

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sovaldi 400 mg Filmtabletten
Sovaldi 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sovaldi 400 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir.

Sovaldi 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Sofosbuvir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Sovaldi 400 mg Filmtabletten

Gelbe, kapselförmige Filmtablette mit den Abmessungen von circa 20 mm x 9 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „7977“.

Sovaldi 200 mg Filmtabletten

Gelbe, ovalförmige Filmtablette mit den Abmessungen von circa 15 mm x 8 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „200“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren 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 Sovaldi sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Sovaldi für Erwachsene beträgt eine 400 mg Tablette pro Tag, die mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Sovaldi für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren ist abhängig vom Gewicht (wie in Tabelle 2 angegeben). Sovaldi ist mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Zur Behandlung einer chronischen HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Filmtabletten haben, sind orale Granulate von Sovaldi erhältlich. Siehe Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für Sovaldi 150 mg oder 200 mg Granulat.

Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Siehe auch die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des

Arzneimittels) für die Arzneimittel, die in Kombination mit Sovaldi angewendet werden. Das/die empfohlene(n) gleichzeitig angewendete(n) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren wird die folgende Dosierung von Ribavirin empfohlen, wobei Ribavirin in zwei Teildosen aufgeteilt und mit einer Mahlzeit gegeben wird:

Siehe Tabelle 3

Zur gleichzeitigen Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV siehe Abschnitt 4.4.

Dosisanpassung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.

Wird Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa angewendet und eine schwerwiegende Nebenwirkung tritt auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel steht, sollte die Peginterferon alfa-Dosis reduziert oder das

Tabelle 1: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für Erwachsene und Kinder und Jugendliche, die eine Kombinationstherapie mit Sovaldi erhalten

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
Erwachsene Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi + Ribavirin ^c + Peginterferon alfa	12 Wochen ^{a, b}
	Sovaldi + Ribavirin ^c Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alfa ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alfa haben (siehe Abschnitt 4.4)	24 Wochen
Erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi ^d + Ribavirin ^{c, e}	12 Wochen ^b
Erwachsene Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin ^c + Peginterferon alfa	12 Wochen ^b
	Sovaldi + Ribavirin ^c	24 Wochen
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi ^d + Ribavirin ^e	24 Wochen
Erwachsene Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi + Ribavirin ^c	Bis zur Lebertransplantation ^f

- * Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).
- a. Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit Ribavirin und Peginterferon alfa vor (siehe Abschnitt 4.4).
- b. Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin) assoziiert waren.
- c. Erwachsene: Ribavirin gewichtsabhängig (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg); orale Gabe in zwei Teildosen mit einer Mahlzeit.
- d. Siehe Tabelle 2 für gewichtsabhängige Dosisempfehlungen für Sovaldi für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.
- e. Siehe Tabelle 3 für gewichtsabhängige Dosisempfehlungen für Ribavirin für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.
- f. Siehe unten „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.

Tabelle 2: Dosierung von Sovaldi Tabletten* für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren

Körpergewicht (kg)	Dosierung von Sovaldi Tabletten	Sofosbuvir-Tagesdosis
≥ 35	eine 400 mg Tablette einmal täglich oder zwei 200 mg Tabletten einmal täglich	400 mg/Tag
17 bis < 35	eine 200 mg Tablette einmal täglich	200 mg/Tag

* Sovaldi ist auch als Granulat für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC erhältlich (siehe Abschnitt 5.1). Die Einnahme von Tabletten wird für Patienten, die < 17 kg wiegen, nicht empfohlen. Siehe Fachinformation für Sovaldi 150 mg oder 200 mg Granulat.

Arzneimittel abgesetzt werden. Weitere Informationen zur Dosisreduktion und/oder zum Absetzen von Peginterferon alfa sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte ggf. die Ribavirin-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder deren Schweregrad nachgelassen hat. Tabelle 4 enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen basierend auf der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

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

Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte ggf. die Ribavirin-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder deren Schweregrad nachgelassen hat. Für weitere Hinweise zur Dosisreduktion oder zum Absetzen von Ribavirin siehe Fachinformation für Ribavirin.

Absetzen der Behandlung

Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Erbrechen und versäumte Dosen

Patienten sollten angewiesen werden, bei Erbrechen innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme eine weitere Dosis einzunehmen. Wenn es mehr als 2 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich. Diese Empfehlungen beruhen auf der Resorptionskinetik von Sofosbuvir und GS-331007, die nahelegt, dass der größte Teil der Dosis innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme resorbiert wird.

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

Tabelle 3: Anleitung zur Dosierung von Ribavirin bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren

Körpergewicht (kg)	RBV-Tagesdosis*
< 47	15 mg/kg/Tag
47–49	600 mg/Tag
50–65	800 mg/Tag
66–80	1.000 mg/Tag
> 81	1.200 mg/Tag

* Die Ribavirin-Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird, aufgeteilt in zwei Teildosen, jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen.

Tabelle 4: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Sovaldi bei Erwachsenen

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

Besondere Patientengruppen

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 Sovaldi erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. Sovaldi 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 Sovaldi erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde nicht bestimmt.

Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten

Bei der Dauer der Anwendung von Sovaldi bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, muss die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene Patienten nach Lebertransplantation

Sovaldi wird in Kombination mit Ribavirin bei Patienten nach Lebertransplantation für 24 Wochen empfohlen. Bei Erwachsenen wird die Ribavirin-Anfangsdosis von 400 mg oral, aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit, empfohlen. Wenn die Anfangsdosis von Ribavirin gut

vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000–1.200 mg täglich (1.000 mg bei Patienten mit einem Gewicht < 75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 75 kg) erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis von Ribavirin nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder im Alter von < 3 Jahren

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette(n) als Ganzes zu schlucken. Die Filmtablette(n) darf/dürfen aufgrund des bitteren Geschmacks des Wirkstoffs weder zerkrat noch zerkleinert werden. Die Tablette(n) ist/sind mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren im Darm sind (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut). Die gleichzeitige Anwendung führt zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir und könnte zu einem Verlust der Wirksamkeit von Sovaldi führen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Sovaldi wird nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen und muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit Hepatitis C

verschrieben werden. Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Vor dem Beginn der Therapie mit Sovaldi müssen die Fachinformation für die gemeinsam verschriebenen Arzneimittel beachtet werden.

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 Sovaldi 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 Sovaldi 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 und darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Koinfektion mit dem Hepatitis-C- und dem Hepatitis-B-Virus (HCV/HBV)

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in einer Phase 3-Studie untersucht. Die optimale Behandlungsdauer mit Sovaldi wurde daher für diese Patientengruppen nicht bestimmt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1).

Es ist zu erwägen, diese Patienten zu behandeln und die Dauer der Therapie mit Sofosbuvir, Peginterferon alfa und Ribavirin möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf

bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp) assoziiert waren.

Behandlung von Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 oder 6

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Sovaldi bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 oder 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Therapie einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Interferon

Behandlungsregime mit Sovaldi ohne Interferon für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in Phase 3-Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer wurden nicht bestimmt. Solche Behandlungsregime sind nur für Patienten einzusetzen, die eine Interferon-Unverträglichkeit haben oder für eine Interferontherapie ungeeignet sind und bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist.

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln gegen HCV

Sovaldi darf nur dann zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln angewendet werden, wenn gemäß den verfügbaren Daten der Nutzen die Risiken überwiegt. Es liegen keine Daten vor, die eine gleichzeitige Anwendung von Sovaldi zusammen mit Telaprevir oder Boceprevir unterstützen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung mit Ribavirin

Wird Sovaldi in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa/Ribavirin angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation für Ribavirin.

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren

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

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 hier- von in Kenntnis gesetzt werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. Sovaldi kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2). Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min, bei denen Sovaldi in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa/Ribavirin angewendet wird, siehe auch die Fachinformation für Ribavirin (siehe auch Abschnitt 5.2).

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug. Nach oraler Anwendung von Sovaldi wird Sofosbuvir rasch resorbiert und erfährt eine ausgeprägte Metabolisierung in der Leber (First-Pass-Metabolisierung) sowie im Darm. Die intrazelluläre hydrolytische Spaltung des Prodrugs durch katalytische Enzyme wie die Carboxylesterase 1 und sequenzielle Phosphorylierungsschritte, die von Nukleotidkinasen katalysiert werden, führen zur Bildung des pharmakologisch wirksamen Uridin-Nukleosidanalogon-Triphosphats. Der zirkulierende inaktive Hauptmetabolit GS-331007, der für mehr als 90% der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition verantwortlich ist, entsteht durch sequenziell und parallel zur Bildung des aktiven Metaboliten ablaufende Stoffwechselschritte. Ungefähr 4% der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition gehen auf die Muttersubstanz Sofosbuvir zurück (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen pharmakologischen Studien wurden im Rahmen von pharmakokinetischen Analysen sowohl Sofosbuvir als auch GS-331007 überwacht.

Sofosbuvir ist ein Substrat des Wirkstofftransporters P-gp und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), GS-331007 dagegen nicht.

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

ohne dass es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von GS-331007 kommt; daher kann Sovaldi gleichzeitig mit P-gp- und/oder BCRP-Inhibitoren angewendet werden. Sofosbuvir und GS-331007 hemmen P-gp und BCRP nicht, weshalb nicht zu erwarten ist, dass sie die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate dieser Transporter sind.

Die intrazelluläre metabolische Aktivierung von Sofosbuvir wird über allgemein niedrig affine und leistungsstarke Hydrolasewege und Nukleotidphosphorylierungswege vermittelt, die durch gleichzeitig angewendete

Arzneimittel wahrscheinlich nicht beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

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

Auswirkungen einer DAA-Therapie auf Arzneimitteln, die über die Leber metabolisiert werden

Die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über die Leber metabolisiert werden (z. B.

Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren), kann durch Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie, die mit der Clearance des Hepatitis-C-Virus zusammenhängen, beeinflusst werden.

Weitere Wechselwirkungen

Einzelheiten zu Wechselwirkungen von Sovaldi mit möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 5 zusammengefasst (wobei das 90%-Konfidenzintervall (KI) des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte (GLSM, *geometric least-squares mean*) innerhalb [↔], oberhalb [↑] oder unterhalb [↓] der vorbestimm-

Tabelle 5: Wechselwirkungen zwischen Sovaldi 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 Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit Modafinil zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron	Die Wirkung auf die Amiodaron- und Sofosbuvir-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 Sovaldi wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
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 Sovaldi begründet.
ANTIKONVULSIVA		
Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Carbamazepin	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 Sovaldi zusammen mit Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin ^f (600 mg Einzeldosis)	Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA) (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 5

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 Sovaldi
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifabutin	<p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA)</p> (Induktion des P-gp)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sovaldi und Rifabutin ist eine Dosisanpassung von Sovaldi nicht erforderlich.
Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV: HCV-PROTEASE-INHIBITOREN		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV oder BOC)	Für die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit Boceprevir oder Telaprevir liegen keine Daten über Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln vor.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon ^f (Methadon-Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Methadon ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Methadon nicht erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin ^e (600 mg Einzeldosis)	<p>Ciclosporin ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)</p>	Es ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Ciclosporin bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Ciclosporin erforderlich sein.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 5

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 Sovaldi
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus ^e (5 mg Einzeldosis)	<p>Tacrolimus ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Es ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-HEMMER		
Efavirenz ^f (600 mg einmal täglich) ^d	<p>Efavirenz ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Efavirenz ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Efavirenz nicht erforderlich.
Emtricitabin ^f (200 mg einmal täglich) ^d	<p>Emtricitabin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Emtricitabin ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Emtricitabin nicht erforderlich.
Tenofoviridisoproxil ^f (245 mg einmal täglich) ^d	<p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Tenofoviridisoproxil ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Tenofoviridisoproxil nicht erforderlich.
Rilpivirin ^f (25 mg einmal täglich)	<p>Rilpivirin ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Rilpivirin ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Rilpivirin nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 5

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 Sovaldi
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASE-INHIBITOREN		
Darunavir, geboostert durch Ritonavir ^f (800/100 mg einmal täglich)	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Darunavir ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder (durch Ritonavir geboostertem) Darunavir nicht erforderlich.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN		
Raltegravir ^f (400 mg zweimal täglich)	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Raltegravir ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Raltegravir nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/ Ethinylestradiol	<p>Norgestromin ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA)</p> <p>Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA)</p> <p>Ethinylestradiol ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Norgestimat/ Ethinylestradiol ist eine Dosisanpassung von Norgestimat/ Ethinylestradiol nicht erforderlich.

NA = nicht verfügbar/nicht zutreffend

a. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der Pharmakokinetik des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels mit/ohne Sofosbuvir und mittleres Verhältnis der Pharmakokinetik von Sofosbuvir und GS-331007 mit/ohne dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Kein Effekt = 1,00

b. Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.

c. Vergleich basiert auf historischer Kontrolle

d. Angewendet als Atripla

e. Bioäquivalenzgrenzen 80 % – 125 %

f. Äquivalenzgrenzen 70 % – 143 %

ten Äquivalenzgrenzen lag). In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wird Sovaldi in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa/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 (siehe Abschnitt 4.4). Frauen im gebärfähigen Alter oder deren

männliche Partner müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation für Ribavirin angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation für Ribavirin.

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Bei Ratten und Kaninchen wurden bei den höchsten unter-

suchten Dosen keine Wirkungen auf die fetale Entwicklung beobachtet. Es war jedoch nicht möglich, die bei der Ratte erzielten 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 Sovaldi während der Schwangerschaft vermieden werden.

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von Ribavirin während der Schwangerschaft (siehe auch die Fachinformation für Ribavirin).

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Sovaldi auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen auf die Fertilität.

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

Sovaldi hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass während der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin über Erschöpfung und Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindelgefühl und Sehstörungen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil bei Erwachsenen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf gepoolten Daten aus fünf klinischen Phase 3-Studien (sowohl kontrollierte als auch nicht kontrollierte Studien).

Sovaldi wurde in Kombination mit Ribavirin mit und ohne Peginterferon alfa untersucht. In diesem Zusammenhang wurden keine spezifisch durch Sofosbuvir bedingten Nebenwirkungen identifiziert. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen während einer Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin oder mit Sofosbuvir, Ribavirin und Peginterferon alfa waren Erschöpfung, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden die Nebenwirkungen, wie in Tabelle 6 dargestellt, festgestellt. 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 ($< 1/10.000$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir enthaltenden Behandlungsregimen in Kombination mit Amiodaron und/oder anderen Arzneimitteln, die die Herzfrequenz senken, beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erkrankungen der Haut

Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Koinfektion mit HIV/HCV

Das Sicherheitsprofil von Sofosbuvir und Ribavirin bei erwachsenen Patienten, die mit HCV und HIV koinfiziert sind, war mit dem Sicherheitsprofil bei HCV-monoinfizierten Patienten vergleichbar, die im Rahmen von klinischen Phase 3-Studien Sofosbuvir und Ribavirin erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten

Das Sicherheitsprofil von Sofosbuvir und Ribavirin bei mit HCV infizierten erwachsenen Patienten vor der Lebertransplantation war vergleichbar mit demjenigen von Patienten, die im Rahmen von klinischen

Phase 3-Studien Sofosbuvir und Ribavirin erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In einer offenen Studie (Studie 0154) wurde Sofosbuvir in einer Fixdosiskombination mit Ledipasvir für 12 Wochen bei 18 Patienten mit CHC vom Genotyp 1 und schwerer Nierenfunktionsstörung angewendet. Die Sicherheit von Sofosbuvir in einer Fixdosiskombination mit entweder Ledipasvir oder Velpatasvir wurde bei 154 dialysepflichtigen Patienten mit ESRD untersucht (Studie 4062 und Studie 4063). 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

Tabelle 6: Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa und Ribavirin festgestellt wurden

Häufigkeit	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:		
Häufig	Nasopharyngitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:		
Sehr häufig	verminderte Hämoglobinkonzentration	Anämie, Neutropenie, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl
Häufig	Anämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:		
Sehr häufig	verminderter Appetit ^d	verminderter Appetit
Häufig		Gewichtsabnahme
Psychiatrische Erkrankungen:		
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	Schlaflosigkeit
Häufig	Depression	Depression, Angst, Unruhezustände
Erkrankungen des Nervensystems:		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Häufig	Aufmerksamkeitsstörungen	Migräne, Gedächtnisstörung, Aufmerksamkeitsstörungen
Augenerkrankungen:		
Häufig		Sehstörungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:		
Sehr häufig		Dyspnoe, Husten
Häufig	Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Husten	Belastungsdyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:		
Sehr häufig	Übelkeit	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Häufig	abdominale Beschwerden, Obstipation, Dyspepsie	Obstipation, Mundtrockenheit, gastroösophagealer Reflux
Leber- und Gallenerkrankungen:		
Sehr häufig	erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut	erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		
Sehr häufig		Hautausschlag, Pruritus
Häufig	Alopezie, trockene Haut, Pruritus	Alopezie, trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:		
Sehr häufig		Arthralgie, Myalgie
Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:		
Sehr häufig	Erschöpfung, Reizbarkeit	Schüttelfrost, Erschöpfung, grippeähnliche Symptome, Reizbarkeit, Schmerzen, Fieber
Häufig	Fieber, Asthenie	Brustschmerzen, Asthenie

a. SOF = Sofosbuvir; b. RBV = Ribavirin; c. PEG = Peginterferon alfa; d. Verminderter Appetit wurde als Nebenwirkung von Sovaldi in Kombination mit Ribavirin Lösung zum Einnehmen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 12 Jahren identifiziert

deutlich höher als der erwartete Wert bei ESRD-Patienten.

Erwachsene Patienten nach Lebertransplantation

Das Sicherheitsprofil von Sofosbuvir und Ribavirin bei erwachsenen Patienten nach Lebertransplantation mit chronischer Hepatitis C war vergleichbar mit demjenigen von Patienten, die im Rahmen von klinischen Phase 3-Studien Sofosbuvir und Ribavirin erhielten (siehe Abschnitt 5.1). In der Studie 0126 waren Abnahmen der Hämoglobinkonzentration während der Behandlung sehr häufig, wobei die Hämoglobinkonzentration bei 32,5 % (13/40) der Patienten auf < 10 g/dl fiel. Bei einem dieser 13 Patienten fiel die Konzentration auf < 8,5 g/dl. Acht Patienten (20 %) erhielten Epoetin und/oder ein Blutprodukt. Bei 5 Patienten (12,5 %) wurden die Prüfpräparate aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgesetzt, modifiziert oder die Behandlung unterbrochen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren basiert auf den Daten von 106 Patienten, die in einer offenen klinischen Phase 2-Studie mit Sovaldi und Ribavirin für 12 Wochen (Patienten mit Genotyp 2) und für 24 Wochen (Patienten mit Genotyp 3) behandelt wurden. Es wurden keine für Sovaldi-spezifischen Nebenwirkungen identifiziert. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen im Allgemeinen denen, die in klinischen Studien mit Sovaldi plus Ribavirin bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Tabelle 6). Verminderter Appetit wurde als sehr häufige Nebenwirkung von Sovaldi beobachtet, wenn es in Kombination mit Ribavirin Lösung zum Einnehmen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 12 Jahren gegeben wurde.

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 höchste dokumentierte Sofosbuvir-Dosis war eine einzelne suprathérapeutische Dosis von 1.200 mg Sofosbuvir, die von 59 gesunden Probanden angewendet wurde. In dieser Studie wurden bei dieser Dosisstufe keine nachteiligen Wirkungen beobachtet, und die Nebenwirkungen waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Behandlungsgruppen unter Placebo oder 400 mg Sofosbuvir beobachtet wurden. Die Wirkungen höherer Dosen sind nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Sovaldi. Bei einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden. Die

Behandlung einer Überdosierung mit Sovaldi umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Der zirkulierende Hauptmetabolit GS-331007 kann mittels Hämodialyse wirksam (Extraktionsverhältnis von 53 %) entfernt werden. Bei einer 4-stündigen Hämodialyse wurden 18 % der verabreichten Dosis entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkendes antivirales Mittel; ATC-Code: J05AP08

Wirkmechanismus

Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Hemmer 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. In einem biochemischen Test hemmte GS-461203 die Aktivität der rekombinanten NS5B-Polymerase der HCV-Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a mit einer 50%igen Hemmkonzentration (IC_{50}) im Bereich von 0,7 bis 2,6 μM . GS-461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) hemmt weder humane DNA- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase.

Antivirale Aktivität

In HCV-Replikon-Tests betrug die effektiven Konzentrationen (EC_{50}) von Sofosbuvir gegen ungekürzte Replikons der Genotypen 1a, 1b, 2a, 3a und 4a jeweils 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 bzw. 0,04 μM . Die EC_{50} -Konzentrationen von Sofosbuvir gegen chimäre 1b-Replikons, die die NS5B-Polymerase der Genotypen 2b, 5a oder 6a kodierten, betrug 0,014 bis 0,015 μM . Die mittlere $EC_{50} \pm SD$ von Sofosbuvir gegen chimäre Replikons, die NS5B-Sequenzen aus klinischen Isolaten kodierten, betrug $0,068 \pm 0,024 \mu M$ für Genotyp 1a (n = 67), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ für Genotyp 1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ für Genotyp 2 (n = 15) und $0,085 \pm 0,034 \mu M$ für Genotyp 3a (n = 106). In diesen Tests war die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen die weniger häufigen Genotypen 4, 5 und 6 *in vitro* ähnlich der antiviralen Aktivität gegen die Genotypen 1, 2 und 3.

Die Anwesenheit von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV.

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 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 biochemischen Tests zeigte die rekombinante, die S282T-Substitution exprimierende NS5B-Polymerase der Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a im Vergleich zu den entsprechenden Wildtypen eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber GS-461203.

In klinischen Studien – Erwachsene

In einer gepoolten Analyse von 991 Patienten, die Sofosbuvir in Phase 3-Studien erhielten, waren 226 Patienten aufgrund eines virologischen Versagens oder eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs und einer HCV-RNA-Konzentration > 1.000 I.E./ml für eine Resistenzanalyse geeignet. Von 225 der 226 Patienten lagen die NS5B-Sequenzen nach Studienbeginn vor, wobei für 221 dieser Patienten Daten aus der Tiefensequenzierung (Assay-Cutoff von 1 %) zur Verfügung standen. Bei der Tiefen- oder Populationssequenzierung wurde bei keinem dieser Patienten die mit der Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T gefunden. Bei einem einzelnen Patienten, der Sovaldi in einer Phase 2-Studie als Monotherapie erhielt, wurde die S282T-Substitution der NS5B-Polymerase festgestellt. Bei diesem Patienten betrug der Anteil an HCV mit S282T-Substitution zu Studienbeginn < 1 %. Vier Wochen nach dem Ende der Behandlung trat die S282T-Substitution auf (> 99 %), was zu einer 13,5-fachen Änderung der EC_{50} von Sofosbuvir sowie einer verminderten viralen Replikationskapazität führte. Die S282T-Substitution mutierte innerhalb von 8 Wochen wieder zum Wildtyp zurück und konnte 12 Wochen nach dem Ende der Behandlung nicht mehr mittels Tiefensequenzierung nachgewiesen werden.

Zwei NS5B-Substitutionen – L159F und V321A – wurden bei mehreren Patienten aus klinischen Phase 3-Studien, die mit HCV vom Genotyp 3 infiziert waren und nach dem Ende der Behandlung einen Relapse hatten, nachgewiesen. Dabei war keine Veränderung der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir oder Ribavirin bei den Isolaten der Patienten mit diesen Substitutionen festzustellen. Darüber hinaus wurden mittels Tiefensequenzierung die Substitutionen S282R und L320F während der Behandlung bei einem vor der Transplantation stehenden Patienten mit partiellem Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt.

Auswirkung von HCV-Polymorphismen zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis

Erwachsene

Mittels Populationssequenzierung wurden von 1.292 Patienten in Phase 3-Studien die NS5B-Sequenzen zu Studienbeginn erfasst. Bei keinem der Patienten mit verfügbarer Sequenz zu Studienbeginn wurde die S282T-Substitution festgestellt. Bei der Analyse der Auswirkung von Polymorphismen zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis wurde kein statistisch signi-

fikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer bestimmten HCV-NS5B-Variante zu Studienbeginn und dem Behandlungsergebnis beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Das Vorhandensein von NS5B-RAVs hatte keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis; alle Patienten, die zu Studienbeginn NS5B-Nukleosidinhibitoren-RAVs aufwiesen, erreichten nach der Behandlung mit Sofosbuvir eine SVR.

Kreuzresistenz

HCV-Replikons, die die mit der Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T exprimierten, waren vollständig empfindlich gegenüber anderen Wirkstoffklassen gegen HCV. Die Aktivität von Sofosbuvir blieb bei den NS5B-Substitutionen L159F und L320F, die mit einer Resistenz gegen andere Nukleosidinhibitoren assoziiert sind, erhalten. Sofosbuvir zeigte bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie nichtnukleosidischen NS5B-Inhibitoren, NS3-Proteaseinhibitoren und NS5A-Inhibitoren assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Sofosbuvir wurde in fünf Phase 3-Studien mit insgesamt 1.568 erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 bis 6 untersucht. In einer Studie wurden therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin behandelt, während in den anderen vier Studien Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 oder 3 in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden. Von den letzteren vier Studien umfasste eine Studie therapienaive Patienten, eine Studie umfasste Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, eine Studie umfasste Patienten, die zuvor ein Interferon-haltiges Behandlungsregime erhalten hatten, und eine Studie umfasste alle Patienten, ungeachtet ihrer Vorbehandlungen oder Eignung für eine Interferonbehandlung. Die Patienten dieser Studien hatten eine kompensierte Lebererkrankung einschließlich Leberzirrhose. Die angewendete Dosis von Sofosbuvir betrug 400 mg einmal täglich. Die Ribavirin-Dosis betrug abhängig vom Gewicht zwischen 1.000 und 1.200 mg täglich und wurde in zwei Teildosen verabreicht. Die Peginterferon alfa 2a Dosis betrug, falls zutreffend, 180 µg wöchentlich. Die Behandlungsdauer war in den einzelnen Studien festgelegt und richtete sich nicht nach den HCV-RNA-Konzentrationen der Patienten (kein das Ansprechen berücksichtigender Algorithmus).

Die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen 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. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR, *sustained virologic response*) 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 (SVR12).

Klinische Studien an Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Therapienaive erwachsene Patienten – NEUTRINO (Studie 110)

NEUTRINO war eine nicht verblindete, ein-armige Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 327) betrug 54 Jahre (Bereich: 19 bis 70); 64 % der Patienten waren männlich; 79 % hatten eine weiße, 17 % eine schwarze Hautfarbe; 14 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body-Mass-Index betrug 29 kg/m² (Bereich: 18 bis 56 kg/m²); 78 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen höher als 6 log₁₀ I.E./ml; 17 % hatten eine Zirrhose; 89 % hatten den HCV-Genotyp 1 und 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6. Tabelle 7 zeigt die Ansprechraten für die Gruppe, die mit Sofosbuvir + Peginterferon alfa + Ribavirin behandelt wurde.

Tabelle 8 zeigt die Ansprechraten ausgewählter Subgruppen.

Die SVR12-Raten waren bei Patienten mit dem IL28B C/C-Allel zu Studienbeginn (94/95 [99 %]) und anderen Allelen (C/T oder T/T) ähnlich hoch (202/232 [87 %]).

27 von 28 Patienten mit HCV-Genotyp 4 erreichten eine SVR12. Ein Patient mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 und alle 6 Patienten mit Genotyp 6 erreichten in dieser Studie eine SVR12.

Klinische Studien an Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 oder 3

Therapienaive Erwachsene – FISSION (Studie 1231)

FISSION war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde. In den Behandlungsarmen unter Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa 2a + Ribavirin erhielten die Patienten gewichtsabhängige Ribavirin-Dosen von 1.000–1.200 mg/Tag bzw. eine gewichtsunabhängige Dosis von 800 mg/Tag. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Zirrhose (Vorliegen versus Fehlen), HCV-Genotyp (2 versus 3) und HCV-RNA-Ausgangskonzentration (< 6 log₁₀ I.E./ml versus ≥ 6 log₁₀ I.E./ml) stratifiziert. Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 wurden in einem ungefähren Verhältnis von 1:3 in die Studie aufgenommen.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 499) betrug 50 Jahre (Bereich: 19 bis 77); 66 % der Patienten waren männlich; 87 % hatten eine weiße, 3 % eine schwarze Hautfarbe; 14 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body-Mass-Index betrug 28 kg/m² (Bereich: 17 bis 52 kg/m²); 57 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen höher als 6 log₁₀ I.E./ml; 20 % hat-

Tabelle 7: Ansprechraten in der NEUTRINO-Studie

	SOF+PEG+RBV 12 Wochen (n = 327)
Gesamt-SVR12	91 % (296/327)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12	
Virologisches Versagen unter der Behandlung	0/327
Relapse ^a	9 % (28/326)
Sonstiges ^b	1 % (3/327)

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 (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Tabelle 8: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen in der NEUTRINO-Studie

	SOF+PEG+RBV 12 Wochen (n = 327)
Genotyp	
Genotyp 1	90 % (262/292)
Genotyp 4, 5 oder 6	97 % (34/35)
Zirrhose	
Nein	93 % (253/273)
Ja	80 % (43/54)
Ethnische Zugehörigkeit	
Schwarz	87 % (47/54)
Nicht schwarz	91 % (249/273)

ten eine Zirrhose; 72 % hatten den HCV-Genotyp 3. Tabelle 9 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die mit Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa + Ribavirin behandelt wurden.

Der Unterschied in den Gesamt-SVR12-Raten zwischen den Behandlungsgruppen unter Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa + Ribavirin betrug 0,3 % (95 %-Konfidenzintervall: -7,5 % bis 8,0 %), und das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit wurde erfüllt.

Die Ansprechraten für Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn sind in Tabelle 10 nach HCV-Genotyp aufgeführt.

Erwachsene mit einer Interferon-Unverträglichkeit und Erwachsene, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten – POSITRON (Studie 107)

POSITRON war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin (n = 207) mit Placebo (n = 71) bei Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und bei Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, verglichen wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert und nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Leberzirrhose stratifiziert.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 278) betrug 54 Jahre (Bereich: 21 bis 75); 54 % der Patienten waren männlich; 91 % hatten eine weiße, 5 % eine schwarze Hautfarbe; 11 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body-Mass-Index betrug 28 kg/m² (Bereich: 18 bis 53 kg/m²); 70 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen höher als 6 log₁₀ I.E./ml; 16 % hatten eine Zirrhose; 49 % hatten eine HCV-Genotyp 3 Infektion. Der Anteil der Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und der Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, betrug 9 %, 44 % bzw. 47 %. Die meisten Patienten hatten zuvor keine Behandlung gegen HCV erhalten (81,3 %). Tabelle 11 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die mit Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Placebo behandelt wurden.

Die SVR12-Rate war in der Gruppe, die mit Sofosbuvir + Ribavirin behandelt wurde, gegenüber Placebo statistisch signifikant (p < 0,001).

Tabelle 12 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose-Patienten und für die unterschiedlichen Interferongruppen.

Vorbehandelte Erwachsene – FUSION (Studie 108)

FUSION war eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der eine 12- oder 16-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten untersucht wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie keine SVR erzielt hatten (Relapser und Non-Responder). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Zirrhose (Vorliegen versus Fehlen) und HCV-Genotyp (2 versus 3) stratifiziert.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 201) betrug 56 Jahre (Bereich: 24 bis 70); 70 % der Patienten waren männlich; 87 % hatten eine weiße, 3 % eine

Tabelle 9: Ansprechraten in der FISSION-Studie

	SOF+RBV 12 Wochen (n = 256)^a	PEG+RBV 24 Wochen (n = 243)
Gesamt-SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotyp 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotyp 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen unter der Behandlung	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Relapse ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Sonstiges ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

- a. In die Wirksamkeitsanalyse wurden 3 Patienten mit rekombinatem HCV-Genotyp 2/1 eingeschlossen.
- 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 SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Tabelle 10: SVR12-Raten nach Zirrhose und Genotyp in der FISSION-Studie

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 Wochen (n = 73)^a	PEG+RBV 24 Wochen (n = 67)	SOF+RBV 12 Wochen (n = 183)	PEG+RBV 24 Wochen (n = 176)
Zirrhose				
Nein	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Ja	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

- a. In die Wirksamkeitsanalyse wurden 3 Patienten mit rekombinatem HCV-Genotyp 2/1 eingeschlossen.

Tabelle 11: Ansprechraten in der POSITRON-Studie

	SOF+RBV 12 Wochen (n = 207)	Placebo 12 Wochen (n = 71)
Gesamt-SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotyp 2	93 % (101/109)	0/34
Genotyp 3	61 % (60/98)	0/37
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen unter der Behandlung	0/207	97 % (69/71)
Relapse ^a	20 % (42/205)	0/0
Sonstiges ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

- 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 (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Tabelle 12: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der POSITRON-Studie

	SOF+RBV 12 Wochen	
	Genotyp 2 (n = 109)	Genotyp 3 (n = 98)
Zirrhose		
Nein	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Ja	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Interferon-Einstufung		
ungeeignet	88 % (36/41)	70 % (33/47)
unverträglich	100 % (9/9)	50 % (4/8)
ablehnend	95 % (56/59)	53 % (23/43)

schwarze Hautfarbe; 9 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs; der mittlere Body-Mass-Index betrug 29 kg/m² (Bereich: 19 bis 44 kg/m²); 73 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen höher als 6 log₁₀ I.E./ml; 34 % hatten eine Zirrhose; 63 % hatten eine HCV-Genotyp 3 Infektion; 75 % hatten zuvor ein Relapse. Tabelle 13 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die 12 oder 16 Wochen lang mit Sofosbuvir + Ribavirin behandelt wurden.

Tabelle 14 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose-Patienten und für das Ansprechen auf eine frühere HCV-Behandlung.

Therapienaive und vorbehandelte

Erwachsene – VALENCE (Studie 133)

VALENCE war eine Phase 3-Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit gewichtsadaptierten Ribavirin-Dosen zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 bei therapienaiven Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie keine SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort, während die Behandlung der Patienten mit HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert wurde. 11 Patienten mit HCV-Genotyp 3 hatten zum Zeitpunkt der Änderung bereits eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin abgeschlossen.

Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 419) betrug 51 Jahre (Bereich: 19 bis 74); 60 % der Patienten waren männlich; der mediane Body-Mass-Index betrug 25 kg/m² (Bereich: 17 bis 44 kg/m²); die mittlere HCV-RNA-Ausgangskonzentration betrug 6,4 log₁₀ I.E./ml; 21 % hatten eine Zirrhose; 78 % hatten den HCV-Genotyp 3; 65 % hatten zuvor einen Relapse. Tabelle 15 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die 12 oder 24 Wochen lang mit Sofosbuvir + Ribavirin behandelt wurden.

Die Patienten, die Placebo erhielten, sind in den Tabellen nicht aufgeführt, da keiner von ihnen eine SVR12 erreichte.

Tabelle 16 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose und früherer HCV-Behandlung.

Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24

Die Konkordanz zwischen der SVR12 und der SVR24 (SVR 24 Wochen nach Ende der Behandlung) nach der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bzw. Ribavirin und pegyliertem Interferon zeigt einen positiven prädiktiven Wert von 99 % und einen negativen prädiktiven Wert von 99 %.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei besonderen Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion – PHOTON-1 (Studie 123)

Sofosbuvir wurde in einer nicht verblindeten klinischen Studie zur Sicherheit und Wirk-

Tabelle 13: Ansprechraten in der FUSION-Studie

	SOF+RBV 12 Wochen (n = 103) ^a	SOF+RBV 16 Wochen (n = 98) ^a
Gesamt-SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotyp 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotyp 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen unter der Behandlung	0/103	0/98
Relapse ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Sonstiges ^c	3 % (3/103)	0/98

- a. In die Wirksamkeitsanalyse wurden 6 Patienten mit rekombinantem HCV-Genotyp 2/1 eingeschlossen.
- 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 SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Tabelle 14: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der FUSION-Studie

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 Wochen (n = 39)	SOF+RBV 16 Wochen (n = 35)	SOF+RBV 12 Wochen (n = 64)	SOF+RBV 16 Wochen (n = 63)
Zirrhose				
Nein	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Ja	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Ansprechen auf frühere HCV-Behandlung				
Relapsepatienten	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Non-Responder	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Tabelle 15: Ansprechraten in der VALENCE-Studie

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 Wochen (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 12 Wochen (n = 11)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 Wochen (n = 250)
Gesamt-SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12			
Virologisches Versagen unter der Behandlung	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Relapse ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Sonstiges ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

- 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 (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Tabelle 16: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der VALENCE-Studie

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 Wochen (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 Wochen (n = 250)
Therapienaiv	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Nicht zirrhotisch	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Zirrhotisch	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Vorbehandelt	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Nicht zirrhotisch	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Zirrhotisch	88 % (7/8)	60 % (27/45)

samkeit einer 12- oder 24-wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1, 2 oder 3 und HIV-1-Koinfektion untersucht. Unter den Patienten mit Genotyp 2 oder 3 waren sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten, während die Patienten mit Genotyp 1 therapienaiv waren. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 und 24 Wochen bei vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 sowie bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1. Die Patienten erhielten 400 mg Sofosbuvir und eine gewichtsabhängige Dosis Ribavirin (1.000 mg bei Patienten < 75 kg Körpergewicht bzw. 1.200 mg bei Patienten ≥ 75 kg Körpergewicht). Die Patienten wurden entweder nicht mit antiretroviralen Mitteln behandelt und wiesen eine CD4+-Zellzahl > 500 Zellen/mm³ auf oder hatten eine virologisch supprimierte HIV-1-Infektion mit einer CD4+-Zellzahl > 200 Zellen/mm³. Zum Zeitpunkt des Einschusses in die Studie wurden 95% der Patienten mit einer antiretroviralen Therapie behandelt. Für 210 Patienten liegen vorläufige SVR12-Daten vor.

Tabelle 17 zeigt die Ansprechraten nach Genotyp und früherer HCV-Behandlung.

Tabelle 18 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose-Patienten.

Erwachsene Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten – Studie 2025
Sofosbuvir wurde in einer nicht verblindeten klinischen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Infektion vor einer Lebertransplantation untersucht. Dabei wurden Sofosbuvir und Ribavirin vor der Transplantation angewendet, um eine erneute HCV-Infektion nach der Transplantation zu verhindern. Primärer Endpunkt der Studie war das virologische Ansprechen nach der Transplantation (pTVR, *post-transplant virologic response*; definiert als HCV-RNA-Konzentration < LLOQ 12 Wochen nach der Transplantation). Patienten, die mit HCV infiziert waren und ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) aufwiesen, das die MILAN-Kriterien erfüllte, erhielten täglich 400 mg Sofosbuvir und 1.000–1.200 mg Ribavirin, unabhängig vom Genotyp. Die Behandlung wurde für maximal 24 Wochen, was im Verlauf der Studie in 48 Wochen geändert wurde, oder bis zum Zeitpunkt der Lebertransplantation durchgeführt, je nachdem welcher Zeitpunkt früher eintrat. 61 der mit Sofosbuvir und Ribavirin behandelten Patienten wurden einer Zwischenanalyse unterzogen; die meisten Patienten hatten eine HCV-Genotyp 1 Infektion; 44 Patienten gehörten zur CPT-Klasse A und 17 Patienten zur CPT-Klasse B. Von diesen 61 Patienten unterzogen sich 44 einer Lebertransplantation nach einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin; 41 wiesen zum Zeitpunkt der Transplantation HCV-RNA-Konzentrationen < LLOQ auf. Die virologischen Ansprechraten der 41 transplantierten Patienten mit HCV-RNA-Konzentrationen < LLOQ sind in Tabelle 19 aufgeführt. Die Dauer der virologischen Suppression vor der Transplantation war bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation eine HCV-RNA-Konzen-

Tabelle 17: Ansprechraten in der PHOTON-1-Studie

	Genotyp 2/3 therapienaiv SOF+RBV 12 Wochen (n = 68)	Genotyp 2/3 vorbehandelt SOF+RBV 24 Wochen (n = 28)	Genotyp 1 therapienaiv SOF+RBV 24 Wochen (n = 114)
Gesamt-SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12			
Virologisches Versagen unter der Behandlung	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Relapse ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Sonstiges ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

- 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 (z. B. für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar).

Tabelle 18: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der PHOTON-1-Studie

	HCV-Genotyp 2		HCV-Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 Wochen TN (n = 26)	SOF+RBV 24 Wochen V (n = 15)	SOF+RBV 12 Wochen TN (n = 42)	SOF+RBV 24 Wochen V (n = 13)
Insgesamt	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Keine Zirrhose	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Zirrhose	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

TN = therapienaiv; V = vorbehandelt.

Tabelle 19: Virologisches Ansprechen nach der Transplantation bei Patienten mit HCV-RNA-Konzentration < LLOQ zum Zeitpunkt der Lebertransplantation

	Woche 12 nach der Transplantation (pTVR)^b
Virologisches Ansprechen bei auswertbaren Patienten ^a	23/37 (62 %)

- a. Auswertbare Patienten sind definiert als diejenigen Patienten, die bei der Zwischenanalyse den angegebenen Zeitpunkt erreicht hatten.
b. pTVR: Virologisches Ansprechen nach der Transplantation (HCV-RNA-Konzentration < LLOQ 12 Wochen nach dem Eingriff).

tration < LLOQ aufwies, der beste prädikative Faktor für ein pTVR.

Bei den Patienten, bei denen die Behandlung nach 24 Wochen protokollgemäß abgesetzt wurde, betrug die Relapserate 11/15.

Erwachsene Patienten nach Lebertransplantation – Studie 0126

Sofosbuvir wurde in einer nicht verblindeten klinischen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Sofosbuvir und Ribavirin bei einer 24-wöchigen Behandlung von Patienten nach Lebertransplantation mit chronischer Hepatitis C untersucht. Geeignete Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und hatten sich 6 bis 150 Monate vor dem Screening einer Lebertransplantation unterzogen. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Screenings eine HCV-RNA-Konzentration von ≥ 10⁴ I.E./ml und einen dokumentierten Nachweis einer chronischen HCV-Infektion vor der Transplantation. Die Anfangsdosis von Ribavirin betrug 400 mg täglich angewendet in Teildosen. Wenn die Patienten Hämoglobinkonzentrationen ≥ 12 g/dl beibehielten, wurde die Ribavirindosis in den Wochen 2 und 4 und danach bis zu alle 4 Wochen erhöht, bis die geeignete gewichtsabhängige Dosis erreicht war (1.000 mg täglich für Patienten mit

einem Gewicht < 75 kg, 1.200 mg täglich für Patienten mit einem Gewicht ≥ 75 kg). Die mediane Ribavirindosis in den Wochen 4-24 betrug 600 mg–800 mg täglich.

Vierzig Patienten (33 mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 6 mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 und 1 mit HCV-Infektion vom Genotyp 4) wurden in die Studie aufgenommen. Darunter waren 35 Patienten, bei denen eine frühere Interferon-haltige Therapie versagt hatte, und 16 Patienten mit Zirrhose. 28 der 40 (70%) Patienten erreichten eine SVR12: 22/33 (73 %) der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 6/6 (100%) der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 und 0/1 (0%) der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4. Alle Patienten, die eine SVR12 erreichten, erreichten auch eine SVR24 und eine SVR48.

Übersicht über Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien

Die folgenden Tabellen (Tabelle 20 bis Tabelle 23) zeigen dosierungsrelevante Daten aus Phase 2- und Phase 3-Studien, um Ärzte bei der Bestimmung des optimalen Behandlungsregimes individueller Patienten zu unterstützen.

Tabelle 20: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV-Infektion vom Genotyp 1

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Therapienaiv ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt	90 % (262/292)
		Genotyp 1a	92 % (206/225)
		Genotyp 1b	83 % (55/66)
		Keine Zirrhose	93 % (253/273)
		Zirrhose	80 % (43/54)
Therapienaiv und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt	76 % (87/114)
		Genotyp 1a	82 % (74/90)
		Genotyp 1b	54 % (13/24)
		Keine Zirrhose	77 % (84/109)
		Zirrhose	60 % (3/5)
Therapienaiv (QUANTUM ^b und 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt ^c	65 % (104/159)
		Genotyp 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotyp 1b ^c	53 % (20/38)
		Keine Zirrhose ^c	68 % (100/148)
		Zirrhose ^c	36 % (4/11)

n = Anzahl der Patienten mit SVR12-Ansprechen; N = Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe.

a. Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sofosbuvir, Peginterferon alfa und Ribavirin vor. Es ist zu erwägen, diese Patienten zu behandeln und die Dauer der Therapie mit Sofosbuvir, Peginterferon alfa und Ribavirin möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen auszudehnen; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin, fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp) assoziiert waren.

b. Hierbei handelt es sich um exploratorische oder Phase 2-Studien. Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patientenzahlen niedrig sind und die SVR-Raten durch die Patientenauswahl beeinflusst worden sein könnten.

c. Zusammenfassende Daten beider Studien.

Tabelle 21: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV-Infektion vom Genotyp 2

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Therapienaiv (FISSION)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	95 % (69/73)
		Keine Zirrhose	97 % (59/61)
		Zirrhose	83 % (10/12)
Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten (POSITRON)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	93 % (101/109)
		Keine Zirrhose	92 % (85/92)
		Zirrhose	94 % (16/17)
Vorbehandelt (FUSION)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	82 % (32/39)
		Keine Zirrhose	90 % (26/29)
		Zirrhose	60 % (6/10)
Therapienaiv (VALENCE)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	97 % (31/32)
		Keine Zirrhose	97 % (29/30)
		Zirrhose	100 % (2/2)
Vorbehandelt (VALENCE)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	90 % (37/41)
		Keine Zirrhose	91 % (30/33)
		Zirrhose	88 % (7/8)
Vorbehandelt (FUSION)	SOF+RBV 16 Wochen	Insgesamt	89 % (31/35)
		Keine Zirrhose	92 % (24/26)
		Zirrhose	78 % (7/9)
Therapienaiv und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	88 % (23/26)
		Keine Zirrhose	88 % (22/25)
		Zirrhose	100 % (1/1)
Vorbehandelt und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt ^a	93 % (14/15)
		Keine Zirrhose ^a	92 % (12/13)
		Zirrhose ^a	100 % (2/2)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 15

Fortsetzung Tabelle 21

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Therapienaiv (ELECTRON ^b und PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt ^c	96 % (25/26)
		Vorbehandelt (LONESTAR-2 ^b)	
Vorbehandelt (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt	96 % (22/23)
		Keine Zirrhose	100 % (9/9)
		Zirrhose	93 % (13/14)

n = Anzahl der Patienten mit SVR12-Ansprechen; N = Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe.

a. Vorläufige Daten.

b. Hierbei handelt es sich um exploratorische oder Phase 2-Studien. Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patientenzahlen niedrig sind und die SVR-Raten durch die Patientenauswahl beeinflusst worden sein könnten. In der Studie ELECTRON (N = 11) lag die Dauer der Behandlung mit Peginterferon alfa in Kombination mit Sofosbuvir + Ribavirin zwischen 4 und 12 Wochen.

c. In diesen beiden Studien hatte keiner der Patienten eine Zirrhose.

Tabelle 22: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV-Infektion vom Genotyp 3

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Therapienaiv (FISSION)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	56 % (102/183)
		Keine Zirrhose	61 % (89/145)
		Zirrhose	34 % (13/38)
Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten (POSITRON)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	61 % (60/98)
		Keine Zirrhose	68 % (57/84)
		Zirrhose	21 % (3/14)
Vorbehandelt (FUSION)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	30 % (19/64)
		Keine Zirrhose	37 % (14/38)
		Zirrhose	19 % (5/26)
Vorbehandelt (FUSION)	SOF+RBV 16 Wochen	Insgesamt	62 % (39/63)
		Keine Zirrhose	63 % (25/40)
		Zirrhose	61 % (14/23)
Therapienaiv (VALENCE)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt	93 % (98/105)
		Keine Zirrhose	94 % (86/92)
		Zirrhose	92 % (12/13)
Vorbehandelt (VALENCE)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt	77 % (112/145)
		Keine Zirrhose	85 % (85/100)
		Zirrhose	60 % (27/45)
Therapienaiv und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 Wochen	Insgesamt	67 % (28/42)
		Keine Zirrhose	67 % (24/36)
		Zirrhose	67 % (4/6)
Vorbehandelt und mit HIV koinfiziert (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 Wochen	Insgesamt ^a	92 % (12/13)
		Keine Zirrhose ^a	100 % (8/8)
		Zirrhose ^a	80 % (4/5)
Therapienaiv (ELECTRON ^b und PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt ^c	97 % (38/39)
		Vorbehandelt (LONESTAR-2 ^b)	
Vorbehandelt (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt	83 % (20/24)
		Keine Zirrhose	83 % (10/12)
		Zirrhose	83 % (10/12)

n = Anzahl der Patienten mit SVR12-Ansprechen; N = Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe.

a. Vorläufige Daten.

b. Hierbei handelt es sich um exploratorische oder Phase 2-Studien. Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patientenzahlen niedrig sind und die SVR-Raten durch die Patientenauswahl beeinflusst worden sein könnten. In der Studie ELECTRON (N = 11) lag die Dauer der Behandlung mit Peginterferon alfa in Kombination mit Sofosbuvir + Ribavirin zwischen 4 und 12 Wochen.

c. In diesen beiden Studien hatte keiner der Patienten eine Zirrhose.

Tabelle 23: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV-Infektion vom Genotyp 4, 5 und 6

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungsregime/Dauer	Subgruppe	SVR12-Rate % (n/N)
Therapienaiv (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt	97 % (34/35)
		Keine Zirrhose	100 % (33/33)
		Zirrhose	50 % (1/2)

n = Anzahl der Patienten mit SVR12-Ansprechen; N = Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Studie 0154 war eine offene klinische Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bei 20 nicht dialysepflichtigen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 3 mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht wurden. Nach der Behandlung mit Sofosbuvir 200 mg oder 400 mg in Kombination mit Ribavirin betrug die SVR12-Rate bei Patienten mit ESRD 40 % bzw. 60 %. In Studie 0154 wurden außerdem 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. Zu Studienbeginn hatten zwei Patienten eine Zirrhose, und die mittlere eGFR lag bei 24,9 ml/min/1,73 m² (Bereich: 9,0–39,6). Eine SVR12 wurde von 100 % (18/18) der mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelten Patienten erreicht.

Studie 4063 war eine offene Studie, in der eine Fixdosiskombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir bei 95 dialysepflichtigen Patienten mit ESRD und HCV-Infektion untersucht wurde. Die SVR-Raten für die Behandlungsgruppen mit 8-, 12- und 24-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir betragen 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.

Studie 4062 war eine offene Studie, in der eine Fixdosiskombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir bei 59 dialysepflichtigen HCV-infizierten Patienten mit ESRD untersucht wurde. Die SVR-Rate betrug 95 % (56/59); von den drei Patienten, die keine SVR12 erreichten, hatte einer die Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Velpatasvir abgeschlossen und einen Relapse.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Sofosbuvir bei HCV-infizierten Patienten ab einem Alter von 3 Jahren wurde in einer offenen klinischen Phase 2-Studie untersucht, in die 106 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 2 (n = 31) oder Genotyp 3 (n = 75) eingeschlossen wurden. Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 wurden in der Studie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 bzw. 24 Wochen behandelt.

Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren:

Sofosbuvir wurde bei 52 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (n = 13) oder Genotyp 3 (n = 39) untersucht. Das mediane Alter betrug 15 Jahre (Bereich: 12 bis 17);

40 % der Patienten waren weiblich; 90 % waren Weiße, 4 % waren Farbige, und 2 % waren Asiaten; 4 % waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner; das mittlere Gewicht betrug 60,4 kg (Bereich: 29,6 bis 75,6 kg); 17 % waren vorbehandelt; 65 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen größer oder gleich 800.000 I.E./ml; und keine Patienten hatten eine bekannte Zirrhose. Die Mehrzahl der Patienten (69 %) wurde durch vertikale Übertragung infiziert.

Die SVR12-Rate lag insgesamt bei 98 % (100 % [13/13] bei Patienten mit Genotyp 2 und 97 % [38/39] bei Patienten mit Genotyp 3). Bei keinem Patienten kam es zu einem virologischen Versagen oder Relapse; ein Patient mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 3 erreichte eine SVR4, war aber für die SVR12-Nachbeobachtung nicht verfügbar.

Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren:

Sofosbuvir wurde bei 41 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (n = 13) oder Genotyp 3 (n = 28) untersucht. Das mediane Alter betrug 9 Jahre (Bereich: 6 bis 11); 73 % der Patienten waren weiblich; 71 % waren Weiße und 20 % waren Asiaten; 15 % waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner; das mittlere Gewicht betrug 33,7 kg (Bereich: 15,1 bis 80,0 kg); 98 % waren therapienaiv; 46 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen größer oder gleich 800.000 I.E./ml; und keine Patienten hatten eine bekannte Zirrhose. Die Mehrzahl der Patienten (98 %) wurde durch vertikale Übertragung infiziert.

Die SVR12-Rate lag insgesamt bei 100 % (100 % [13/13] bei Patienten mit Genotyp 2 und 100 % [28/28] bei Patienten mit Genotyp 3). Bei keinem Patienten kam es zu einem virologischen Versagen oder Relapse.

Patienten im Alter von 3 bis < 6 Jahren:

Sofosbuvir wurde bei 13 Patienten im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (n = 5) oder Genotyp 3 (n = 8) untersucht. Das mediane Alter betrug 4 Jahre (Bereich: 3 bis 5); 77 % der Patienten waren weiblich; 69 % waren Weiße, 8 % waren Farbige, und 8 % waren Asiaten; 8 % waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner; das mittlere Gewicht betrug 16,8 kg (Bereich: 13,0 bis 19,2 kg); 100 % waren therapienaiv; 23 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen größer oder gleich 800.000 I.E./ml; und keine Patienten hatten eine bekannte Zirrhose. Die Mehrzahl der Patienten (85 %) wurde durch vertikale Übertragung infiziert.

Die SVR12-Rate lag insgesamt bei 92 % (80 % [4/5] bei Patienten mit Genotyp 2 und

100 % [8/8] bei Patienten mit Genotyp 3). Bei keinem Patienten kam es zu einem virologischen Versagen oder Relapse; ein Patient mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 brach die Studienbehandlung aufgrund des abnormalen Geschmacks der Medikation nach drei Tagen ab und kehrte nicht zur Nachbehandlung in Woche 12 zurück.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das umfassend metabolisiert wird. Der aktive Metabolit wird in den Hepatozyten gebildet und kann im Plasma nicht bestimmt werden. Der Hauptmetabolit GS-331007 (> 90 %) ist inaktiv. Er entsteht durch sequenziell und parallel zur Bildung des aktiven Metaboliten ablaufende Stoffwechselschritte.

Resorption

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sofosbuvir und dem zirkulierenden Hauptmetaboliten GS-331007 wurden bei gesunden erwachsenen Probanden sowie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht. Sofosbuvir wurde nach oraler Anwendung rasch resorbiert und die Spitzen-Plasmakonzentrationen wurden unabhängig von der Dosis ~ 0,5–2 Stunden nach der Gabe der Dosis beobachtet. Die Spitzen-Plasmakonzentrationen von GS-331007 wurden 2 bis 4 Stunden nach der Anwendung erreicht. Gemäß der populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 (n = 986) betrug die AUC_{0–24} von Sofosbuvir und GS-331007 im Steady-State 1.010 ng·h/ml bzw. 7.200 ng·h/ml. Verglichen mit gesunden Probanden (n = 284) waren die AUC_{0–24} von Sofosbuvir und GS-331007 bei HCV-infizierten Patienten um 57 % erhöht bzw. um 39 % vermindert.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand führte die Verabreichung einer Einzeldosis Sofosbuvir mit einer standardisierten fettreichen Mahlzeit zu einer verlangsamt Resorptionsrate von Sofosbuvir. Das Ausmaß der Resorption von Sofosbuvir war etwa auf das 1,8-Fache erhöht. Auf die Spitzenkonzentration hatte dies geringen Einfluss. Die GS-331007-Exposition wurde durch eine fettreiche Mahlzeit nicht verändert.

Verteilung

Sofosbuvir ist kein Substrat hepatischer Aufnahmetransporter, der Organo-Anion-Transporter (OATP) 1B1 oder 1B3 sowie des organischen Kationentransporters (OCT) 1. Obwohl es der aktiven tubulären Sekretion unterliegt, ist GS-331007 kein Substrat renaler Transporter einschließlich der Organo-Anion-Transporter (OAT) 1 oder 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP oder MATE1.

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

Sofosbuvir ist im humanen Plasma zu ungefähr 85 % an Proteine gebunden (*Ex-vivo*-Daten). 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 Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sofosbuvir an gesunden Probanden betrug das Blut-Plasma-Verhältnis der ¹⁴C-Radioaktivität ungefähr 0,7.

Biotransformation

Sofosbuvir wird in der Leber umfassend in das pharmakologisch wirksame Nukleosid-Analogon-Triphosphat GS-461203 umgewandelt. Die metabolische Aktivierung 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-Nukleotid-bindende Protein 1 (HINT1), gefolgt von der Phosphorylierung über den Pyrimidinnukleotid-Biosyntheseweg. Die Dephosphorylierung führt zur Bildung des Nukleosid-Metaboliten GS-331007, der nicht effizient rephosphoryliert werden kann und *in vitro* keine Aktivität gegen HCV zeigt. Sofosbuvir und GS-331007 sind keine Substrate oder Inhibitoren von UGT1A1 oder der Enzyme CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6.

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sofosbuvir machten Sofosbuvir und GS-331007 ungefähr 4 % bzw. > 90 % der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition (Summe der nach Molekülmasse adjustierten AUC von Sofosbuvir und dessen Metabolite) aus.

Elimination

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. Die mediane terminale Halbwertszeit von Sofosbuvir betrug 0,4 Stunden, während dieser Wert für GS-331007 27 Stunden betrug.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosislinearität von Sofosbuvir und dessen Hauptmetabolit GS-331007 wurde bei nüchternen gesunden Probanden untersucht. Die AUC von Sofosbuvir und GS-331007 sind im Dosisbereich von 200 mg bis 400 mg annähernd proportional zur Dosis.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Für Sofosbuvir und GS-331007 wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede aufgrund von Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit festgestellt.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse von HCV-infizierten Patienten zeigte, dass das Alter im untersuchten Altersbereich (19 bis 75 Jahre) keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Sofosbuvir- und die GS-331007-Exposition hatte. Klinische Studien mit Sofosbuvir umfassten 65 Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren. Die Ansprechrate bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, fiel in allen Behandlungsgruppen ähnlich aus wie bei den jüngeren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Eine Zusammenfassung der Auswirkung verschiedener Schweregrade einer Nierenfunktionsstörung (*Renal Impairment*, RI) auf die Exposition gegenüber Sofosbuvir und GS-331007 im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion, wie im Text unten beschrieben, ist in Tabelle 24 angegeben.

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir wurde bei erwachsenen 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 im Vergleich zu erwachsenen 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 Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir führte eine 4-stündige Hämodialyse zur Entfernung von 18 % der verabreichten Sofosbuvir-Dosis.

Bei erwachsenen HCV-infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die für 24 Wochen mit Sofosbuvir 200 mg in Kombination mit Ribavirin (n = 10) oder mit Sofosbuvir 400 mg in Kombination mit Ribavirin (n = 10) oder für 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) behandelt wurden, war die Pharmakokinetik

von Sofosbuvir und GS-331007 vergleichbar mit der von erwachsenen HCV-negativen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir und GS-331007 wurde in den Phase 2-/3-Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir und zu Sofosbuvir/Velpatasvir bei erwachsenen dialysepflichtigen HCV-infizierten Patienten mit ESRD untersucht, die für 8, 12, oder 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir (n = 94) oder für 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir (n = 59) behandelt wurden, und mit Patienten ohne Nierenfunktionsstörung verglichen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

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 AUC₀₋₂₄ von Sofosbuvir bei mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 126 % und bei schwerer Leberfunktionsstörung um 143 % größer, während die AUC₀₋₂₄ von GS-331007 um 18 % bzw. 9 % größer ausfiel. Eine populationspharmakokinetische Analyse HCV-infizierter erwachsener Patienten deutete darauf hin, dass die Sofosbuvir- und GS-331007-Exposition durch eine Zirrhose klinisch nicht nennenswert beeinflusst wird. Eine Dosisanpassung von Sofosbuvir bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sofosbuvir- und GS-331007-Expositionen bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren waren vergleichbar mit denen von Erwachsenen aus den Phase 2-/3-Studien nach Gabe von Sofosbuvir. Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir und GS-331007 wurde bei Kindern im Alter von < 3 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurde nachgewiesen, dass die Wirksamkeit im Sinne eines raschen virologischen Ansprechens mit der Sofosbuvir- sowie der GS-331007-Exposition korreliert. Bei keiner der beiden Substanzen liegen jedoch Belege dafür vor, dass sie als allgemeiner Surrogatmarker für die Wirksamkeit (SVR12) bei der therapeutischen Dosis von 400 mg fungiert.

Tabelle 24: Auswirkung verschiedener Grade einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition (AUC) gegenüber Sofosbuvir und GS-331007 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 Dosisgabe 1 Std. vor Dialyse	Dialysepflichtige ESRD Dosisgabe 1 Std. nach Dialyse	Schwere RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialysepflichtige ESRD
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↑	~ 7-fach↑	21-fach↑

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden führten hohe Dosen der diastereomeren 1:1-Mischung zu unerwünschten Wirkungen auf Leber (Hund) und Herz (Ratte) sowie gastrointestinalen Reaktionen (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 der toxischen Dosis um das 29-Fache (Ratte) bzw. um das 123-Fache (Hund) höher als die klinische Exposition bei 400 mg Sofosbuvir. In Studien zur chronischen Toxizität bei Expositionen in 9-facher (Ratte) bzw. 27-facher (Hund) Höhe der klinischen Exposition wurden keine Befunde an Leber oder Herz festgestellt.

Sofosbuvir zeigte in einer Reihe *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus dem humanen peripheren Blut sowie *In-vivo*-Maus-Mikronukleus-Tests 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 (Mäuse) bzw. 750 mg/kg/Tag (Ratten). Die GS-331007-Exposition war in diesen Studien um bis zu 30-fach (Mäuse) bzw. um 15-fach (Ratten) 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 betrug die Sofosbuvir-Exposition das 9-Fache der erwarteten klinischen Exposition. In den Studien an Ratten konnte die Sofosbuvir-Exposition nicht bestimmt werden, der Bereich der Exposition gegenüber dem wichtigsten menschlichen Metaboliten betrug jedoch das 8- bis 28-Fache der klinischen Exposition bei 400 mg Sofosbuvir.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sovaldi 400 mg Tabletten werden in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen zu 28 Filmtabletten mit einem Silicagel-Trockenmittel und Polyesterfüllmaterial geliefert.

Sovaldi 200 mg Tabletten werden in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen zu 28 Filmtabletten mit Polyesterfüllmaterial geliefert.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

- Umkartons mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten
- und nur für die 400 mg Tabletten; Umkartons mit 84 (3 Flaschen zu je 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/894/001
EU/1/13/894/002
EU/1/13/894/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Januar 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 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