

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epclusa 400 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme der Dosis sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette Epclusa einnehmen. Wenn es mehr als 3 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis Epclusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Schwere Bradykardie und Herzblock

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

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

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

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

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

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

Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir unterstützen. Da NS5A Resistenz assoziierte Varianten (RAV) in der Regel bei Patienten auftreten, bei denen andere Therapien mit NS5A-Inhibitoren versagt haben, kann aufgrund der *In-vitro*-Pharmakologie von Velpatasvir sowie den Ergebnissen der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn, die in die ASTRAL-Studien eingeschlossen waren, die Behandlung mit Epclusa + RBV für 24 Wochen für Patienten in Betracht

gezogen werden, bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

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

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

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.

Zirrhose der CPT-Klasse C

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

Patienten nach Lebertransplantation

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Potentielle Auswirkungen von Eplusa auf andere Arzneimittel

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

Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Eplusa

Sofosbuvir und Velpatasvir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP. Velpatasvir ist ebenfalls ein Substrat des Wirkstofftransporters OATP1B. *In vitro* wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von Velpatasvir durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 beobachtet.

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren oder starke CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sofosbuvir/Velpatasvir vermindert wird. Die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Eplusa ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Eplusa vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Eplusa wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp oder BCRP hemmen, kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen. Arzneimittel, die OATP, CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen, können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Velpatasvir führen. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Eplusa, die durch P-gp, BCRP, OATP oder CYP450 vermittelt werden, sind nicht zu erwarten; Eplusa kann gleichzeitig mit P-gp-, BCRP-, OATP- und CYP-Inhibitoren angewendet werden.

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

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

Wechselwirkungen zwischen Eplusa und anderen Arzneimitteln

Tabelle 3 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90 %-Konfidenzintervall [KI] des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte [GLSM, geometric least-squares mean] innerhalb [\leftrightarrow], oberhalb [\uparrow] oder unterhalb [\downarrow] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Bei den beschriebenen Wechselwirkungen handelt es sich entweder um solche, die in Studien mit Sofosbuvir/Velpatasvir oder mit Velpatasvir und Sofosbuvir als Einzelwirkstoffe beobachtet wurden, oder um vorhergesagte Wechselwirkungen, die unter Sofosbuvir/Velpatasvir auftreten könnten. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Eplusa und anderen Arzneimitteln

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Eplusa |
|---|--|------------------|-----|------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL | | | | | |
| | | | | | Die Löslichkeit von Velpatasvir vermindert sich mit steigendem pH-Wert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, die Konzentration von Velpatasvir verringern. |

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

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa |
|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg-Einzeldosis nach einer Mahlzeit) ^c Omeprazol 4 Stunden nach Epclusa angewendet ^d (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes) | Sofosbuvir | ↓ 0,79 (0,68; 0,92) | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↓ 0,67 (0,58; 0,78) | ↓ 0,74 (0,63; 0,86) | | |
| ANTIARRHYTHMIKA | | | | | |
| Amiodaron | Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Wirkung auf die Amiodaron-, Velpatasvir- und Sofosbuvir-Konzentration ist nicht bekannt. | | | | Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Epclusa wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). |
| Digoxin | Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Epclusa und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa ist Vorsicht geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen. |
| Digoxin (0,25-mg- Einzeldosis) ^f / Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) (Hemmung des P-gp) | Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir <i>Beobachtet:</i> Digoxin | | | | |
| | | ↑ 1,9 (1,7; 2,1) | ↑ 1,3 (1,1; 1,6) | | |
| ANTIKOAGULANZIEN | | | | | |
| Dabigatranetexilat (Hemmung des P-gp) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir | | | | Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Epclusa wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Ein Blutgerinnungstest hilft bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer gesteigerten Dabigatran-Exposition. |
| 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 Epclusa begründet. |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ANTIKONVULSIVA | | | | | |
| Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir | | | | Die Anwendung von Epclusa zusammen mit den starken P-gp- und CYP-Induktoren Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Oxcarbazepin (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir | | | | Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und Velpatasvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Epclusa führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| ANTIMYKOTIKA | | | | | |
| Ketoconazol | Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir | | | | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Ketoconazol erforderlich. |
| Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) ^d (Hemmung von P-gp und CYP) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e | Auswirkungen auf die Ketoconazol-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ketoconazol <i>Beobachtet:</i> Velpatasvir | | | | |
| | | ↑ 1,3 (1,0; 1,6) | ↑ 1,7 (1,4; 2,2) | | |
| ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE | | | | | |
| Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400-mg- Einzeldosis) ^d (Induktion von P-gp und CYP) | Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Rifampicin <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir | | | | Die Anwendung von Epclusa zusammen mit Rifampicin, einem starken P-gp- und CYP-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| | | ↓ 0,23 (0,19; 0,29) | ↓ 0,28 (0,24; 0,32) | | |
| Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) (Induktion von P-gp und CYP) | Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Rifampicin <i>Beobachtet:</i> Velpatasvir | | | | |
| | | ↓ 0,29 (0,23; 0,37) | ↓ 0,18 (0,15; 0,22) | | |

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

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa |
|--|--|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN | | | | | |
| Atazanavir , geboostert durch Ritonavir (300/ 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d} | Atazanavir | ↔ | ↔ | ↑ 1,4 (1,2; 1,6) | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa (durch Ritonavir geboostertem) Atazanavir oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich. |
| | Ritonavir | ↔ | | ↑ 1,3 (1,5; 1,4) | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↑ 1,6 (1,4; 1,7) | ↑ 2,4 (2,2; 2,6) | ↑ 4,0 (3,6; 4,5) | |
| Darunavir , geboostert durch Ritonavir (800/ 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d} | Darunavir | ↔ | ↔ | ↔ | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa (durch Ritonavir geboostertes) Darunavir oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich. |
| | Ritonavir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Sofosbuvir | ↓ 0,62 (0,54; 0,71) | ↓ 0,72 (0,66; 0,80) | | |
| | Velpatasvir | ↓ 0,76 (0,65; 0,89) | ↔ | ↔ | |
| Lopinavir , geboostert durch Ritonavir (4x200/ 50 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d} | Lopinavir | ↔ | ↔ | ↔ | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa (durch Ritonavir geboostertes) Lopinavir oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich. |
| | Ritonavir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Sofosbuvir | ↓ 0,59 (0,49; 0,71) | ↓ 0,7 (0,6; 0,8) | | |
| | Velpatasvir | ↓ 0,70 (0,59; 0,83) | ↔ | ↑ 1,6 (1,4; 1,9) | |
| ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN | | | | | |
| Raltegravir (400 mg zweimal täglich) ^g + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d} | Raltegravir | ↔ | ↔ | ↓ 0,79 (0,42; 1,5) | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, Raltegravir oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich. |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Eplusa |
|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamidfumarat (150/150/200 mg/10 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d} | Elvitegravir | ↔ | ↔ | ↔ | Es ist keine Dosisanpassung von Eplusa oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamidfumarat erforderlich. |
| | Cobicistat | ↔ | ↔ | ↑ 2,0 (1,7; 2,5) | |
| | Tenofoviralfenamid | ↔ | ↔ | | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↑ 1,4 (1,2; 1,5) | | |
| | Velpatasvir | ↑ 1,3 (1,2; 1,5) | ↑ 1,5 (1,4; 1,7) | ↑ 1,6 (1,4; 1,8) | |
| Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (150/150/200/300 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d} | Elvitegravir | ↔ | ↔ | ↔ | Es ist keine Dosisanpassung von Eplusa oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich. |
| | Cobicistat | ↔ | ↑ 1,2 (1,2; 1,3) | ↑ 1,7 (1,5; 1,9) | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↑ 1,4 (1,2; 1,5) | |
| Dolutegravir (50 mg einmal täglich)/Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) | Dolutegravir | ↔ | ↔ | ↔ | Es ist keine Dosisanpassung von Eplusa oder Dolutegravir erforderlich. |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL | | | | | |
| Johanniskraut (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir | | | | Die Anwendung von Eplusa zusammen mit Johanniskraut, einem starken P-gp- und CYP-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN | | | | | |
| Rosuvastatin | Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir | | | | Eine gleichzeitige Anwendung von Eplusa und Rosuvastatin führt zu einer Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse einhergeht. Rosuvastatin kann in einer Dosis von maximal 10 mg zusammen mit Eplusa angewendet werden. |
| Rosuvastatin (10-mg-Einzeldosis)/Velpatasvir (100 mg einmal täglich) ^d (Hemmung des OATP1B und BCRP) | <i>Beobachtet:</i> Rosuvastatin | ↑ 2,6 (2,3; 2,9) | ↑ 2,7 (2,5; 2,9) | | |
| Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir | | | | | |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa |
|---|--|---------------------------|-----------------------------|------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Pravastatin | Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir | | | | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Pravastatin erforderlich. |
| Pravastatin (40-mg- Einzeldosis)/ Velpatasvir (100 mg einmal täglich) ^d | <i>Beobachtet:</i> Pravastatin | ↑ 1,3 (1,1; 1,5) | ↑ 1,4 (1,2; 1,5) | | |
| (Hemmung des OATP1B) | Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir | | | | |
| Andere Statine | <i>Erwartung:</i> ↑ Statine | | | | Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa sollte eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen des Statins erfolgen, sowie die Gabe einer reduzierten Statin-Dosis in Betracht gezogen werden. |
| NARKOTISCHE ANALGETIKA | | | | | |
| Methadon (Methadon- Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^d | R-Methadon | ↔ | ↔ | ↔ | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Methadon erforderlich. |
| | S-Methadon | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↑ 1,3 (1,0; 1,7) | | |
| Methadon | Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir | | | | |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | | | | |
| Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir (400-mg- Einzeldosis) ^f | Ciclosporin | ↔ | ↔ | | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Ciclosporin erforderlich. |
| | Sofosbuvir | ↑ 2,5 (1,9; 3,5) | ↑ 4,5 (3,3; 6,3) | | |
| Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) ^f / Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) ^d | Ciclosporin | ↔ | ↓ 0,88 (0,78; 1,0) | | |
| | Velpatasvir | ↑ 1,6 (1,2; 2,0) | ↑ 2,0 (1,5; 2,7) | | |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa |
|--|---|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis) ^f / Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^d | Tacrolimus | ↓ 0,73 (0,59; 0,90) | ↑ 1,1 (0,84; 1,4) | | Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Tacrolimus erforderlich. |
| | Sofosbuvir | ↓ 0,97 (0,65; 1,4) | ↑ 1,1 (0,81; 1,6) | | |
| Tacrolimus | Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir | | | | |
| ORALE KONTRAZEPTIVA | | | | | |
| Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^d | Norelgestromin | ↔ | ↔ | ↔ | Es ist keine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva erforderlich. |
| | Norgestrel | ↔ | ↑ 1,2 (0,98; 1,5) | ↑ 1,2 (1,0; 1,5) | |
| | Ethinylestradiol | ↔ | ↔ | ↔ | |
| Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/Velpatasvir (100 mg einmal täglich) ^d | Norelgestromin | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Norgestrel | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Ethinylestradiol | ↑ 1,4 (1,2; 1,7) | ↔ | ↓ 0,83 (0,65; 1,1) | |

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

b. Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.

c. Angewendet als Epclusa.

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

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

f. Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich 80-125 %.

g. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 50-200 %.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Sofosbuvir

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

Es war jedoch nicht möglich, die bei der Ratte erreichten Bereiche der Sofosbuvir-Exposition im Verhältnis zur menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis genau abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.3).

Velpatasvir

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

Aus Vorsichtsgründen wird Epclusa während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

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

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

Patienten mit dekomensierter Zirrrose

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

Von den 87 Patienten, die mit Epclusa + RBV für 12 Wochen behandelt wurden, sank die Hämoglobinkonzentration auf weniger als 10 g/dl bzw. auf weniger als 8,5 g/dl bei 23 % bzw. 7 % der Patienten. Ribavirin wurde bei 15 % der mit Epclusa + RBV für 12 Wochen behandelten Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse abgesetzt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Die höchsten dokumentierten Dosen von Sofosbuvir und Velpatasvir waren eine Einzeldosis von 1.200 mg bzw. eine Einzeldosis von 500 mg. In diesen Studien mit gesunden Probanden wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet, und die Nebenwirkungen waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Placebogruppen beobachtet wurden. Die Wirkungen höherer Dosen/Expositionen sind nicht bekannt.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: J05AX69

Wirkmechanismus

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

Velpatasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist. *In-vitro*-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Velpatasvir darstellt.

Antivirale Aktivität

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

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

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

NA = nicht verfügbar.

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

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

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

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

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

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

NA = nicht verfügbar

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

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

Resistenz

In Zellkultur

In Zellkulturen wurden HCV-Replikons mehrerer Genotypen, einschließlich 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a und 6a, mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir war bei allen untersuchten Replikon-Genotypen mit der primären NS5B-Substitution S282T verbunden. Die gezielte Mutagenese der S282T-Substitution in Replikons der Genotypen 1 bis 6 führte zu einer 2- bis 18-fach geringeren Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir und einer Verminderung der viralen Replikationskapazität um 89 % bis 99 % im Vergleich zum entsprechenden Wildtyp. In biochemischen Tests war die Fähigkeit des aktiven Triphosphats von Sofosbuvir (GS-461203) zur Hemmung der rekombinanten NS5B-Polymerase der Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a, die die S282T-Substitution exprimierten, im Vergleich zu seiner Fähigkeit, die rekombinante NS5B-Polymerase des Wildtyps zu hemmen, verringert. Darauf deutet eine 8,5- bis 24-fache Erhöhung der 50 %igen Hemmkonzentration (IC₅₀) hin.

Die *In-vitro*-Selektion von HCV-Replikons mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Velpatasvir erfolgte in Zellkulturen mehrerer Genotypen, einschließlich 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a und 6a. Die Varianten wurden an den mit der NS5A-Resistenz in Verbindung gebrachten Positionen 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 und 93 ausgewählt. Die mit einer Resistenz assoziierten Variante (RAV), die in 2 oder mehr Genotypen selektiert wurde, waren F28S, L31I/V und Y93H. Die gezielte Mutagenese von bekannten NS5A-RAV zeigte, dass Substitutionen, die zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit führten, M28G, A92K und Y93H/N/R/W in Genotyp 1a, A92K in Genotyp 1b, C92T und Y93H/N in Genotyp 2b, Y93H in Genotyp 3 und L31V sowie P32A/L/Q/R in Genotyp 6 sind. Keine individuellen, in den Genotypen 2a, 4a oder 5a getesteten Substitutionen führten zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit. Kombinationen dieser Varianten zeigten häufig stärkere Senkungen der Empfindlichkeit gegenüber Velpatasvir als einzelne RAV alleine.

In klinischen Studien

Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

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

Von den 2 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und virologischem Versagen lag beim virologischen Versagen bei einem Patienten ein Virus mit einer neu aufgetretenen NS5A RAV Y93N vor, und bei dem anderen Patienten lag ein Virus mit neu aufgetretenen NS5A RAV L31I/V und Y93H vor. Beide Patienten hatten zu Studienbeginn Virus mit NS5A RAV. Beim Versagen wurden bei den 2 Patienten keine NS5B-Nukleosidinhibitoren(NI)-RAV beobachtet.

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

Studien mit Patienten mit dekomensierter Zirrhose

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

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

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

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

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

Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

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

Die RAVs zu Studienbeginn hatten keine relevante Auswirkung auf die SVR12-Raten bei Patienten, die mit HCV-Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 infiziert waren, wie in Tabelle 6 zusammengefasst. Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 mit NS5A RAV Y93H hatten zu Studienbeginn eine niedrigere SVR12-Rate als Patienten ohne Y93H nach Behandlung mit Eplusa für 12 Wochen, wie in Tabelle 7 zusammengefasst. In der Studie ASTRAL-3 wurde Y93H RAV zu Studienbeginn bei 9 % der mit Eplusa behandelten Patienten festgestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kreuzresistenz

In-vitro-Daten legen nahe, dass die Mehrzahl der NS5A RAVs, die mit einer Resistenz gegen Ledipasvir und Daclatasvir einhergehen, gegenüber Velpatasvir empfindlich blieben. Velpatasvir war uneingeschränkt aktiv gegen die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B, während alle mit Velpatasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen in NS5A uneingeschränkt empfindlich gegenüber Sofosbuvir waren. Sowohl Sofosbuvir als auch Velpatasvir zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren und NS3-Proteaseinhibitoren, assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität. Die Wirksamkeit von Epclusa wurde nicht bei Patienten untersucht, bei denen zuvor eine andere Therapie mit einem NS5A-Inhibitor versagt hatte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

| Studie | Patientengruppe | Studienarme (Anzahl der behandelten Patienten) |
|----------|--|--|
| ASTRAL-1 | Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose | Epclusa 12 Wochen (624) Placebo 12 Wochen (116) |
| ASTRAL-2 | Genotyp 2 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose | Epclusa 12 Wochen (134) SOF+RBV 12 Wochen (132) |
| ASTRAL-3 | Genotyp 3 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose | Epclusa 12 Wochen (277) SOF+RBV 24 Wochen (275) |
| ASTRAL-4 | Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 TN und TE, mit dekompensierter Zirrhose der CPT-Klasse B | Epclusa 12 Wochen (90) Epclusa + RBV 12 Wochen (87) Epclusa 24 Wochen (90) |
| ASTRAL-5 | Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, mit HCV/HIV-1-Koinfektion | Epclusa 12 Wochen (106) |

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

Die Ribavirin-Dosis war gewichtsabhängig (1.000 mg pro Tag in zwei Dosen aufgeteilt für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg) in zwei getrennten Dosen aufgeteilt, wenn sie in Kombination mit Sofosbuvir in den Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 bzw. in Kombination mit Epclusa in der Studie ASTRAL-4 angewendet wurde. Anpassungen der Ribavirin-Dosis erfolgten entsprechend der Fachinformation für Ribavirin. Die HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-Test (Version 2.0) in Verbindung mit einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 IU/ml gemessen. Das anhaltende virologische Ansprechen (SVR12) war in allen Studien der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende.

*Klinische Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose
Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-1 (Studie 1138)*

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

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

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

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

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

GT = Genotyp

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

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

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

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

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

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

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

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

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

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

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

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

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

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

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

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

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

a. Die Grundlage für die Berechnung der 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.

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

Tabelle 13 zeigt die SVR12 ausgewählter Subgruppen.

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

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

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

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

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

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

der Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3, 4 oder 6 betrug 78 %, 4 %, 15 %, 3 % bzw. < 1 % (1 Patient). Keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden in die Studie aufgenommen. 76 % der Patienten hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 56 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 55 % waren vorbehandelt; 90 % bzw. 95 % der Patienten hatten eine Zirrhose der CPT-Klasse B bzw. einen MELD-Score (Model for End Stage Liver Disease) von ≤ 15 zu Studienbeginn.

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

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

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

a. n = 4 für Genotyp 2 und n = 4 für Genotyp 4

b. n = 4 für Genotyp 2 und n = 2 für Genotyp 4

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

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

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

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

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

a. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit virologischem Versagen während der Behandlung.

b. Bei einem Patienten kam es zu virologischem Versagen während der Behandlung. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten entsprachen einer Nichtbefolgung der Therapie.

c. Bei einem Patienten kam es zu virologischem Versagen während der Behandlung.

d. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

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

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

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

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

Klinische Studien bei Patienten mit HCV/HIV-1-Koinfektion – ASTRAL-5 (Studie 1202)

In ASTRAL-5 wurde die 12-wöchige Behandlung mit Eplclusa bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3 oder 4 evaluiert, die mit HIV-1 koinfiziert waren (die HCV-Genotypen 5 und 6 waren erlaubt, es wurden aber keine Patienten mit diesen Genotypen in die Studie eingeschlossen). Die Patienten waren unter einer stabilen HIV-1-antiretroviralen Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder Abacavir/Lamivudin, verabreicht mit einem Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitor (Atazanavir, Darunavir oder Lopinavir), Rilpivirin, Raltegravir oder Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat/Elvitegravir/Cobicistat.

Das mediane Alter der 106 behandelten Patienten lag bei 57 Jahre (Bereich: 25 bis 72), 86 % der Patienten waren männlich, 51 % waren Weiße, 45 % waren Farbige, 22 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 19 Patienten (18 %) hatten eine kompensierte Zirrhose und 29 % waren vorbehandelt. Die mittlere CD4+-Zellzahl insgesamt lag bei 598 Zellen/ μl (Bereich: 183–1.513 Zellen/ μl).

Tabelle 17 stellt die SVR12 für die Studie ASTRAL-5 nach HCV-Genotypen dar.

Tabelle 17: SVR12 in der Studie ASTRAL-5 nach HCV-Genotyp

| | Epclusa 12 Wochen (n = 106) | | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | Insgesamt (alle GT) (n = 106) | GT-1 | | | GT-2 (n = 11) | GT-3 (n = 12) | GT-4 (n = 5) |
| | | GT-1a (n = 66) | GT-1b (n = 12) | Insgesamt (n = 78) | | | |
| SVR12 | 95 % (101/106) | 95 % (63/66) | 92 % (11/12) | 95 % (74/78) | 100 % (11/11) | 92 % (11/12) | 100 % (5/5) |
| Ergebnis für Patienten ohne SVR | | | | | | | |
| Virologisches Versagen während der Behandlung | 0/106 | 0/66 | 0/12 | 0/78 | 0/11 | 0/12 | 0/5 |
| Relapse ^a | 2 % (2/103) | 3 % (2/65) | 0/11 | 3 % (2/76) | 0/11 | 0/11 | 0/5 |
| Sonstiges ^b | 3 % (3/106) | 2 % (1/66) | 8 % (1/12) | 3 % (2/78) | 0/11 | 8 % (1/12) | 0/5 |

GT = Genotyp

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

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

SVR12 wurde bei 19/19 Patienten mit Zirrhose erreicht. Kein Patient hatte während der Studie einen Anstieg der HIV-1-Plasmavirämie, die CD4+-Zellzahlen waren während der Behandlung stabil.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Gemäß der populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit HCV-Infektion betragen die Mittelwerte der AUC₀₋₂₄ im Steady-State von Sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) und Velpatasvir (n = 1.425) 1.260, 13.970 bzw. 2.970 ng•h/ml. Die C_{max} im Steady-State von Sofosbuvir, GS-331007 und Velpatasvir betrug 566, 868 bzw. 259 ng/ml. Die AUC₀₋₂₄ und C_{max} von Sofosbuvir und GS-331007 waren für gesunde erwachsene Probanden und Patienten mit HCV-Infektion vergleichbar. Im Vergleich mit gesunden Probanden (n = 331) lagen die AUC₀₋₂₄ und C_{max} von Velpatasvir bei Patienten mit HCV-Infektion um 37 % bzw. 41 % niedriger.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand führte die Anwendung einer Einzeldosis Epclusa mit einer mäßig fettreichen (~600 kcal, 30 % Fett) oder stark fettreichen (~800 kcal, 50 % Fett) Mahlzeit

zu einem Anstieg der AUC_{0-inf} von Velpatasvir um 34 % bzw. 21 % und einem Anstieg der C_{max} von Velpatasvir um 31 % bzw. 5 %. Die mäßig oder stark fettreiche Mahlzeit erhöhte die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir um 60 % bzw. 78 %, wirkte sich jedoch nicht wesentlich auf die C_{max} von Sofosbuvir aus. Die mäßig oder stark fettreiche Mahlzeit veränderte die AUC_{0-inf} von GS-331007 nicht, führte jedoch zu einer Senkung der C_{max} um 25 % bzw. 37 %. Die Ansprechraten in den Phase-3-Studien waren bei HCV-infizierten Patienten, die Epclusa mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen hatten, ähnlich. Epclusa kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

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

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

Biotransformation

Sofosbuvir wird in der Leber umfassend in das pharmakologisch wirksame Nucleosid-Analogon-Triphosphat GS-461203 umgewandelt. Der metabolische Aktivierungsweg umfasst die sequenzielle Hydrolyse der Carboxylestergruppe, katalysiert durch das humane Cathepsin A (CatA) oder die Carboxylesterase 1 (CES1), sowie die Abspaltung von Phosphoramidat durch das Histidin-Triade-Nucleotid-bindende Protein 1 (HINT1), gefolgt von der Phosphorylierung über den Pyrimidinnucleotid-Biosyntheseweg. Die Dephosphorylierung führt zur Bildung des Nucleosid-Metaboliten GS-331007, der nicht effizient rephosphoryliert werden kann und *in vitro* keine Aktivität gegen HCV zeigt. Sofosbuvir und GS-331007 sind weder Substrate noch Inhibitoren von UGT1A1- oder CYP3A4-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP2D6-Enzymen. Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 400 mg [^{14}C]-Sofosbuvir machte GS-331007 ungefähr > 90 % der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition aus.

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

Elimination

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 400 mg [^{14}C]-Sofosbuvir wurden im Mittel insgesamt mehr als 92 % der [^{14}C]-Radioaktivität wiedergefunden, wobei ungefähr 80 % im Urin, 14 % im Stuhl und 2,5 % in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden wurden. Der Großteil der im Urin wiedergefundenen Sofosbuvir-Dosis bestand aus GS-331007 (78 %), während 3,5 % als Sofosbuvir wiedergefunden wurden. Diese Daten weisen darauf hin, dass die renale Clearance den Haupteliminationsweg für GS-331007 darstellt. Nach Anwendung von Epclusa betrug die mediane terminale Halbwertszeit von Sofosbuvir 0,5 Stunden, während dieser Wert für GS-331007 25 Stunden betrug.

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

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC von Velpatasvir verhält sich im Dosisbereich von 25 bis 150 mg annähernd proportional zur Dosis. Die AUC von Sofosbuvir und GS-331007 sind im Dosisbereich von 200 mg bis 1.200 mg annähernd proportional zur Dosis.

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

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

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

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit leichter ($eGFR \geq 50$ und < 80 ml/min/1,73 m²), mittelgradiger ($eGFR \geq 30$ und < 50 ml/min/1,73 m²) oder schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD nach einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²) war die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir bei leichter Nierenfunktionsstörung um 61 %, bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung um 107 % und bei schwerer Nierenfunktionsstörung um 171 % höher, während die AUC_{0-inf} von GS-331007 um 55 %, 88 % bzw. 451 % höher war. Bei Patienten mit ESRD war die AUC_{0-inf} von Sofosbuvir um 28 % höher, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor der Hämodialyse angewendet wurde, bzw. 60 % höher, wenn Sofosbuvir 1 Stunde nach der Hämodialyse angewendet wurde. Die AUC_{0-inf} von GS-331007 war bei Patienten mit ESRD um mindestens das 10- bzw. 20-fache erhöht, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor oder nach der Hämodialyse angewendet wurde. GS-331007 wird durch Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ungefähr 53 % wirksam entfernt. Nach der Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir führte eine 4-stündige Hämodialyse zur Entfernung von 18 % der angewendeten Sofosbuvir-Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Körpergewicht

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sofosbuvir

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

In einer Reihe von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests, einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *In-vivo*-Maus-Mikronukleus-Tests zeigte Sofosbuvir keine Genotoxizität. In Studien zur Entwicklungstoxizität von Sofosbuvir an Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Sofosbuvir hatte in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung keine unerwünschten Wirkungen auf Verhalten, Reproduktion oder Entwicklung von jungen Ratten.

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

Velpatasvir

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

In der 6-monatigen Studie an transgenen *rasH2*-Mäusen mit Expositionen, die mindestens dem 50-Fachen der Humanexposition entsprachen, zeigte Velpatasvir keine Kanzerogenität. Eine Studie zur Karzinogenität bei Ratten läuft derzeit.

Velpatasvir hatte keine schädlichen Wirkungen auf Paarung und Fertilität. In Studien zur Entwicklungstoxizität von Velpatasvir an Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden bei Expositionen nach der AUC, die etwa dem 31- bzw. 6-Fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Jedoch zeigte sich bei Kaninchen ein

Hinweis auf eine mögliche teratogene Wirkung, wobei eine Zunahme der viszeralen Missbildungen bei exponierten Tieren beobachtet wurde, deren AUC-Exposition bis zum 0,7-Fachen der Humanexposition der empfohlenen klinischen Dosis entsprach. Es ist nicht bekannt, ob dieses Ergebnis für Menschen relevant ist. Velpatasvir hatte in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Expositionen nach der AUC, die etwa dem 5-Fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine unerwünschten Wirkungen auf Verhalten, Reproduktion oder Entwicklung der jungen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1116/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06 Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epclusa 400 mg/100 mg Filmtabletten
Sofosbuvir/Velpatasvir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1116/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Epclusa [Nur Umkarton]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Epclusa 400 mg/100 mg Filmtabletten Sofosbuvir/Velpatasvir

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Epclusa und wofür wird es angewendet?

Bei Epclusa handelt es sich um ein Arzneimittel, das die Wirkstoffe Sofosbuvir und Velpatasvir in einer einzigen Tablette enthält. Es wird zur Behandlung einer chronischen (langfristigen) viralen Infektion der Leber, die als Hepatitis-C-Infektion bezeichnet wird, bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet.

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

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

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

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

Epclusa darf nicht eingenommen werden,

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

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

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie:

- **weitere Leberprobleme** außer der Hepatitis C, z. B.
 - **wenn** bei Ihnen eine aktuelle oder vorherige Infektion mit dem **Hepatitis-B-Virus vorliegt**, da Ihr Arzt Sie in diesem Fall vielleicht genauer überwachen möchte;
 - **wenn Sie eine Lebertransplantation erhalten haben;**
- **Nierenprobleme haben**, da Epclusa bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenproblemen nicht vollständig untersucht wurde;
- **Arzneimittel gegen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) einnehmen**, da Ihr Arzt Sie dann möglicherweise genauer überwachen möchte.

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

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

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

- Kurzatmigkeit
- Schwindel
- Herzklopfen
- Bewusstlos werden

Blutuntersuchungen

Ihr Arzt wird vor, während und nach der Behandlung mit Epclusa Blutuntersuchungen durchführen. Dies erfolgt, damit:

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

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von Epclusa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

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

Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Einige Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit Eplusa eingenommen werden:

- **Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel ein, die Sofosbuvir, einen der Wirkstoffe von Eplusa, enthalten.**

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

- **Amiodaron**, welches zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet wird;
- **Rifapentin** (Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen einschließlich Tuberkulose);
- **Oxcarbazepin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen);
- **Tenofoviridisoproxilfumarat** oder andere Arzneimittel, die Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten, zur Behandlung einer HIV-Infektion;
- **Efavirenz** zur Behandlung einer HIV-Infektion;
- **Digoxin** zur Behandlung von Herzerkrankungen;
- **Dabigatran** zur Blutverdünnung;
- **Modafinil** zur Behandlung von Schlafstörungen;
- **Rosuvastatin** oder **andere Statine** zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten.

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

- **Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von **Magengeschwüren, Sodbrennen oder der Refluxkrankheit** einnehmen, da sie eine Verminderung der Menge von Velpatasvir in Ihrem Blut bewirken können. Zu diesem Arzneimittel gehören:
 - Antazida (z. B. Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Kalziumkarbonat). Diese sollten mindestens 4 Stunden vor oder 4 Stunden nach Eplusa eingenommen werden;
 - Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol). Eplusa ist mit einer Mahlzeit 4 Stunden vor der Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors einzunehmen.
 - H₂-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Famotidin, Cimetidin, Nizatidin oder Ranitidin). Falls Sie hohe Dosen dieser Arzneimittel benötigen, kann Ihr Arzt Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreiben oder Ihre Arzneimitteldosis entsprechend verändern.

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

Schwangerschaft und Verhütung

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

Eplusa wird manchmal zusammen mit Ribavirin angewendet. Ribavirin kann Ihr ungeborenes Kind schädigen. Es ist daher sehr wichtig, dass Sie (oder Ihre Partnerin) während dieser Behandlung oder in einer Zeitspanne nach Behandlungsende nicht schwanger werden. Sie müssen den Abschnitt „Schwangerschaft“ der Packungsbeilage von Ribavirin sehr sorgfältig durchlesen. Fragen Sie Ihren Arzt nach einer für Sie und Ihre Partnerin geeigneten zuverlässigen Verhütungsmethode.

Stillzeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epclusa sollte Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigen.

3. Wie ist Epclusa einzunehmen?

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

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt **eine Tablette einmal täglich für 12 Wochen**.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit oder ohne Essen. Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden, da sie einen sehr bitteren Geschmack hat.

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

Wenn Sie einen Protonenpumpenhemmer einnehmen, nehmen Sie Epclusa mit einer Mahlzeit 4 Stunden vor der Anwendung des Protonenpumpeninhibitors ein.

Wenn Sie sich nach der Einnahme von Epclusa schlecht fühlen (übergeben), kann das die Wirkstoffmenge von Epclusa in Ihrem Blut beeinflussen. Dies kann die Wirkung von Epclusa abschwächen.

- Wenn Sie sich **weniger als 3 Stunden nach** der Einnahme von Epclusa übergeben, nehmen Sie eine weitere Tablette ein.
- Wenn Sie sich **mehr als 3 Stunden nach** der Einnahme von Epclusa übergeben, brauchen Sie bis zur nächsten planmäßigen Einnahme keine weitere Tablette einzunehmen.

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Epclusa vergessen haben

Es ist wichtig, keine Dosis dieses Arzneimittels auszulassen.

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

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

Brechen Sie die Einnahme von Epclusa nicht ab.

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

Bei weiteren Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

→ Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Epclusa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Epclusa enthält

- **Die Wirkstoffe sind** Sofosbuvir und Velpatasvir. Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir.

- **Die sonstigen Bestandteile sind:**

Tablettenkern:

Copovidon, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid

Wie Epclusa aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind rosafarbene, rautenförmige Tabletten mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „7916“ auf der anderen Seite. Die Tablette ist 20 mm lang und 10 mm breit.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

- Umkartons mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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