



Sovaldi® 400 mg Filmtabletten

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sovaldi 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen 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 beträgt eine 400 mg Tablette pro Tag, die mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi ist abhängig vom Gewicht (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit.

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

Dosisanpassung

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.

Tabelle 1: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^{a, b}
	Sovaldi + Ribavirin 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
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin	12 Wochen ^b
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^b
	Sovaldi + Ribavirin	24 Wochen
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi + Ribavirin	Bis zur Lebertransplantation ^c

* 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 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 Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.

Tabelle 2: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Sovaldi

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

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 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 oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle 2 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.

Absetzen der Behandlung

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

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) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) wurde weder die Sicherheit noch eine geeignete Dosis von Sovaldi bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Sovaldi® 400 mg Filmtabletten



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).

Patienten nach Lebertransplantation

Sovaldi wird in Kombination mit Ribavirin bei Patienten nach Lebertransplantation für 24 Wochen empfohlen. Als Anfangsdosis von Ribavirin werden 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 und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

Bei Erbrechen innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme einer Tablette sollten die Patienten eine weitere Tablette einnehmen. 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 so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Anwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren im Darm sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung

führt zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir, was einen Verlust der Wirksamkeit von Sovaldi nach sich ziehen kann (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

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

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

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

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

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

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. Oxcarbazepin und Modafinil), 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).

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit von Sovaldi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD wurde nicht untersucht. Auch die geeignete Dosis wurde nicht bestimmt. 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).

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

Zur Anwendung von Sovaldi bei Patienten, die mit HCV und HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

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

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 (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), 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. Oxcarbazepin und Moda-

finil), 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).

Weitere Wechselwirkungen

Einzelheiten zu Wechselwirkungen von Sovaldi mit möglicherweise gleichzeitig ange-

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Sovaldi und anderen Arzneimitteln

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
ANALEPTIKA		
Modafinil	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	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	Wechselwirkungen nicht untersucht.	Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Sovaldi + Daklinza wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS 331007	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit den starken intestinalen P-gp-Induktoren Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	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)	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Rifampicin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Rifabutin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). 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.

Fortsetzung auf Seite 4

Sovaldi® 400 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) der AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Johanniskraut, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, 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])	R-Methadon ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-Methadon ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA) GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Methadon ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Methadon nicht erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin ^e (600 mg Einzeldosis)	Ciclosporin ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) Sofosbuvir ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Ciclosporin ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Ciclosporin nicht erforderlich.
Tacrolimus ^e (5 mg Einzeldosis)	Tacrolimus ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Tacrolimus ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Tacrolimus nicht erforderlich.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-HEMMER		
Efavirenz ^f (600 mg einmal täglich) ^d	Efavirenz ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Efavirenz ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Efavirenz nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
Emtricitabin ^f (200 mg einmal täglich) ^d	Emtricitabin ↔ C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C _{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Emtricitabin ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Emtricitabin nicht erforderlich.
Tenofoviridisoproxilfumarat ^f (300 mg einmal täglich) ^d	Tenofovir ↑ C _{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C _{min} 0,99 (0,91; 1,07) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C _{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Tenofoviridisoproxilfumarat ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Tenofoviridisoproxilfumarat nicht erforderlich.
Rilpivirin ^f (25 mg einmal täglich)	Rilpivirin ↔ C _{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C _{min} 0,99 (0,94; 1,04) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C _{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Rilpivirin ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Rilpivirin nicht erforderlich.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN		
Darunavir, geboostert durch Ritonavir ^f (800/100 mg einmal täglich)	Darunavir ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C _{min} (NA)	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)	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C _{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Raltegravir ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Raltegravir nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 6

Sovaldi® 400 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C_{\max} , C_{\min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/ Ethinylestradiol	Norgestromin $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,06 (0,93; 1,22) \leftrightarrow AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{\min} (NA) Norgestrel $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,18 (0,99; 1,41) \leftrightarrow AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{\min} (NA) Ethinylestradiol $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,14 (0,96; 1,36) \leftrightarrow AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{\min} (NA)	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%

wendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3 zusammengefasst (wobei das 90 %-Konfidenzintervall (KI) des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte (GLSM, *geometric least-squares mean*) innerhalb [\leftrightarrow], oberhalb [\uparrow] oder unterhalb [\downarrow] der vorbestimmten 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 untersuchten 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 am 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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin oder mit Peginterferon alfa und Ribavirin stimmten mit dem erwarteten Sicherheitsprofil der Therapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa überein, ohne dass es zu einer vermehrten Häufigkeit oder des Schweregrads der erwarteten Nebenwirkungen kam.

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

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft absetzten, betrug 1,4 % der Patienten, die Placebo erhielten, 0,5 % der Patienten, die 12 Wochen lang Sofosbuvir + Ribavirin erhielten, 0 % der Patienten, die 16 Wochen lang Sofosbuvir + Ribavirin erhielten, 11,1 % der Patienten, die 24 Wochen lang Peginterferon alfa + Ribavirin erhielten, und 2,4 % der Patienten, die 12 Wochen lang Sofosbuvir + Peginterferon alfa + Ribavirin erhielten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Sovaldi wurde hauptsächlich 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.

Bei der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin oder in Kombination

Tabelle 4: 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
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, grippe-ähnliche Symptome, Reizbarkeit, Schmerzen, Fieber
Häufig	Fieber, Asthenie	Brustschmerzen, Asthenie

^a SOF = Sofosbuvir;

^b RBV = Ribavirin;

^c PEG = Peginterferon alfa.

mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden die Nebenwirkungen wie in Tabelle 4 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 ($< 1/10.000$).

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Koinfektion mit HIV/HCV

Das Sicherheitsprofil von Sofosbuvir und Ribavirin bei 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 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 nach Lebertransplantation

Das Sicherheitsprofil von Sofosbuvir und Ribavirin bei 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sovaldi in Kombination mit Daklinza sowie gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und/oder Arzneimitteln, die die Herzfrequenz senken, beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Sovaldi® 400 mg Filmtabletten



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: Direkt wirkendes antivirales Mittel; ATC-Code: J05AX15

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 μ M. 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 betrugen 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 μ M. Die EC_{50} -Konzentrationen von Sofosbuvir gegen chimäre 1b-Replikons, die die NS5B-Polymerase der Genotypen 2b, 5a oder 6a kodierten, betrugen 0,014 bis 0,015 μ M. 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

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

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

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 nicht-nukleosidischen 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 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 μ g 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 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 therapie-naiven 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/m^2 (Bereich: 18 bis 56 kg/m^2); 78 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen höher als $6 \log_{10} \text{ I.E./ml}$; 17 % hatten eine Zirrhose; 89 % hatten den HCV-Genotyp 1 und 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6. Tabelle 5 zeigt die Ansprechraten für die Gruppe, die mit Sofosbuvir + Peginterferon alfa + Ribavirin behandelt wurde.

Tabelle 5:
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 $< \text{LLOQ}$ 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 6 zeigt die Ansprechraten ausgewählter Subgruppen.

Tabelle 6:
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)

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

Therapie-naive 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 therapie-naiven 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 ($< 6 \log_{10} \text{ I.E./ml}$ versus $\geq 6 \log_{10} \text{ I.E./ml}$) 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 be-

trug 28 kg/m^2 (Bereich: 17 bis 52 kg/m^2); 57 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen höher als $6 \log_{10} \text{ I.E./ml}$; 20 % hatten eine Zirrhose; 72 % hatten den HCV-Genotyp 3. Tabelle 7 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 8 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

Tabelle 7: 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 rekombinantem HCV-Genotyp 2/1 eingeschlossen.

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

^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 8: 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 rekombinantem HCV-Genotyp 2/1 eingeschlossen.

Sovaldi® 400 mg Filmtabletten



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 9 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 10 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 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 11 zeigt die Ansprechraten für die Gruppen, die 12 oder 16 Wochen lang mit Sofosbuvir + Ribavirin behandelt wurden.

Tabelle 12 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

Tabelle 9: 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.

Tabelle 10: 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)

^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 11: 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 12: 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)

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 ein Relapse. Tabelle 13 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 14 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

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

Sofosbuvir wurde in einer nicht verblindeten klinischen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit 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 therapienaive 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 suppressierte HIV-1-Infektion mit einer CD4 +-Zellzahl > 200 Zellen/mm³. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie wurden 95 % der Patienten mit einer antiretroviralen Therapie behandelt. Für 210 Patienten liegen vorläufige SVR12-Daten vor.

Tabelle 15 zeigt die Ansprechraten nach Genotyp und früherer HCV-Behandlung.

Tabelle 13: 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 Relapse rate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA Bestimmung während der Therapie.

^b „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine 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 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)

Tabelle 15: 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 Relapse rate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA Bestimmung während der Therapie.

^b „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine 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 PHOTON-1-Studie

	HCV-Genotyp 2		HCV-Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 Wochen NV (n = 26)	SOF+RBV 24 Wochen V (n = 15)	SOF+RBV 12 Wochen NV (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 16 zeigt die Subgruppenanalyse nach Genotyp für Zirrhose-Patienten.

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 Transplan-

Sovaldi® 400 mg Filmtabletten



tation 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 17 aufgeführt. Die Dauer der virologischen Suppression vor der Transplantation war bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation eine HCV-RNA-Konzentration < LLOQ aufwiesen, der beste prädiktive Faktor für ein pTVR.

Tabelle 17:
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).

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

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

Tabelle 18: 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.

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 600–800 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 18 bis Tabelle 21 auf den Seiten 13 bis 14) zeigen dosierungsrelevante Daten aus Phase 2- und Phase 3-Studien, um Ärzte bei der Bestimmung des optimalen Behandlungs-

regimes individueller Patienten zu unterstützen.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 popula-

Tabelle 19: 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)
Therapienaiv (ELECTRON ^b und PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 Wochen	Insgesamt ^c	96% (25/26)
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.

tionspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 (n = 986) betrug die AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ 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 verlangsamen Resorptionsrate von Sofosbuvir. Das Aus-

maß 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. Sofosbu-

vir 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.

Sovaldi® 400 mg Filmtabletten



Tabelle 20: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV-Infektion vom Genotyp 3

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungs-regime/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)
		Keine Zirrhose	83% (20/24)
		Zirrhose	83% (10/12)
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 21: Ergebnisse nach Behandlungsregime und -dauer: ein Vergleich mehrerer Studien zur HCV-Infektion vom Genotyp 4, 5 und 6

Patientengruppe (Studiennummer/-name)	Behandlungs-regime/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.

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 Ansprechraten bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, fiel in allen Behandlungsgruppen ähnlich aus wie bei den jüngeren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir nach einer 400-mg-Einzeldosis Sofosbuvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit leichter (eGFR ≥ 50 und < 80 ml/min/1,73 m²), mittelgradiger (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73 m²) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) war die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir bei leichter Nierenfunktionsstörung um 61 %, bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung um 107 % und bei schwerer Nierenfunktionsstörung um 171 % größer, während die AUC_{0-inf} von GS-331007 um 55 %, 88 % bzw. 451 % größer war. Bei Patienten mit ESRD war die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 28 % größer, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor der Hämodialyse angewendet wurde, und 60 % größer, wenn Sofosbuvir 1 Stunde nach der Hämodialyse angewendet wurde. Die AUC_{0-inf} von GS-331007 konnte bei Patienten mit ESRD nicht zuverlässig bestimmt werden. Die Daten deuten jedoch darauf hin, dass die GS-331007-Exposition bei Patienten mit ESRD im Vergleich zu normalen Patienten um mindestens das 10- bzw. 20-fache erhöht ist, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor oder nach der Hämodialyse angewendet wird.

Der zirkulierende Hauptmetabolit GS-331007 kann mittels Hämodialyse wirksam (Extraktionsverhältnis von 53 %) entfernt werden. Bei einer 4-stündigen Hämodialyse wurden ungefähr 18 % der verabreichten Dosis entfernt. Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit von Sovaldi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei ESRD wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

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

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,



Sovaldi® 400 mg Filmtabletten

mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir und GS-331007 wurde bei pädiatrischen Patienten 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.

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 gastrointestinales 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 (E460i)
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sovaldi 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.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit:

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt