

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.08.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM)	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zbAM	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	Core-Protein
CHC	Chronische Hepatitis C
COBI	Cobicistat
CPT	Child-Pugh-Turcotte
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
E1/E2	Hüllglykoprotein
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
I.E.	Internationale Einheit
IL28B	Interleukin-28B
LDV	Ledipasvir
NI/NPI	Nukleos(t)id-Inhibitor (Nucleos(t)ide-Polymerase-Inhibitor)
NNI/NNPI	Non-Nukleos(t)id-Inhibitor (Non-Nucleoside-Polymerase-Inhibitor)
NS	Nichtstruktur-Protein
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PZN	Pharmazentralnummer
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM)

Wirkstoff:	Ledipasvir/Sofosbuvir
Handelsname:	Harvoni [®] 90 mg/400 mg Filmtabletten
ATC-Code:	J05AX65
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zbAM

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10948728	EU/1/14/958/001	Ledipasvir: 90 mg Sofosbuvir: 400 mg	1 Flasche mit 28 Filmtabletten
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das Arzneimittel Harvoni[®] enthält die Wirkstoffe Ledipasvir (LDV) und Sofosbuvir (SOF), die das Hepatitis C-Virus (HCV) an zwei verschiedenen Stellen direkt angreifen (Direkt antiviral wirkende Substanzen [DAA]); LDV und SOF sind in einer Filmtablette koformuliert. Während SOF auch als Einzelsubstanz unter dem Handelsnamen Sovaldi[®] seit der europäischen Zulassung im Januar 2014 zur Verfügung steht, ist LDV nur fixkombiniert mit SOF erhältlich. LDV/SOF wird seit der Zulassung durch die Europäische Kommission im November 2014 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen eingesetzt [1].

Das HCV ist ein Einzelstrang-Ribonukleinsäure (RNA)-Virus und Verursacher der Hepatitis C (HC); derzeit sind sieben HCV-Genotypen (GT) des HCV bekannt [2].

Nach der Infektion wird das Virus durch Endozytose in die Leberzellen (Hepatozyten) aufgenommen. Das HCV-Genom besteht aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität, die direkt zur Translation der viralen Proteine an Membranen des endoplasmatischen Retikulums genutzt wird. Dabei erfolgt als erstes die Synthese eines aus mehreren Funktionseinheiten bestehenden Polyproteins, das konsekutiv in unterschiedliche virale Proteine gespalten wird: Dies sind zum einen Strukturproteine, die Teile des Viruspartikels darstellen, und sogenannte Nichtstruktur-Proteine (NS), konkret p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A und NS5B. Für die intrazelluläre RNA-Replikation verantwortlich und somit Zielstrukturen für direkt antivirale therapeutische Ansätze stellen NS3, NS4A, NS5A und NS5B dar [3] (siehe Abbildung 1).

Die Zielstruktur von SOF ist die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B, deren Schlüsselfunktion die Replikation der viralen RNA ist: Zum einen synthetisiert die NS5B-Polymerase einen Negativstrang der viralen (+)RNA, der wiederum als Vorlage für die folgende Synthese weiterer Plusstränge und damit von viralem Erbgut dient; zum anderen beeinflussen NS5B und NS5A als Kofaktoren der zelleigenen Cyclophiline den viralen Replikationsprozess [4].

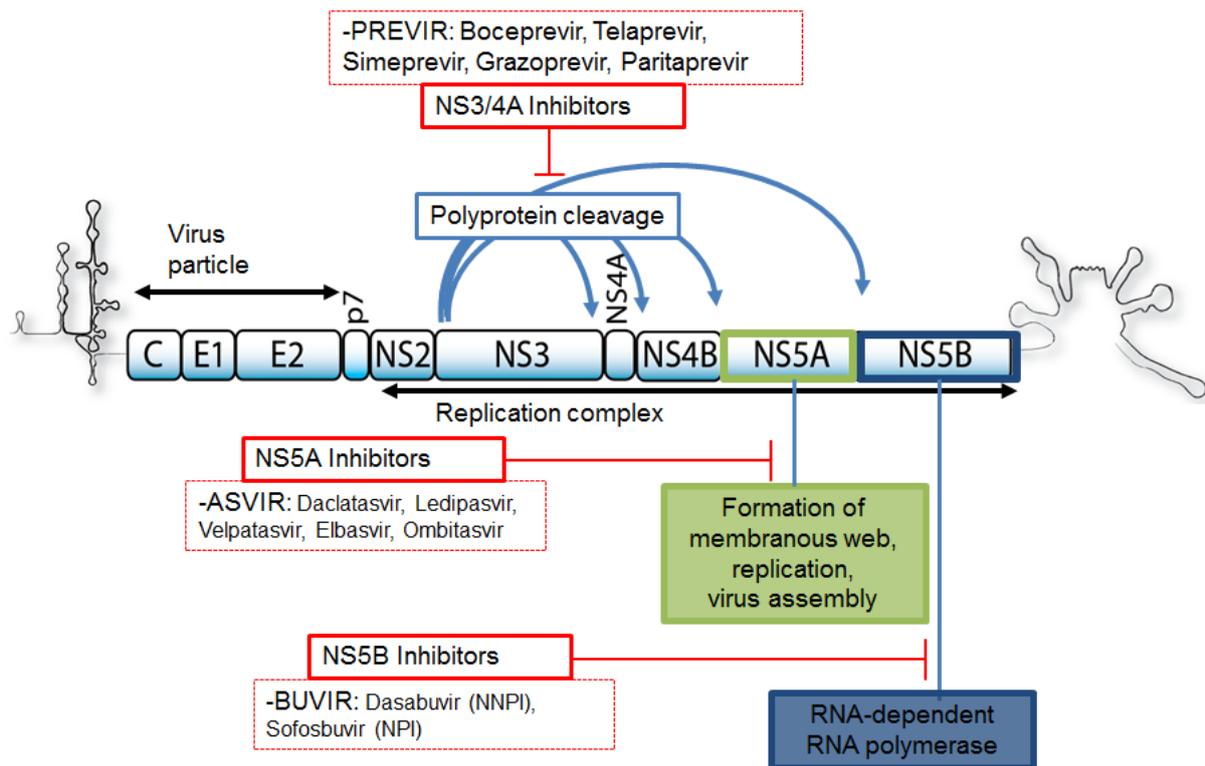


Abbildung 1: Proteine, die vom HCV-Genom kodiert werden, deren Funktion und Angriffspunkte der DAA

Quelle: Modifiziert nach [3]. Das HCV-Genom kodiert für ein Polyprotein, welches in zehn Bestandteile, drei strukturelle (Core, E1 und E2) und sieben nicht-strukturelle (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) gespalten wird. DAA greifen Enzymfunktionen von nicht-strukturellen Proteinen an.

C: Core-Protein; E1/E2: Hüllglykoprotein; NS: Nichtstruktur-Protein; NPI: Nukleos(t)id-Inhibitor; NNPI: Non-Nukleos(t)id-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure.

Bei der Substanzklasse der NS5B-Polymerase-Inhibitoren wird je nach Lokalisation der Zielstruktur in der Polymerase zwischen den sogenannten Nukleos(t)id-Inhibitoren (NI) (Zielstruktur: aktives Zentrum) und den Non-Nukleos(t)id-Inhibitoren (NNI) (Zielstruktur: allosterische Regionen) unterschieden [5, 6].

Das Prodrug SOF gehört zu der Substanzklasse der NI: SOF wird nach oraler Einnahme und intrazellulärer Phosphorylierung als nun pharmakologisch aktives Nukleotid-Analogon bei der NS5B-vermittelten Produktion der RNA-Kopien anstelle des natürlichen Substrats in die virale RNA eingebaut und führt konsekutiv zu einem Abbruch der RNA-Synthese [5, 7]; streng genommen ist die gängige Bezeichnung Polymerase-Inhibitor somit nicht korrekt.

Da sich das aktive Zentrum der RNA-Polymerase über alle HCV-GT hinweg strukturell wenig unterscheidet, wirken NI wie SOF nicht HCV-GT-spezifisch, sondern pangenotypisch¹ [6].

Eine weitere Besonderheit der Substanz SOF ist ihre hohe Resistenzbarriere: Das HCV hat eine Halbwertszeit von lediglich zwei bis fünf Stunden; es entstehen also täglich 1010 bis 1012 Virionen. Das Auftreten resistenter Virusvarianten ist dabei auf die hohe Fehlerrate der Polymerase bei gleichzeitig fehlendem „Proof Reading“ zurückzuführen. So entstehen ständig neue und teils resistenzrelevante Virusmutanten („Quasispezies“), die unter suboptimaler antiviraler Therapie selektiert werden [5]. Das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase ist dabei relativ intolerant gegenüber Aminosäure-Substitutionen; daher beeinträchtigen Resistenz-assoziierte Mutationen sehr wahrscheinlich gleichzeitig auch die virale Replikationsfähigkeit, was zu einem erheblichen Selektionsnachteil der entsprechenden Resistenz-assoziierten Mutanten und konsekutiv einer höheren Resistenzbarriere führt. Aufgrund dessen stellt SOF den „Backbone“ der meisten direkt antiviral wirksamen Kombinationstherapien dar [5, 6, 12, 13].

Die Zielstruktur der antiviralen Substanz LDV ist das nicht-enzymatische Phosphoprotein NS5A, das für die virale Replikation, den Zusammenbau des Virus („assembly“) und die Freisetzung von HCV-Partikeln relevant ist. NS5A ist ein Membran-assoziiertes Phosphoprotein, das drei Domänen aufweist: Die Domänen I und II sind involviert in die virale Replikation, während die Domäne III für den Zusammenbau der Virionen essentiell ist. Die Bindung der NS5A-Inhibitoren an das Protein NS5A verhindert aufgrund von Konformationsänderungen die Interaktion zwischen NS5A und membranösen/zellulären Proteinen, und damit die Formation des Membran-Kompartiments, in dem die Replikation stattfindet („membraneous web“) [5].

Durch die Kombination von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, im vorliegenden Fall konkret der Kombination eines NS5B-Polymerase-Inhibitors mit einem NS5A-Inhibitor, wird das HCV an verschiedenen relevanten Stellen gleichzeitig direkt angegriffen. So wird die Replikation des Virus schnell und effektiv unterdrückt, was zu einer im Vergleich zu den Interferon-basierten Therapien deutlich kürzeren Therapiedauer bei gleichzeitig sehr hohen Ansprechraten führt [5, 14].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

¹ Der Begriff pangenotypisch bezieht sich im Folgenden auf eine HCV-Infektion von den GT 1-6. Der HCV-GT 7 wurde erst 2014 in die HCV-Klassifikation integriert [2] und wird in den aktuellsten Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten noch nicht berücksichtigt [8-11].

Interferone

Für die Behandlung einer chronischen HCV-Infektion bei Jugendlichen sind in Deutschland nicht-pegylierte Interferone (Interferon alfa-2b [IntronA[®]]) und pegylierte Interferone (PEG-IFN; Peginterferon alfa-2a [Pegasys[®]] beziehungsweise alfa-2b [PegIntron[®]]) zugelassen, dies jeweils in Kombination mit Ribavirin (RBV) [15-17].

Die zu den Cytokinen gehörenden Interferone sind eine heterogene Gruppe von Proteinen resp. Glykoproteinen, die als Reaktion auf eine Pathogenexposition gebildet werden und antivirale, antitumorale und immunmodulatorische Effekte aufweisen. Interferone sind nicht direkt antiviral wirksam; die Elimination des Virus bei einer Interferon-basierter Therapie erfolgt rezeptorvermittelt und damit immunologisch. Dabei binden Interferone an spezifische Oberflächenzellrezeptoren und induzieren verschiedene intrazelluläre Prozesse („second messenger“). Der antivirale Effekt basiert auf der Hemmung aller wichtigen Schritte des Virusreplikationszyklus, während der immunmodulatorische Effekt insbesondere über die Aktivierung von natürlichen Killerzellen vermittelt wird, die selektiv virusinfizierte Zellen erkennen und abtöten [18].

Ribavirin

RBV ist ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das in-vitro antiviral wirksam gegen RNA-Viren und Desoxyribonukleinsäure-Viren ist [19]. Eine HC-Monotherapie mit RBV ist unwirksam; RBV wird ausschließlich in Kombination mit PEG-IFN (respektive den DAA) verabreicht. Weder der exakte molekulare Wirkmechanismus von RBV noch der Synergismus zwischen PEG-IFN und RBV sind abschließend geklärt.

Im Gegensatz zu der direkt antiviralen Wirksamkeit von SOF und LDV ist die Wirkung von Interferonen und RBV immunologisch vermittelt. Aus diesen deutlich unterschiedlichen Wirkmechanismen ergeben sich entsprechend deutliche Unterschiede hinsichtlich der virologischen Ansprechraten und konsekutiv der Therapiedauer zugunsten der DAA.

Auch die Nebenwirkungsprofile zeigen erhebliche Unterschiede: Insbesondere Interferone weisen teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen auf und auch RBV hat ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil. Entsprechend ist bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, gemäß Fachinformation unbedingt zu berücksichtigen, dass „die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann“ [17]. Deshalb sollte die Entscheidung über eine Behandlung von Fall zu Fall abgewogen werden. Demgegenüber zeichnet sich LDV/SOF durch eine sehr gute Verträglichkeit aus und unterscheidet sich damit auch hinsichtlich seines Sicherheitsprofils deutlich von der Kombination aus Interferonen und RBV.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a								
Harvoni [®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	nein	17. November 2014 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 19. Juli 2017	A								
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 4.2:</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p><i>Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren</i></p> <p>Die empfohlene Dosis von Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit RBV bei bestimmten Subgruppen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)</th> <th>Behandlung und Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i></td> </tr> <tr> <td>Patienten ohne Zirrhose</td> <td>Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, ION-3-Studie).</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Harvoni + RBV^a für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</td> </tr> </tbody> </table>				Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer	<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i>		Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, ION-3-Studie).	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + RBV ^a für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer										
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i>											
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, ION-3-Studie).										
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + RBV ^a für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).										

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose			
		Harvoni + RBV ^a für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.	
Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus			
		Harvoni + RBV ^b für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). – Harvoni (ohne RBV) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.	
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 3</i>			
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung			
		Harvoni + RBV ^a für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).	
<p>a: Erwachsene: Gewichtsabhängig RBV (<75 kg = 1.000 mg und ≥75 kg=1.200 mg), oral anzuwenden in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit. Jugendliche: Dosisempfehlungen zu Ribavirin siehe Tabelle 3 unten.</p> <p>b: Dosisempfehlungen zu RBV für Patienten mit dekompensierter Zirrhose siehe Tabelle 2 unten.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RBV: Ribavirin</p>			

Tabelle 2: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung von Harvoni in Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Patient	RBV-Dosis ^a
Child-Pugh-Turcotte[CPT] Klasse B-Zirrhose vor Transplantation	1.000 mg täglich bei Patienten mit einem Gewicht von <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht von ≥75 kg
CPT-Klasse-C-Zirrhose vor Transplantation CPT-Klasse-B- oder -C-Zirrhose vor Transplantation	Anfangsdosis 600 mg, die auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg bei Patienten mit einem Gewicht von <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht von ≥75 kg) erhöht werden kann, wenn sie gut vertragen wird. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.
<p>a: Wenn aus Gründen der Verträglichkeit keine normalisiertere RBV-Dosis (entsprechend Gewicht und Nierenfunktion) erreicht werden kann, sollten 24 Wochen mit Harvoni+RBV in Erwägung gezogen werden, um das Relapse-Risiko zu verringern.</p> <p>CPT: Child-Pugh-Turcotte; RBV: Ribavirin</p>	

Bei Anwendung von RBV in Kombination mit Harvoni siehe auch Fachinformation von RBV.

Bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren wird folgende RBV-Dosis empfohlen, wobei RBV in zwei Tagesdosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit angewendet wird:

Tabelle 3: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung von Harvoni in Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Körpergewicht kg	RBV-Dosis ^a
<47	15 mg/kg/Tag
47-49	600 mg/Tag
50-65	800 mg/Tag
66-74	1.000 mg/Tag
> oder =75	1.200 mg/Tag

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
a: Orale Anwendung von RBV in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit.			
<i>Kinder und Jugendliche im Alter von <12 Jahren</i>			
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Harvoni bei pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren vor.			
<i>Versäumte Dosis</i>			
Bei Erbrechen innerhalb von fünf Stunden nach Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette einnehmen. Wenn es mehr als fünf Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).			
Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.			
<i>Ältere Patienten</i>			
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).			
<i>Nierenfunktionsstörung</i>			
Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 mL/min/1,73 m ²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurde die Sicherheit von LDV/SOF nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).			
<i>Leberfunktionsstörung</i>			
Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte[CPT] Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF wurde bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose bestimmt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).			
Auszug aus 4.4			
Harvoni sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die SOF enthalten.			
<u>GT-spezifische Aktivität</u>			
Zu den empfohlenen Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV GT, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Zur GT-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.			
Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Erwachsenen mit einer HCV-Infektion vom GT 3 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die relative Wirksamkeit eines 12-wöchigen Behandlungsregimes mit LDV/SOF+RBV, verglichen mit einem 24-wöchigen Behandlungsregime mit SOF+RBV, wurde nicht untersucht. Eine konservative Behandlungsdauer über 24 Wochen wird bei allen vorbehandelten GT 3-Patienten und bei den therapienaiven GT 3-Patienten mit Zirrhose empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei GT 3-Infektionen ist die Anwendung von Harvoni (immer in Kombination mit RBV) nur bei Patienten mit einem hohen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und ohne alternative Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen.			
Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Erwachsenen mit einer HCV Infektion vom GT 2 und 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).			
<u>Schwere Bradykardie und Herzblock</u>			
Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Harvoni und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.			
Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von SOF plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Harvoni behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.			
Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Harvoni 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 Harvoni eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Alle Patienten, die Harvoni 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.</p> <p><u>Behandlung von Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV</u></p> <p>Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit LDV/SOF ist in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber LDV erheblich reduzieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A-Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Für Patienten mit Versagen einer Behandlung mit LDV/SOF liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Wiederbehandlung mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, unterstützen. Ebenso liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit von NS3/4A-Proteaseinhibitoren bei Patienten unterstützen, bei denen eine vorherige Therapie, die einen NS3/4A-Proteaseinhibitor enthielt, versagt hat. Solche Patienten könnten daher für die Behandlung der HCV-Infektion auf andere Wirkstoffklassen angewiesen sein. Daher sollte bei Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung eine längere Behandlung in Betracht gezogen werden.</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurde die Sicherheit von Harvoni nicht untersucht. Bei Anwendung von Harvoni in Kombination mit RBV siehe auch Fachinformation von RBV hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin Clearance <50 mL/min (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><u>Erwachsene mit dekompensierter Zirrhose und/oder Erwachsene vor oder nach einer Lebertransplantation</u></p> <p>Die Wirksamkeit von LDV/SOF bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder vor oder nach einer Lebertransplantation mit einer GT 5 und GT 6-HCV-Infektion wurde nicht untersucht. Die Behandlung mit Harvoni sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.</p> <p><u>Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren</u></p> <p>Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von LDV und SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Harvoni wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><u>Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV</u></p> <p>Für Harvoni wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat [COBI]) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von TDF im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Harvoni mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir (EVG)/COBI/Emtricitabin (FTC)/TDF enthält, oder TDF in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Harvoni gleichzeitig mit EVG/COBI/FTC/TDF oder mit TDF und einem geboosterten HIV Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.</p> <p><u>Anwendung zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</u></p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration des Statins führen, was das Risiko einer Myopathie und einer Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><u>Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B-Virus)</u></p> <p>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.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Harvoni wird nicht zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.</p> <p><u>Sonstige Bestandteile</u></p> <p>Harvoni enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Es</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>enthält außerdem Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p>Auszug aus 5.1 <i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Wirksamkeit von LDV/SOF bei HCV-infizierten Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren wurde in einer offenen klinischen Phase-2-Studie untersucht, in die 100 Patienten mit GT1-CHC aufgenommen wurden (Studie 1116). Insgesamt 80 Patienten (80%) waren therapienaiv, während 20 Patienten (20%) vorbehandelt waren. Alle Patienten in der Studie wurden 12 Wochen lang mit LDV/SOF behandelt.</p> <p>Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Bei den 100 behandelten Patienten lag das mediane Alter bei 15 Jahren (Bereich: 12 bis 17); 63% der Patienten waren weiblich; 90% waren Weiße, 7% waren Schwarze und 2% waren Asiaten; 13% waren Hispanoamerikaner/Latein-amerikaner; das mittlere Gewicht betrug 61,3 kg (Bereich: 33,0 bis 126,0 kg); bei 55% waren die HCV-RNA-Werte bei Studienbeginn größer als bzw. gleich 800.000 I.E./mL; 81% wiesen eine Infektion mit HCV-GT 1a auf; 76% wiesen Non-CC IL28B-Allele auf (CT oder TT) und bei 1% lag eine bekannte Zirrhose vor. Der Großteil der Patienten (84%) wurde durch vertikale Übertragung infiziert.</p> <p>Die SVR12-Rate lag bei insgesamt 98% (98% [78/80] bei therapienaiven Patienten und 100% [20/20] bei vorbehandelten Patienten). Insgesamt 2 von 100 Patienten (2%), beide therapienaiv, erreichten keine SVR12 (da sie für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar waren). Bei keinem Patienten trat ein virologisches Versagen auf (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Informationen über die Anwendung bei pädiatrischen Altersklassen).</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 19. Juli 2017 bestand für zbAM in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 17 November 2014 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten entnommen [1]

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zum Wirkmechanismus von Harvoni[®] und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.

- [2] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318-27.
- [3] Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Digestive diseases*. 2014;32(5):525-37.
- [4] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013 Aug;59(2):375-82.
- [5] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [6] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [7] McConachie SM, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(2):287-302.
- [8] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Updated Version April 2016.
- [9] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Addendum vom 18.02.2015 zur S3-Leitlinie 021/012 "Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie" – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2015.
- [10] AASLD-IDSAs. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2017.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*. 2017 Jan;66(1):153-94.
- [12] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *Journal of hepatology*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S2-S21.
- [13] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [14] He Y, Staschke KA, Tan SL. HCV NS5A: A Multifunctional Regulator of Cellular Pathways and Virus Replication. In: Tan SL, Hrsg. *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. Norfolk (UK) 2006.
- [15] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon alfa-2b). Stand der Information: Dezember 2015.
- [16] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [17] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron® 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick® Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [18] Kraus MR, Wilms K. Interferon-alpha. Wirkung, Indikationen, Therapieüberwachung und Nebenwirkungen. *Der Internist*. 2000;41(12):1399-406.
- [19] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus® 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin). Stand der Information: Januar 2015.