekomensierter Zirrhose untersucht, wie in Tabelle 9 zusammengefasst.

Die Ribavirin-Dosis war gewichtsabhängig (1.000 mg pro Tag in zwei Dosen aufgeteilt

für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg) in zwei getrennten Dosen aufgeteilt, wenn sie in Kombination mit Sofosbuvir in den Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 bzw. in Kombination mit Epclusa in der Studie ASTRAL-4 angewendet wurde. Anpassungen der Ribavirin-Dosis erfolgten entsprechend der Fachinformation für Ribavirin. Die HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-Test (Version 2.0) in Verbindung mit einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 IU/ml gemessen. Das anhaltende virologische Ansprechen (SVR12) war in allen Studien 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.

Klinische Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-1 (Studie 1138)

ASTRAL-1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 12-wöchigen Behandlung mit Placebo bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5, oder 6 verglichen wurde. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4 oder 6 wurden per Randomisierung im Verhältnis 5 : 1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen oder Placebo für 12 Wochen zugewiesen. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden in die Epclusa-Gruppe aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1, 2,

4, 6 und unbestimmt) sowie nach Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer Zirrhose.

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den Epclusa- und Placebo-Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 740 behandelten Patienten lag bei 56 Jahren (Bereich: 18 bis 82); 60% der Patienten waren männlich, 79% waren Weiße; 9% waren Farbige; 21% hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; der Anteil der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5, oder 6 betrug 53%, 17%, 19%, 5% bzw. 7%; 69% hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 74% hatten zu Studienbeginn einen HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 19% hatten eine kompensierte Zirrhose und 32% waren vorbehandelt.

Tabelle 10 auf Seite 12 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-1 nach HCV-Genotypen dar. Keiner der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe erreichte SVR12.

Genotyp 2 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-2 (Studie 1139)

ASTRAL-2 war eine randomisierte, offene Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 12-wöchigen Behandlung mit SOF+RBV bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 verglichen wurde. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen oder SOF+RBV für 12 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen bzw. Fehlen einer Zirrhose sowie nach Vorbehandlung (therapienaiv versus vorbehandelt).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 266 behandelten Patienten lag bei 58 Jahren (Bereich: 23 bis 81); 59% der Patienten waren männlich, 88% waren Weiße; 7% waren Farbige; 33% hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 62% hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 80% hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 14% hatten eine kompensierte Zirrhose und 15% waren vorbehandelt.

Tabelle 11 auf Seite 12 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-2 dar.

Die Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen zeigte statistische Überlegenheit (p = 0,018) gegenüber der Behandlung mit SOF+RBV für 12 Wochen (Behandlungsunterschied + 5,2%; 95%-Konfidenzintervall: + 0,2% bis + 10,3%).

Genotyp 3 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-3 (Studie 1140)

ASTRAL-3 war eine randomisierte, offene Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 24-wöchigen Behandlung mit SOF+RBV bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 verglichen wurde. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen oder SOF+RBV für 24 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen bzw. Fehlen einer Zirrhose sowie nach Vorbehandlung (therapienaiv versus vorbehandelt).

Tabelle 10: SVR12 in der Studie ASTRAL-1 nach HCV-Genotyp

	Epclusa 12 Wochen (n = 624)							
	Insgesamt (Alle GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Insgesamt (n = 328)				
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12								
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Sonstiges ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = Genotyp

^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 SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 552 behandelten Patienten lag bei 52 Jahren (Bereich: 19 bis 76); 62 % der Patienten waren männlich, 89 % waren Weiße; 9 % waren Asiaten; 1 % waren Farbige; 20 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 61 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 70 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 30 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 26 % waren vorbehandelt.

Tabelle 12 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-3 dar.

Die Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen zeigte statistische Überlegenheit (p < 0,001) gegenüber der Behandlung mit SOF+RBV für 24 Wochen (Behandlungsunterschied + 14,8 %; 95 %-Konfidenzintervall: + 9,6 % bis + 20,0 %).

Tabelle 13 zeigt die SVR12 ausgewählter Subgruppen.

Klinische Studien mit Patienten mit de-kompensierter Zirrhose– ASTRAL-4 (Studie 1137)

ASTRAL-4 war eine randomisierte, offene Studie mit Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und Zirrhose der CPT-Klasse B. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 : 1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen, Epclusa + RBV für 12 Wochen bzw. Epclusa für 24 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1, 2, 3, 4, 5, 6 und nicht bestimmbar).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 267 behandelten Patienten lag bei 59 Jahren (Bereich: 40 bis 73); 70 % der Patienten waren männlich, 90 % waren Weiße; 6 % waren Farbige; 42 % hatten bei Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m². Der Anteil der Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3, 4 oder 6

Tabelle 11: SVR12 in der Studie ASTRAL-2 (HCV-Genotyp 2)

	Epclusa 12 Wochen (n = 134)	SOF+RBV 12 Wochen (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/134	0/132
Relapse ^a	0/133	5 % (6/132)
Sonstiges ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

^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 SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Tabelle 12: SVR12 in der Studie ASTRAL-3 (HCV-Genotyp 3)

	Epclusa 12 Wochen (n = 277)	SOF+RBV 24 Wochen (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/277	< 1 % (1/275)
Relapse ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Sonstiges ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

^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 SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Tabelle 13: SVR12 ausgewählter Subgruppen in der Studie ASTRAL-3 (HCV-Genotyp 3)

	Epclusa 12 Wochen		SOF+RBV 24 Wochen ^a	
	Therapienaiv (n = 206)	Vorbehandelt (n = 71)	Therapienaiv (n = 201)	Vorbehandelt (n = 69)
SVR12	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Ohne Zirrhose	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Mit Zirrhose	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

^a. Fünf Patienten in der Behandlungsgruppe SOF+RBV 24 Wochen, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

betrug 78 %, 4 %, 15 %, 3 % bzw. < 1 % (1 Patient). Keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden in die Studie aufgenommen. 76 % der Patienten hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 56 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 55 % waren vorbehandelt; 90 % bzw. 95 % der Patienten hatten eine Zirrhose der CPT-Klasse B bzw. einen MELD-Score (*Model for End Stage Liver Disease*) von ≤ 15 zu Studienbeginn.

Tabelle 14 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-4 nach HCV-Genotyp dar.

Tabelle 15 stellt das virologische Ergebnis für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 3 in der Studie ASTRAL-4 dar.

Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2, 4 oder 6 mit virologischem Versagen.

Veränderungen der Parameter, die im CPT-Score-System bei Patienten, die in ASTRAL-4 (alle 3 Regimen) SVR12 erreichten, festgestellt wurden, sind in Tabelle 16 auf Seite 14 dargestellt.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Klinische Studien mit Epclusa umfassten 156 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren (12 % der Gesamtanzahl aller Patienten in klinischen Phase-3-Studien). Die Ansprechrate bei Patienten, die ≥ 65 Jahre waren, fiel in allen Behandlungsgruppen ähnlich aus wie bei den Patienten, die < 65 Jahre waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sofosbuvir, GS-331007 und Velpatasvir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden sowie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht. Sofosbuvir wurde nach Einnahme von Epclusa rasch resorbiert und die Spitzen-Plasmakonzentrationen wurden 1 Stunde nach der Gabe der Dosis beobachtet. Die mediane Spitzen-Plasmakonzentration von GS-331007 wurde 3 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die mediane Spitzen-Plasmakonzentration von Velpatasvir wurde 3 Stunden nach der Anwendung erreicht.

Gemäß der populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit HCV-Infektion betragen die Mittelwerte der AUC₀₋₂₄ im Steady-State von Sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) und Velpatasvir (n = 1.425) 1.260, 13.970 bzw. 2.970 ng·h/ml. Die C_{max} im Steady-State von Sofosbuvir, GS-331007 und Velpatasvir betrug 566, 868 bzw. 259 ng/ml. Die AUC₀₋₂₄ und C_{max} von Sofosbuvir und GS-331007 waren für gesunde erwachsene Probanden und Patienten mit HCV-Infektion vergleichbar. Im Vergleich mit gesunden Probanden (n = 331)

Tabelle 14: SVR12 in der Studie ASTRAL-4 nach HCV-Genotyp

	Epclusa 12 Wochen (n = 90)	Epclusa + RBV 12 Wochen (n = 87)	Epclusa 24 Wochen (n = 90)
Gesamt-SVR12	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Genotyp 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
Genotyp 1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
Genotyp 1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
Genotyp 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Genotyp 2, 4 und 6	100 % (8/8) ^a	100 % (6/6) ^b	86 % (6/7) ^c

- a. n = 4 für Genotyp 2 und n = 4 für Genotyp 4
- b. n = 4 für Genotyp 2 und n = 2 für Genotyp 4
- c. n = 4 für Genotyp 2, n = 2 für Genotyp 4 und n = 1 für Genotyp 6

Tabelle 15: Virologisches Ergebnis für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 3 in der Studie ASTRAL-4

	Epclusa 12 Wochen	Epclusa + RBV 12 Wochen	Epclusa 24 Wochen
Virologisches Versagen (Relapse und Versagen während der Therapie)			
Genotyp 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotyp 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotyp 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotyp 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Sonstiges^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

- a. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit virologischem Versagen während der Behandlung.
- b. Bei einem Patienten kam es zu virologischem Versagen während der Behandlung. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten entsprachen einer Nichtbefolgung der Therapie.
- c. Bei einem Patienten kam es zu virologischem Versagen während der Behandlung.
- d. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

lagen die AUC₀₋₂₄ und C_{max} von Velpatasvir bei Patienten mit HCV-Infektion um 37 % bzw. 41 % niedriger.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand führte die Anwendung einer Einzeldosis Epclusa mit einer mäßig fettreichen (~ 600 kcal, 30 % Fett) oder stark fettreichen (~ 800 kcal, 50 % Fett) Mahlzeit zu einem Anstieg der AUC_{0-inf} von Velpatasvir um 34 % bzw. 21 % und einem Anstieg der C_{max} von Velpatasvir um 31 % bzw. 5 %. Die mäßig oder stark fettreiche Mahlzeit erhöhte die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir um 60 % bzw. 78 %, wirkte sich jedoch nicht wesentlich auf die C_{max} von Sofosbuvir aus. Die mäßig oder stark fettreiche Mahlzeit veränderte die AUC_{0-inf} von GS-331007 nicht, führte jedoch zu einer Senkung der C_{max} um 25 % bzw. 37 %. Die Ansprechraten in den Phase-3-Studien waren bei HCV-infizierten Patienten, die Epclusa mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen hatten, ähnlich. Epclusa kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

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 der Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sofosbuvir an

gesunde Probanden betrug das Blut-Plasma-Verhältnis der [¹⁴C]-Radioaktivität ungefähr 0,7.

Velpatasvir ist im humanen Plasma zu mehr als 99,5 % an Proteine gebunden. Die Bindung ist im Bereich zwischen 0,09 µg/ml und 1,8 µg/ml unabhängig von der Konzentration des Wirkstoffs. Nach Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg [¹⁴C]-Velpatasvir lag bei gesunden Probanden das Blut-Plasma-Verhältnis der [¹⁴C]-Radioaktivität im Bereich von 0,52 bis 0,67.

Biotransformation

Sofosbuvir wird in der Leber umfassend in das pharmakologisch wirksame Nucleosid-Analogon-Triphosphat GS-461203 umgewandelt. Der metabolische Aktivierungsweg umfasst die sequenzielle Hydrolyse der Carboxylestergruppe, katalysiert durch das humane Cathepsin A (CatA) oder die Carboxylesterase 1 (CES1), sowie die Abspaltung von Phosphoramidat durch das Histidin-Triade-Nucleotid-bindende Protein 1 (HINT1), gefolgt von der Phosphorylierung über den Pyrimidinnucleotid-Biosyntheseweg. Die Dephosphorylierung führt zur Bildung des Nucleosid-Metaboliten GS-331007, der nicht effizient rephosphoryliert werden kann und *in vitro* keine Aktivität gegen HCV zeigt. Sofosbuvir und GS-331007 sind weder Substrate noch Inhibitoren von UGT1A1- oder CYP3A4-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP2D6-Enzymen. Nach einer oral ange-

Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten

Tabelle 16: Veränderungen der CPT-Score-Parameter ab Studienbeginn bis Woche 12 und 24 nach Behandlungsende bei Patienten, die SVR12 erreichten, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Aszites	Enzephalopathie
Woche 12 nach Behandlungsende (N= 236), % (n/N)					
Abfall des Scores (Verbesserung)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Keine Veränderung	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Anstieg des Scores (Verschlechterung)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Keine Bestimmung	7	7	7	7	7
Woche 24 nach Behandlungsende (N= 236), % (n/N)					
Abfall des Scores (Verbesserung)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Keine Veränderung	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Anstieg des Scores (Verschlechterung)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Keine Bestimmung	23	23	23	23	23

Anmerkung: Die Häufigkeit von Aszites war zu Studienbeginn: 20 % kein, 77 % leicht/mittelgradig, 3 % schwer
Die Häufigkeit von Enzephalopathie war zu Studienbeginn: 38 % keine, 62 % Grad 1–2.

wendeten Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sofosbuvir machte GS-331007 ungefähr > 90 % der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition aus.

Velpatasvir ist ein Substrat von CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 mit langsamen Umsatz. Nach einer Einzeldosis von 100 mg [¹⁴C]-Velpatasvir war der größte Teil (> 98 %) der Radioaktivität im Plasma die Muttersubstanz. Monohydroxyliertes und demethyliertes Velpatasvir waren die im humanen Plasma identifizierten Metaboliten. Im Stuhl wird hauptsächlich unverändertes Velpatasvir wiedergefunden.

Elimination

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sofosbuvir wurden im Mittel insgesamt mehr als 92 % der [¹⁴C]-Radioaktivität 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. Nach Anwendung von Epclusa betrug die mediane terminale Halbwertszeit von Sofosbuvir 0,5 Stunden, während dieser Wert für GS-331007 25 Stunden betrug.

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 100 mg [¹⁴C]-Velpatasvir wurden im Mittel insgesamt mehr als 95 % der [¹⁴C]-Radioaktivität wiedergefunden, wobei ungefähr 94 % im Urin und 0,4 % im Stuhl wiedergefunden wurden. Im Stuhl wird hauptsächlich unverändertes Velpatasvir wiedergefunden, im Mittel 77 % der angewendeten Dosis, gefolgt von monohydroxyliertem Velpatasvir (5,9 %) und demethyliertem Velpatasvir (3,0 %). Diese Daten deuten auf die biliäre Ausscheidung der Muttersubstanz als einen Haupteliminationsweg für Velpatasvir hin. Die mediane terminale Halbwertszeit von Velpatasvir nach Anwendung von Epclusa betrug etwa 15 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC von Velpatasvir verhält sich im Dosisbereich von 25 bis 150 mg annähernd proportional zur Dosis. Die AUC von Sofos-

buvir und GS-331007 sind im Dosisbereich von 200 mg bis 1.200 mg annähernd proportional zur Dosis.

Potentielle Auswirkungen von Sofosbuvir/Velpatasvir auf andere Arzneimittel *in vitro*
Sofosbuvir und Velpatasvir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP, während dies bei GS-331007 nicht der Fall ist. Velpatasvir ist ebenfalls ein Substrat von OATP1B. *In vitro* wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von Velpatasvir durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 beobachtet.

Velpatasvir ist ein Inhibitor des Wirkstofftransporters P-gp, des BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 und seine Beteiligung an Arzneimittel-Wechselwirkungen mit diesen Transportern ist in erster Linie auf den Prozess der Absorption beschränkt. In einer klinisch relevanten Plasmakonzentration ist Velpatasvir kein Inhibitor der hepatischen Transporter Gallensäure-Exporter (BSEP), Natriumtaurocholat-Kotransporterprotein (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 oder des organischen Kationentransporters (OCT) 1, der renalen Transporter OCT2, OAT1, OAT3, des Multidrug-Resistance-Proteins 2 (MRP2) oder des Multidrug-and-Toxic-Compound-Extrusion (MATE) 1(-) oder der CYP- oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase(UGT)-1A1-Enzyme.

Sofosbuvir und GS-331007 sind keine Inhibitoren der Wirkstofftransporter P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 und OCT1, und GS-331007 ist kein Inhibitor von OAT1, OCT2 und MATE1.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht
Für Sofosbuvir, GS-331007 oder Velpatasvir wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede aufgrund des Geschlechtes festgestellt.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse von HCV-infizierten Patienten zeigte, dass das Alter im untersuchten Altersbereich (18 bis 82 Jahre) keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Sofosbuvir, GS-331007 oder Velpatasvir hatte.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir wurde bei HCV-negativen 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 untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) war die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir bei leichter Nierenfunktionsstörung um 61 %, bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung um 107 % und bei schwerer Nierenfunktionsstörung um 171 % höher, während die AUC_{0-inf} von GS-331007 um 55 %, 88 % bzw. 451 % höher war. Bei Patienten mit ESRD war die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir um 28 % höher, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor der Hämodialyse angewendet wurde, bzw. 60 % höher, wenn Sofosbuvir 1 Stunde nach der Hämodialyse angewendet wurde. Die AUC_{0-inf} von GS-331007 war bei Patienten mit ESRD um mindestens das 10- bzw. 20-fache erhöht, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor oder nach der Hämodialyse angewendet wurde. GS-331007 wird durch Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ungefähr 53 % wirksam entfernt. Nach der Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir führte eine 4-stündige Hämodialyse zur Entfernung von 18 % der angewendeten Sofosbuvir-Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Velpatasvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min nach Cockcroft-Gault) nach einer Einzeldosis von 100 mg Velpatasvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion war die AUC_{inf} von Velpatasvir bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz um 50 % höher (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir bei HCV-infizierten Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B und C) wurde nach einer 7-tägigen Anwendung von 400 mg Sofosbuvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion war die AUC₀₋₂₄ von Sofosbuvir bei mittelgradiger Leberfunktionsstörung



GILEAD

Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten

um 126 % und bei schwerer Leberfunktionsstörung um 143 % höher, während die AUC₀₋₂₄ von GS-331007 um 18 % bzw. 9 % höher ausfiel. Eine populationspharmakokinetische Analyse HCV-infizierter Patienten deutete darauf hin, dass Zirrhose (einschließlich dekompensierte Zirrhose) die Exposition gegenüber Sofosbuvir und GS-331007 klinisch nicht nennenswert beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Velpatasvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B und C) nach einer Einzeldosis von 100 mg Velpatasvir untersucht. Die gesamte Plasmaexposition gegenüber Velpatasvir (AUC₀₋₂₄) war bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung und Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Eine populationspharmakokinetische Analyse HCV-infizierter Patienten deutete darauf hin, dass Zirrhose (einschließlich dekompensierte Zirrhose) die Exposition gegenüber Velpatasvir klinisch nicht nennenswert beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Körpergewicht keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Sofosbuvir- oder Velpatasvir-Exposition.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Sofosbuvir**

Die Sofosbuvir-Exposition konnte in den Nagetierstudien vermutlich aufgrund hoher Esterase-Aktivität nicht gemessen werden. Stattdessen wurde die Exposition gegenüber dem Hauptmetaboliten GS-331007 zur Abschätzung der erreichten Bereiche verwendet.

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. In Studien zur Entwicklungstoxizität von Sofosbuvir an Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Sofosbuvir hatte in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung keine unerwünschten Wirkungen auf Verhalten, Reproduktion oder Entwicklung von jungen Ratten.

Sofosbuvir war in den zweijährigen Studien zur Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten bei GS-331007-Exposition, die um das bis zu 15- bzw. 9-Fache über der Exposition des Menschen lagen, nicht kanzerogen.

Velpatasvir

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 Velpatasvir keine Genotoxizität.

Studien zur Kanzerogenität mit Velpatasvir laufen derzeit.

Velpatasvir hatte keine schädlichen Wirkungen auf Paarung und Fertilität. In Studien zur Entwicklungstoxizität von Velpatasvir an Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden bei Expositionen nach der AUC, die etwa dem 31- bzw. 6-Fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Jedoch zeigte sich bei Kaninchen ein Hinweis auf eine mögliche teratogene Wirkung, wobei eine Zunahme der viszeralen Missbildungen bei exponierten Tieren beobachtet wurde, deren AUC-Exposition bis zum 0,7-Fachen der Humanexposition der empfohlenen klinischen Dosis entsprach. Es ist nicht bekannt, ob dieses Ergebnis für Menschen relevant ist. Velpatasvir hatte in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Expositionen nach der AUC, die etwa dem 5-Fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine unerwünschten Wirkungen auf Verhalten, Reproduktion oder Entwicklung der jungen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern

Copovidon
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol
Talkum
Eisenoxid(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Epclusa Tabletten werden in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit 28 Filmtabletten mit Polyester-Füllmaterial geliefert.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1116/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

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