

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epclusa 400 mg/100 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir og 100 mg velpatasvir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserød, rombeformet, filmovertrukket tablet med dimensionerne 20 mm x 10 mm, præget med "GSI" på den ene side og med "7916" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Epclusa er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C-virus- (HCV-) infektion hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Epclusa bør påbegyndes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af patienter med HCV-infektion.

Dosering

Den anbefalede dosis Epclusa er én tablet oralt én gang dagligt sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Tabel 1: Anbefalet behandling og behandlingsvarighed for alle HCV-genotyper

Patientpopulation ^a	Behandling og behandlingsvarighed
Patienter uden cirrose og patienter med kompenseret cirrose.	Epclusa i 12 uger Tillæg af ribavirin kan overvejes hos genotype 3-inficerede patienter med kompenseret cirrose (se pkt. 5.1).
Patienter med dekompenaseret cirrose	Epclusa + ribavirin i 12 uger

a. Inklusive patienter med samtidig infektion med humant immundefektvirus (hiv) og patienter med recidiverende HCV efter levertransplantation (se pkt. 4.4).

Se også produktresuméet for det lægemiddel, der indeholder ribavirin, når der anvendes kombinationsbehandling med ribavirin (RBV).

Følgende dosering anbefales, idet ribavirin fordeles på to daglige doser, som gives sammen med mad:

Tabel 2: Retningslinjer for dosering af ribavirin administreret sammen med Epclusa til patienter med dekomenseret cirrose

Patient	Ribavirindosis
CPT- (Child-Pugh-Turcotte) klasse B-cirrose før transplantation	1.000 mg dagligt for patienter < 75 kg og 1.200 mg for patienter ≥ 75 kg
CPT-klasse C-cirrose før transplantation	Startdosis på 600 mg, som kan titreres op til maksimalt 1.000/1.200 mg (1.000 mg til patienter, der vejer < 75 kg, og 1.200 mg til patienter, der vejer ≥ 75 kg), hvis dosis er veltolereret.
CPT-klasse B- eller C-cirrose efter transplantation	Hvis startdosis ikke er veltolereret, bør dosis reduceres som klinisk indiceret, baseret på hæmoglobinniveauet

Hvis ribavirin anvendes hos genotype 3-inficerede patienter med kompenseret cirrose (før eller efter transplantation), er den anbefalede ribavirindosis 1.000/1.200 mg (1.000 mg til patienter, der vejer < 75 kg, og 1.200 mg til patienter, der vejer ≥ 75 kg).

Se produktresuméet for det lægemiddel, der indeholder ribavirin, vedrørende dosisjustering af ribavirin.

Patienterne skal informeres om at tage en ekstra tablet Epclusa, hvis de kaster op inden for 3 timer efter doseringen. Hvis de kaster op senere end 3 timer efter dosering af Epclusa, er en yderligere dosis ikke nødvendig (se pkt. 5.1).

Patienterne skal informeres om, at hvis de glemmer at tage en dosis Epclusa, og der er gået mindre end 18 timer fra det normale tidspunkt, skal de tage tabletten så hurtigt som muligt, hvorefter de skal tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis der er gået mere end 18 timer, skal de vente og tage den næste dosis Epclusa til sædvanlig tid. Patienterne skal informeres om ikke at tage en dobbelt dosis Epclusa.

Patienter, hvor tidligere behandling med et NS5A-indeholdende regime er mislykket
Epclusa + ribavirin i 24 uger kan overvejes (se pkt. 4.4).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Epclusa er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Epclusas sikkerhed og virkning er ikke blevet vurderet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD), der kræver hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Epclusa er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (CPT-klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2). Epclusas sikkerhed og virkning er blevet vurderet hos patienter med CPT-klasse B-cirrose, men ikke hos patienter med CPT-klasse C-cirrose (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Pædiatrisk population

Epclusas sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Patienterne skal informeres om at sluge tabletten hel sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Grundet den bitre smag anbefales det, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

Brug sammen med potente P-gp-induktorer og potente CYP-induktorer

Lægemidler, der er potente induktorer af P-glykoprotein (P-gp) eller af CYP (rifampicin, rifabutin, perikon [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenobarbital og phenytoin). Samtidig administration nedsætter plasmakoncentrationen af sofosbuvir og velpatasvir signifikant og kan resultere i manglende virkning af Epclusa (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Epclusa bør ikke administreres samtidig med andre lægemidler, der indeholder sofosbuvir.

Svær bradykardi og hjerteblok

Der er set tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok, når sofosbuvir er blevet brugt i kombination med et andet direkte virkende antiviralt middel (DAA) hos patienter i behandling med amiodaron med eller uden andre lægemidler, der nedsætter hjertefrekvensen. Mekanismen er ikke fastlagt.

Samtidig anvendelse af amiodaron var begrænset under den kliniske udvikling af sofosbuvir plus DAA'er. Da disse tilfælde er potentielt livstruende, bør amiodaron kun anvendes til patienter i behandling med Epclusa, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindicerede.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales nøje monitorering af patienterne ved initiering af behandlingen med Epclusa. Patienter med kendt høj risiko for bradyarytmi skal monitoreres kontinuerligt i 48 timer i passende kliniske omgivelser.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal patienter, som inden for de seneste par måneder har stoppet behandling med amiodaron, og som skal sættes i behandling med Epclusa, monitoreres på passende vis.

Alle patienter, som får Epclusa i kombination med amiodaron med eller uden andre lægemidler, der nedsætter hjertefrekvensen, skal advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblok og informeres om øjeblikkeligt at søge lægehjælp, hvis symptomerne opstår.

Patienter, hvor tidligere behandling med et NS5A-indeholdende regime er mislykket

Der er ingen kliniske data, der understøtter virkningen af sofosbuvir/velpatasvir hos patienter, hvor behandling med et regime indeholdende en anden NS5A-hæmmer er mislykket. Baseret på NS5A-resistensforbundne varianter (RAV'er), der typisk ses hos patienter, hvor behandling med andre regimer indeholdende NS5A-hæmmere er mislykket, på farmakologien af velpatasvir *in vitro* og på resultaterne af sofosbuvir/velpatasvir-behandling hos NS5A-naive patienter med NS5A-RAV'er ved *baseline* i ASTRAL-studierne, kan behandling med Epclusa + RBV i 24 uger imidlertid overvejes hos patienter, hvor behandling med et NS5A-indeholdende regime er mislykket, og som skønnes at have en høj risiko for sygdomsprogression, og hvor der ikke er alternative behandlingsmuligheder.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Epclusa er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Epclusas sikkerhed og virkning er ikke blevet vurderet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) eller ESRD, der kræver hæmodialyse. Se produktresuméet for ribavirin, hvis Epclusa anvendes i kombination med ribavirin til patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se pkt. 5.2).

Brug sammen med moderate P-gp-induktorer eller moderate CYP-induktorer

Lægemidler, der er moderate P-gp- eller moderate CYP-induktorer (f.eks. oxcarbazepin, modafinil eller efavirenz), kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir og velpatasvir og medføre reduceret terapeutisk virkning af Epclusa. Samtidig administration af sådanne lægemidler og Epclusa frarådes (se pkt. 4.5).

Anvendelse sammen med visse hiv-antiretrovirale regimer

Det er vist, at Epclusa øger tenofovir-eksponeringen, særligt når det anvendes sammen med et hiv-regime, der indeholder tenofoviridisoproxilfumarat og en farmakokinetisk forstærker (ritonavir eller cobicistat). Tenofoviridisoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse sammen med Epclusa og en farmakokinetisk forstærker er ikke klarlagt. De mulige risici og fordele forbundet med administration af Epclusa sammen med fastdosis-kombinationstabletter, der indeholder elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller tenofoviridisoproxilfumarat, givet sammen med en boostet hiv-proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) bør overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får Epclusa sammen med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller med tenofoviridisoproxilfumarat plus en boostet hiv-proteasehæmmer, bør overvåges for tenofovirassocierede bivirkninger. Se produktresuméerne for tenofoviridisoproxilfumarat, emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat for anbefalinger vedrørende monitorering af nyrefunktionen.

Anvendelse hos patienter med diabetes

Patienter med diabetes kan opleve forbedret blodsukkerkontrol efter påbegyndelse af HCV-behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, hvilket potentielt kan resultere i symptomatisk hypoglykæmi. Blodsukkeret hos patienter med diabetes, der påbegynder behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, bør overvåges nøje, navnlig inden for de første 3 måneder, og patienternes diabetesmedicinering bør om nødvendigt ændres. Den læge, der er ansvarlig for patientens diabetesbehandling, bør informeres, når behandling med direkte virkende antivirale lægemidler påbegyndes.

Samtidig infektion med HCV og HBV (hepatitis B-virus)

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler. HBV-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. HBV/HCV co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af HBV og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

CPT-klasse C-cirrose

Epclusas sikkerhed og virkning er ikke blevet vurderet hos patienter med CPT-klasse C-cirrose (se pkt. 4.8 og 5.1).

Patienter, der har gennemgået en levertransplantation

Epclusas sikkerhed og virkning til behandling af HCV-infektion hos patienter, der har gennemgået en levertransplantation, er ikke blevet vurderet. Behandling med Epclusa i henhold til den anbefalede dosering (se pkt. 4.2) skal ledsages af en vurdering af de mulige fordele og risici for den enkelte patient.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Epclusa indeholder sofosbuvir og velpatasvir, kan alle interaktioner, der er blevet identificeret med disse aktive stoffer individuelt, forekomme med Epclusa.

Epclusas potentiale til at påvirke andre lægemidler

Velpatasvir hæmmer lægemiddeltransportørerne P-gp, brystcancer-resistent protein (BCRP) samt organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samtidig administration af Epclusa og lægemidler, der er substrater for disse transportører, kan øge eksponeringen for sådanne lægemidler. Se Tabel 3 for eksempler på interaktioner med sensitive substrater for P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin) og OATP (pravastatin).

Potentialet for andre lægemidlers påvirkning af Epclusa

Sofosbuvir og velpatasvir er substrater for lægemiddeltransportørerne P-gp og BCRP. Velpatasvir er også substrat for lægemiddeltransportøren OATP1B. *In vitro* blev der set langsom metabolisk omsætning af velpatasvir via CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4. Lægemidler, der er potente induktorer af P-gp eller CYP2B6, CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin, perikon, carbamazepin,

phenobarbital og phenytoin) kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir og velpatasvir, hvilket fører til en nedsat terapeutisk virkning af sofosbuvir/velpatasvir. Anvendelse af sådanne lægemidler sammen med Epclusa er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Lægemidler, der er moderate P-gp-induktorer eller moderate CYP-induktorer (f.eks. oxcarbazepin, modafinil og efavirenz), kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir og velpatasvir og medføre reduceret terapeutisk virkning af Epclusa. Samtidig administration af sådanne lægemidler og Epclusa frarådes (se pkt. 4.4). Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer P-gp eller BCRP, kan øge plasmakoncentrationen af sofosbuvir og velpatasvir. Lægemidler, der hæmmer OATP, CYP2B6, CYP2C8 eller CYP3A4, kan øge plasmakoncentrationen af velpatasvir. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner med Epclusa medieret af P-gp, BCRP, OATP eller CYP-hæmmere forventes ikke. Epclusa kan administreres samtidig med P-gp-, BCRP-, OATP- og CYP-hæmmere.

Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Da leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Epclusa, anbefales tæt monitorering af INR (international normaliseret ratio).

Interaktioner mellem Epclusa og andre lægemidler

Tabel 3 viser en liste over påviste eller potentielt klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner (hvor 90 % konfidensintervallet [KI] for middelforhold beregnet ved mindste kvadraters metode var inden for "↔", over "↑" eller under "↓" de interaktionsgrænser, der var bestemt på forhånd). De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier udført med enten sofosbuvir/velpatasvir eller velpatasvir og sofosbuvir som enkeltstoffer, eller er forventede lægemiddelinteraktioner, der kan opstå med sofosbuvir/velpatasvir. Tabellen er ikke udtømmende.

Tabel 3: Interaktioner mellem Epclusa og andre lægemidler

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelforhold (90 % konfidensinterval) ^{a, b}				Anbefaling vedrørende administration sammen med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
SYREREDUCERENDE MIDLER					
					Opløseligheden af velpatasvir nedsættes, når pH øges. Lægemidler, der øger gastrisk pH, forventes at nedsætte koncentrationen af velpatasvir.
<i>Antacida</i>					
F.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat (Øget gastrisk pH)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Det anbefales, at administration af antacida og Epclusa finder sted med 4 timers mellemrum.

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) ^{a, b}				Anbefaling vedrørende administration sammen med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-receptorantagonister</i>					
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkeltdosis) ^c Famotidin doseret samtidig med Epclusa ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (Øget gastrisk pH)	Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -receptorantagonister kan administreres samtidig med eller forskudt i forhold til Epclusa i en dosis, der ikke overstiger svarende til famotidin 40 mg to gange dagligt.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkeltdosis) ^c Famotidin doseret 12 timer før Epclusa ^d (Øget gastrisk pH)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Protonpumpehæmmere</i>					
Omeprazol (20 mg én gang dagligt)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkeltdosis fastende) ^c Omeprazol doseret samtidig med Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Øget gastrisk pH)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Administration samtidig med protonpumpehæmmere frarådes. Hvis samtidig administration anses for nødvendig, skal Epclusa administreres sammen med mad og tages 4 timer før protonpumpehæmmeren. Dosis af protonpumpehæmmeren må ikke overstige en dosis svarende til omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg en gang dagligt)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkeltdosis efter mad) ^c Omeprazol doseret 4 timer efter Epclusa ^d (Øget gastrisk pH)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARYTMKA					
Amiodaron	Interaktion ikke undersøgt. Virkning på amiodaron-, velpatasvir- og sofosbuvirkoncentrationer ukendt.				Bør kun anvendes, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis amiodaron administreres med Epclusa (se pkt. 4.4 og 4.8).

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) ^{a, b}				Anbefaling vedrørende administration sammen med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoxin	Interaktion kun undersøgt med velpatasvir. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administration af Epclusa og digoxin kan øge koncentrationen af digoxin. Der skal udvises forsigtighed, og det tilrådes at monitorere digoxinkoncentrationen ved administration sammen med Epclusa.
Digoxin (0,25 mg enkeltdosis) ^f /velpatasvir (100 mg enkeltdosis) (Hæmning af P-gp)	Virkning på velpatasvir-eksponering er ikke undersøgt <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observeret:</i> Digoxin				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatranetexilat (Hæmning af P-gp)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Klinisk overvågning for tegn på blødning og anæmi anbefales, når dabigatranetexilat administreres sammen med Epclusa. En koagulationstest kan hjælpe med at identificere patienter med øget blødningsrisiko, der skyldes øget eksponering for dabigatran.
Vitamin K-antagonister	Interaktion ikke undersøgt.				Tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes, at leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Epclusa.
ANTIKONVULSIVA					
Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa er kontraindiceret sammen med carbamazepin, phenobarbital og phenytoin, potente P-gp- og CYP-induktorer (se pkt. 4.3).
Oxcarbazepin (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Administration af Epclusa sammen med oxcarbazepin forventes at nedsætte koncentrationen af sofosbuvir og velpatasvir, hvilket medfører nedsat terapeutisk virkning af Epclusa. Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
ANTIMYKOTIKA					
Ketoconazol	Interaktion kun undersøgt med velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir				Dosisjustering af Epclusa eller ketoconazol er ikke nødvendig.
Ketoconazol (200 mg to gange dagligt)/velpatasvir (100 mg enkeltdosis) ^d (Hæmning af P-gp og CYP'er)	Virkning på ketoconazoleksponering ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Ketoconazol <i>Observeret:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e					

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) ^{a, b}				Anbefaling vedrørende administration sammen med Eplusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER					
Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^d (Induktion af P-gp og CYP'er)	Virkning på rifampicineksponering ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Rifampicin <i>Observeret:</i> Sofosbuvir				Eplusa er kontraindiceret sammen med rifampicin, en potent P-gp- og CYP-induktor (se pkt. 4.3).
		↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/velpatasvir (100 mg enkeltdosis) (Induktion af P-gp og CYP'er)	Virkning på rifampicineksponering ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Rifampicin <i>Observeret:</i> Velpatasvir				
		↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutin Rifapentin (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Eplusa er kontraindiceret sammen med rifabutin, en potent P-gp- og CYP-induktor (se pkt. 4.3). Administration af Eplusa sammen med rifapentin forventes at nedsætte koncentrationen af sofosbuvir og velpatasvir, hvilket medfører nedsat terapeutisk virkning af Eplusa. Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV: REVERS TRANSKRIPTASE-HÆMMERE					
Tenofoviridisoproxilfumarat	Det er vist, at Eplusa øger tenofovireksponering (P-gp-hæmning). Tenofovireksponeringen (AUC og C _{max}) blev øget ca. 40-80 % under samtidig behandling med Eplusa og tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin som en del af forskellige hiv-regimer. Patienter, der får tenofoviridisoproxilfumarat og Eplusa samtidig, skal overvåges for bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproxilfumarat. Se produktresuméet for det tenofoviridisoproxilfumaratholdige præparat for anbefalinger vedrørende monitorering af nyrefunktion (se pkt. 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (600/200/300 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Samtidig administration af Eplusa og efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat forventes at nedsætte koncentrationen af velpatasvir. Det frarådes at administrere Eplusa samtidig med efavirenz-holdige regimer (se pkt. 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/ rilpivirin / tenofoviridisoproxilfumarat (200/25/300 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Dosisjustering af Eplusa eller emtricitabin/rilpivirin/ tenofoviridisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) ^{a, b}				Anbefaling vedrørende administration sammen med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV: PROTEASEHÆMMERE					
Atazanavir boostet med ritonavir (300/100 mg én gang dagligt) + emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Dosisjustering af Epclusa, atazanavir (ritonavir-boostet) eller emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
	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 boostet med ritonavir (800 mg/100 mg én gang dagligt) + emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Dosisjustering af Epclusa, darunavir (ritonavir-boostet) eller emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir boostet med ritonavir (4 x 200 mg/50 mg én gang dagligt) + emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/ velpatasvir(400/100 mg én gang dagligt) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Dosisjustering af Epclusa, lopinavir (ritonavir-boostet) eller emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
	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 MIDLER MOD HIV: INTEGRASEHÆMMERE					
Raltegravir (400 mg to gange dagligt) ^g + emtricitabin/ enofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Dosisjustering af Epclusa, raltegravir eller emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/ emtricitabin/ tenofovirafenamidfumarat (150/150/200/10 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Dosisjustering af Epclusa eller elvitegravir/cobicistat/ emtricitabin/ tenofovirafenamidfumarat er ikke nødvendig.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovirafena- namid	↔	↔		
	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)	

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelforhold (90 % konfidensinterval) ^{a, b}				Anbefaling vedrørende administration sammen med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (150/150/200/300 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Dosisjustering af Epclusa eller elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg én gang dagligt)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Dosisjustering af Epclusa eller dolutegravir er ikke nødvendig.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
NATURLÆGEMIDLER					
Perikon (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa er kontraindiceret sammen med perikon, en potent P-gp- og CYP-induktor (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE					
Rosuvastatin	Interaktion kun undersøgt med velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir				Administration af Epclusa sammen med rosuvastatin øger koncentrationen af rosuvastatin, hvilket er forbundet med en øget risiko for myopati, herunder rabdomyolyse. Rosuvastatin kan ved en dosis, der ikke overstiger 10 mg, administreres sammen med Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis)/velpatasvir (100 mg én gang dagligt) ^d	<i>Observeret:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Hæmning af OATP1B og BCRP)	Virkning på velpatasvireksponering ikke undersøgt <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Interaktion kun undersøgt med velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir				Dosisjustering af Epclusa eller pravastatin er ikke nødvendig.
Pravastatin (40 mg enkeltdosis)/velpatasvir (100 mg én gang dagligt) ^d	<i>Observeret:</i> Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Hæmning af OATP1B)	Virkning på velpatasvireksponering ikke undersøgt <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir				
Andre statiner	<i>Forventet:</i> ↑ Statiner				Interaktioner med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan ikke udelukkes. Ved administration sammen med Epclusa skal der monitoreres nøje for statinbivirkninger, og en reduceret statindosis skal om nødvendigt overvejes.

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) ^{a, b}				Anbefaling vedrørende administration sammen med Eplusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
OPIOID-ANALGETIKA					
Methadon (Methadon vedligeholdelsesbehandling [30-130 mg dagligt])/ sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^d	R-methadon	↔	↔	↔	Dosisjustering af Eplusa eller methadon er ikke nødvendig.
	S-methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Methadon	Interaktion kun undersøgt med sofosbuvir <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSUPPRESSIVA					
Ciclosporin (600 mg enkeltdosis)/ sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^f	Ciclosporin	↔	↔		Dosisjustering af Eplusa eller ciclosporin er ikke nødvendig.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporin (600 mg enkeltdosis) ^f / velpatasvir (100 mg enkeltdosis) ^d	Ciclosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimus (5 mg enkeltdosis) ^f / sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Dosisjustering af Eplusa eller tacrolimus er ikke nødvendig.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolimus	Virkning på velpatasvireksponering ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir				
ORALE KONTRACEPTIVA					
Norgestimat/ ethinylestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Dosisjustering af orale kontraceptiva er ikke nødvendig.
	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 én gang dagligt) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Middelratio (90 % CI) af farmakokinetikken af samtidigt administrerede forsøgsmedicin alene eller i kombination. Ingen virkning = 1,00.

b. Alle interaktionsstudier blev udført hos raske frivillige.

- c. Administreret som Epclusa.
- d. Interval på 70-143 %, hvor der ikke er farmakokinetisk interaktion.
- e. Dette er lægemidler inden for en klasse, hvor lignende interaktioner kunne forventes.
- f. Bioækvivalens/ækvivalensgrænse 80-125 %.
- g. Interval på 50-200 %, hvor der ikke er farmakokinetisk interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af sofosbuvir, velpatasvir eller Epclusa til gravide kvinder.

Sofosbuvir

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det har ikke været muligt klart at estimere eksponeringsmarginer, som blev opnået for sofosbuvir hos rotter, i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

Velpatasvir

Dyrestudier har vist en mulig forbindelse til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld frarådes Epclusa under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om sofosbuvir, sofosbuvirs metabolitter eller velpatasvir udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier viser, at velpatasvir og sofosbuvirs metabolitter udskilles i mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Derfor bør Epclusa ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker om Epclusas indvirkning på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af sofosbuvir eller velpatasvir på fertilitet.

Se produktresuméet for ribavirin for yderligere anbefalinger om graviditet, kontraception og amning, hvis ribavirin administreres sammen med Epclusa.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Epclusa påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsvurderingen af Epclusa blev baseret på de samlede data fra kliniske fase III-studier hos patienter med genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-HCV-infektion (med eller uden kompenseret cirrose), herunder 1.035 patienter, der fik Epclusa i 12 uger.

0,2 % af patienterne seponerede behandlingen permanent pga. bivirkninger, og 3,2 % af de patienter, der fik Epclusa i 12 uger, oplevede alvorlige bivirkninger. I kliniske studier var hovedpine, træthed og kvalme de hyppigst rapporterede bivirkninger (forekomst \geq 10 %), der opstod under behandlingen hos patienter, der blev behandlet med Epclusa i 12 uger. Disse og andre bivirkninger blev rapporteret med sammenlignelige hyppigheder hos patienter i placebo-armen og hos Epclusa-behandlede patienter.

Patienter med dekompenaseret cirrose

Epclusas sikkerhedsprofil er blevet evalueret i ét åbent studie, i hvilket patienter med CPT-klasse B-cirrose fik Epclusa i 12 uger (n = 90), Epclusa + RBV i 12 uger (n = 87) eller Epclusa i 24 uger (n = 90). De observerede bivirkninger var konsistente med de forventede kliniske følger af dekompenaseret leversygdom eller ribavirins kendte bivirkningsprofil for patienter, der fik Epclusa i kombination med ribavirin.

Henholdsvis 23 % og 7 % af de 87 patienter, der blev behandlet med Epclusa + RBV i 12 uger, oplevede fald i hæmoglobin til under 10 g/dl og 8,5 g/dl under behandlingen. Ribavirin blev seponeret hos 15 % af patienterne, der blev behandlet med Epclusa + RBV i 12 uger, pga. bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjerterytmier

Der er set tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af sofosbuvir i kombination med et andet direkte virkende antiviralt middel samtidig med amiodaron og/eller andre lægemidler, der nedsætter hjerterefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

De højeste dokumenterede doser af sofosbuvir og velpatasvir var henholdsvis en enkeltdosis på 1.200 mg og en enkeltdosis på 500 mg. I disse studier med raske frivillige blev der ikke set nogen uønskede virkninger ved disse dosisniveauer, og bivirkningerne var sammenlignelige i hyppighed og sværhedsgrad med dem, der blev rapporteret i placebogrupeperne. Virkningen af højere doser/eksponeringer er ikke kendt.

Der findes ingen specifik antidot for en overdosis af Epclusa. Hvis overdosering forekommer, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet. Behandling af en Epclusa-overdosis består af generelt understøttende behandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Hæmodialyse er effektivt til at fjerne den dominerende cirkulerende metabolit af sofosbuvir, GS-331007, med en ekstraktionsratio på 53 %. Det er ikke sandsynligt, at hæmodialyse medfører, at velpatasvir fjernes i signifikant grad, da velpatasvir i høj grad er bundet til plasmaprotein.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP55

Virkningsmekanisme

Sofosbuvir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV-NS5B-RNA-afhængig RNA-polymerase, som er essentiel for viral replikation. Sofosbuvir er et nukleotid-prodrug, der undergår intracellulær metabolisme og danner den farmakologisk aktive uridin-analog triphosphat (GS-461203), som kan inkorporeres i HCV-RNA via NS5B-polymerase og virke som en kædeterminator. GS-461203 (den aktive metabolit af sofosbuvir) hæmmer hverken humane DNA- og RNA-polymeraser eller mitokondriel RNA-polymerase.

Velpatasvir er en HCV-hæmmer, der er målrettet mod HCV-NS5A-protein, som er essentielt for både RNA-replikation og samlingen af HCV-virioner. *In vitro* studier af resistensudvælgelse og krydsresistens indikerer, at velpatasvirs virkningsmåde er målrettet mod NS5A.

Antiviral aktivitet

50 % effektive koncentrationseværdier (EC_{50}) for sofosbuvir og velpatasvir mod replikoner af fuld længde eller kimære replikoner, der koder for NS5B- og NS5A-sekvenser, fra laboriestammer er vist i tabel 4. EC_{50} -værdierne for sofosbuvir og velpatasvir i forhold til kliniske isolater er vist i tabel 5.

Tabel 4: Aktivitet af sofosbuvir og velpatasvir mod laborierreplikoner af fuld længde eller kimære laborierreplikoner

Replikongenotype	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	IT	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	IT	0,130 ^d

IT = Ikke tilgængelig.

a. Middelværdi fra adskillige eksperimenter med samme laborierreplikon.

b. Der blev anvendt stabile kimære 1b-replikoner, der bærer NS5B-gener fra genotype 2b, 5a eller 6a, til testningen.

c. Data fra forskellige stammer af NS5A-replikoner af fuld længde eller kimære NS5A-replikoner, der bærer NS5A-gener af fuld længde, der indeholder L31 eller M31-polymorfismer.

d. Data fra en kimær NS5A-replikon, der bærer NS5A-aminosyrer 9-184.

Tabel 5: Aktivitet af sofosbuvir og velpatasvir mod transiente replikoner, der indeholder NS5A eller NS5B fra kliniske isolater

Replikongenotype	Replikoner, der indeholder NS5B fra kliniske isolater		Replikoner, der indeholder NS5A fra kliniske isolater	
	Antal kliniske isolater	Middel sofosbuvir EC_{50} , nM (interval)	Antal kliniske isolater	Middel velpatasvir EC_{50} , nM (interval)
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	IT	IT	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	IT	IT	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	IT	IT	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	IT	IT	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	IT	IT	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	IT	IT	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	IT	IT	15	0,024 (0,005-0,433)

IT = Ikke tilgængelig

Tilstedeværelse af 40 % humant serum havde ingen virkning på sofosbuvirs anti-HCV-aktivitet, men reducerede anti-HCV-aktiviteten af velpatasvir 13 gange mod genotype 1a-HCV-replikoner.

Evalueret af sofosbuvir i kombination med velpatasvir viste ingen antagonistisk virkning i reduktion af HCV-RNA-niveauet i replikonceller.

Resistens

I cellekultur

HCV-replikoner med nedsat følsomhed for sofosbuvir er blevet udvalgt i cellekultur for flere genotyper, herunder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Nedsat følsomhed for sofosbuvir var forbundet med den primære NS5B-substitution S282T i alle de undersøgte replikon-genotyper. *Site-directed* mutagenese af S282T-substitutionen i replikoner fra genotype 1 til 6 gav 2 til 18 gange nedsat følsomhed for sofosbuvir, og reducerede den virale replikationskapacitet med 89 % til 99 %, sammenlignet med den tilsvarende vildtype. I biokemiske analyser blev det aktive sofosbuvirtriphosphat (GS-461203) evne til at hæmme rekombinant NS5B-polymerase fra genotyper

1b, 2a, 3a og 4a, der udtrykker S282T-substitutionen, reduceret, sammenlignet med dets evne til at hæmme rekombinant NS5B-polymerase fra vildtypen, som angivet af en 8,5 til 24 gange øgning i 50 % hæmningskoncentrationen (IC₅₀).

In vitro selektion af HCV-replikoner med nedsat følsomhed for velpatasvir blev udført i cellekultur for flere genotyper, herunder 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a og 6a. Varianter blev selekteret ved de NS5A-resistensforbundne positioner 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 og 93. De resistensassocierede varianter (RAV'er), der blev selekteret i 2 eller flere genotyper, var F28S, L31I/V og Y93H. *Site-directed* mutagenese af kendte NS5A-RAV'er viste, at substitutioner, der gav > 100 gange nedsat følsomhed for velpatasvir, er M28G, A92K og Y93H/N/R/W i genotype 1a, A92K i genotype 1b, C92T og Y93H/N i genotype 2b, Y93H i genotype 3 samt L31V og P32A/L/Q/R i genotype 6. Ingen individuelle substitutioner testet i genotype 2a, 4a eller 5a gav en > 100 gange nedsat følsomhed for velpatasvir. Kombinationer af disse varianter viste ofte større nedsat følsomhed for velpatasvir end de enkelte RAV'er alene.

I kliniske studier

Studier med patienter uden cirrose og patienter med kompenseret cirrose

I en samlet analyse med patienter uden cirrose eller med kompenseret cirrose, der fik Epclusa i 12 uger i tre fase III-studier, kvalificerede 12 patienter (2 med genotype 1 og 10 med genotype 3) sig til resistensanalyse pga. virologisk svigt. Yderligere en patient med genotype 3-HCV-infektion ved *baseline* blev reinficeret med genotype 1a-HCV ved virologisk svigt og blev ekskluderet fra den virologiske analyse. Ingen patienter med genotype 2-, 4-, 5- eller 6-HVC-infektion oplevede virologisk svigt.

Af de 2 genotype 1-patienter med virologisk svigt havde den ene patient virus med begyndende NS5A-RAV Y93N, og den anden patient havde virus med begyndende NS5A-RAV'er L31I/V og Y93H ved virologisk svigt. Begge patienter havde virus ved *baseline*, der havde NS5A-RAV'er. Der blev ikke set nogen NS5B-nukleosidhæmmer- (NI) RAV'er på tidspunktet for svigt hos de 2 patienter.

Blandt de 10 genotype 3-patienter med virologisk svigt blev der set Y93H hos alle 10 patienter på tidspunktet for svigt (6 udviklede Y93H efter behandling, og 4 patienter havde Y93H ved *baseline* og efter behandling). Der blev ikke set nogen NS5B-NI-RAV'er på tidspunktet for svigt hos de 10 patienter.

Studier med patienter med dekompeniseret cirrose

I et fase III-studie med patienter med dekompeniseret cirrose, der fik Epclusa + RBV i 12 uger, kvalificerede 3 patienter (1 med genotype 1 og 2 med genotype 3) sig til resistensanalyse pga. virologisk svigt. Ingen patienter med genotype 2- eller 4-HCV-infektion i gruppen, der fik Epclusa + RBV i 12 uger, oplevede virologisk svigt.

Patienten med genotype 1-HCV og virologisk svigt havde ingen NS5A- eller NS5B-RAV'er på tidspunktet for svigt.

Af de 2 genotype 3-patienter med virologisk svigt, udviklede den ene patient NS5A-RAV Y93H på tidspunktet for svigt. Den anden patient med virologisk svigt havde virus med Y93H ved *baseline* og udviklede også lave niveauer (< 5 %) af NS5B-NI-RAV'er N142T og E237G på tidspunktet for svigt. Farmakokinetiske data fra denne patient var konsistente med manglende overholdelse af behandlingen.

I dette studie udviklede 2 patienter, der blev behandlet med Epclusa i 12 eller 24 uger uden ribavirin, NS5B S282T ved lave niveauer (< 5 %) sammen med L159F.

Virkning af HCV-resistensassocierede varianter ved *baseline* på behandlingsresultatet

Studier med patienter uden cirrose og patienter med kompenseret cirrose

Der blev udført analyser for at undersøge forbindelsen mellem præeksisterende NS5A-RAV'er ved *baseline* og behandlingsresultatet for patienter uden cirrose eller med kompenseret cirrose i tre kliniske fase III-studier (ASTRAL-1, ASTRAL-2 og ASTRAL-3). Af de 1.035 patienter, der blev behandlet med sofosbuvir/velpatasvir i de tre kliniske fase III-studier, blev 1.023 patienter inkluderet i

analysen af NS5A–RAV'er. 7 patienter blev ekskluderet, da de hverken opnåede vedvarende virologisk respons (SVR12) eller havde virologisk svigt, og yderligere 5 patienter blev ekskluderet, da NS5A-gensekventering svigtede. I den samlede analyse af fase III-studierne havde 380/1.023 (37 %) af patienterne virus med NS5A–RAV'er ved *baseline*. Patienter inficeret med HCV-genotype 2, 4 eller 6 havde en højere prævalens af NS5A–RAV'er (henholdsvis 70 %, 63 % og 52 %) sammenlignet med patienter inficeret med HCV-genotype 1 (23 %), genotype 3 (16 %) og genotype 5 (18 %).

RAV'er ved *baseline* havde ingen relevant indvirkning på SVR12-raten hos patienter, der var inficeret med HCV-genotype 1, 2, 4, 5 eller 6, som opsummeret i tabel 6. Genotype 3-inficerede patienter med NS5A-RAV Y93H ved *baseline* havde en lavere SVR12-rate end patienter uden Y93H efter behandling med Epclusa i 12 uger, som opsummeret i tabel 7. I ASTRAL-3-studiet blev Y93H-RAV detekteret ved *baseline* hos 9 % af de patienter, der blev behandlet med Epclusa.

Tabel 6: SVR12 hos patienter med eller uden NS5A–RAV'er ved *baseline* efter HVC-genotype (studierne ASTRAL-1, ASTRAL-2 og ASTRAL-3).

	Epclusa i 12 uger			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotype 2, 4, 5 eller 6	I alt
Med enhver NS5A–RAV'er ved <i>baseline</i>	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Uden NS5A-RAV'er ved <i>baseline</i>	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabel 7: SVR12 hos patienter med og uden Y93H ved *baseline*, 1 % *cut-off* (resistensanalysepopulationsgruppe) ASTRAL 3

	Epclusa i 12 uger		
	Alle forsøgspersoner (n = 274)	Med cirrose (n = 80)	Uden cirrose (n = 197)
Samlet	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 % KI	92,9 % til 98,0 %	82,8 % til 96,4 %	92,8 % til 98,6 %
SVR med Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 % KI	63,9 % til 95,5 %	6,8 % til 93,2 %	69,6 % til 98,8 %
SVR uden Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 % KI	94,3 % til 98,9 %	85,3 % til 97,8 %	95,9 % til 99,9 %

NS5B-NI-RAV S282T blev ikke detekteret i *baseline*-NS5B-sekvensen hos nogen af patienterne i fase III-studier. SVR12 blev opnået hos alle 77 patienter, der har NS5B-NI–RAV'er ved *baseline*, herunder N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I og S282G+V321I.

Studier med patienter med dekompeniseret cirrose (CPT-klasse B)

Der blev udført analyser for at undersøge forbindelsen mellem præeksisterende NS5A-RAV'er ved *baseline* og behandlingsresultatet for patienter med dekompeniseret cirrose i et klinisk fase III-studie (ASTRAL-4). Ud af de 87 patienter, der blev behandlet med Epclusa + RBV, blev 85 patienter inkluderet i analysen af NS5A-RAV'er. 2 patienter blev ekskluderet, da de hverken opnåede SVR12 eller havde virologisk svigt. Blandt de patienter, der fik behandling med Epclusa + RBV i 12 uger, havde 29 % (25/85) af patienterne virus med NS5A–RAV'er ved *baseline*: 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) og 50 % (1/2) for patienter med henholdsvis genotype 1-, 2-, 3- og 4-HCV.

SVR12 hos patienter med eller uden NS5A–RAV'er ved *baseline* i gruppen, der fik Epclusa + RBV i 12 uger i dette studie, er vist i tabel 8.

Tabel 8: SVR12 hos patienter med eller uden NS5A–RAV'er ved *baseline* efter HVC-genotype (ASTRAL-4-studiet).

	Epclusa + RBV 12 uger			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotype 2 eller 4	I alt
Med enhver NS5A-RAV ved <i>baseline</i>	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Uden NS5A-RAV'er ved <i>baseline</i>	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Den ene genotype 3-patient, der havde NS5A-RAV'er ved *baseline* og ikke opnåede SVR12, havde NS5A-substitution Y93H ved *baseline*. Farmakokinetiske data fra denne patient var konsistente med manglende overholdelse af behandlingen.

Tre patienter i gruppen, der fik Epclusa + RBV i 12 uger, havde NS5B-NI–RAV'er ved *baseline* (N142T og L159F), og alle tre patienter opnåede SVR12.

Krydsresistens

In vitro-data indikerer, at størstedelen af NS5A-RAV'er med resistens over for ledipasvir og daclatasvir, forblev følsomme for velpatasvir. Velpatasvir var fuldt aktivt mod den sofosbuvir-resistensassocierede substitution S282T i NS5B, mens alle substitutioner i NS5A, der er forbundet med resistens over for velpatasvir, var fuldt følsomme for sofosbuvir. Både sofosbuvir og velpatasvir var fuldt aktive mod substitutioner, der var forbundet med resistens over for andre klasser af direkte virkende antivirale midler med forskellige virkningsmekanismer, såsom NS5B-non-nukleosidhæmmere og NS3-proteasenhæmmere. Virkningen af Epclusa er ikke blevet vurderet hos patienter, hvor tidligere behandling med andre regimer, der omfatter en NS5A-hæmmer, er mislykket.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af Epclusa blev evalueret i tre fase III-studier hos patienter med genotype 1- til 6-HCV-infektion med eller uden kompenseret cirrose, et fase III-studie hos patienter med genotype 1- til 6-HCV-infektion med dekompenaseret cirrose og et fase III-studie hos patienter med samtidig infektion med HCV/hiv 1 og med genotype 1- til 6-HCV-infektion, som opsummeret i tabel 9.

Tabel 9: Studier udført med Epclusa hos patienter med genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-HCV-infektion

Studie	Population	Studiearme (antal patienter behandlet)
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5 og 6 TN og TE uden cirrose eller med kompenseret cirrose	Epclusa i 12 uger (624) Placebo i 12 uger (116)
ASTRAL-2	Genotype 2 TN og TE uden cirrose eller med kompenseret cirrose	Epclusa i 12 uger (134) SOF+RBV i 12 uger (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 TN og TE uden cirrose eller med kompenseret cirrose	Epclusa i 12 uger (277) SOF+RBV i 24 uger (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6 TN og TE med dekompenaseret CPT-klasse B-cirrose	Epclusa i 12 uger (90) Epclusa + RBV i 12 uger (87) Epclusa i 24 uger (90)
ASTRAL-5	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6 TN og TE uden cirrose eller med kompenseret cirrose og med samtidig infektion med HCV/hiv 1	Epclusa i 12 uger (106)

TN = Behandlingsnaive patienter. TE = Behandlingserfarne patienter (herunder patienter, der havde oplevet behandlingssvigt med et regime baseret på peginterferon alfa + ribavirin med eller uden en HCV-proteasenhæmmer)
SOF: sofosbuvir. RBV: ribavirin

Ribavirin-dosis var vægtbaseret (1.000 mg dagligt til patienter < 75 kg og 1.200 mg til patienter ≥ 75 kg) og fordelt på 2 doser, når det blev anvendt i kombination med sofosbuvir i ASTRAL-2- og

ASTRAL-3-studierne eller i kombination med Epclusa i ASTRAL-4-studiet. Dosisjustering af ribavirin blev udført i henhold til ordinationsoplysningerne for ribavirin. Serum-HCV-RNA blev målt i løbet af de kliniske studier vha. COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (version 2.0) med en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 15 IE/ml. Vedvarende virologisk respons (SVR12), defineret som HCV-RNA under LLOQ 12 uger efter behandlingsophør, var det primære endepunkt til bestemmelse af HCV-helbredelsesraten.

Kliniske studier hos patienter uden cirrose og patienter med kompenseret cirrose

Voksne inficeret med genotype 1-, 2-, 4-, 5- og 6-HCV – ASTRAL-1 (studie 1138)

ASTRAL-1 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, der evaluerede 12 ugers behandling med Epclusa *versus* med 12 uger med placebo hos patienter med genotype 1-, 2-, 4-, 5- eller 6-HCV-infektion. Patienter med genotype 1-, 2-, 4- eller 6-HCV-infektion blev randomiseret i et 5:1-forhold til behandling med Epclusa i 12 uger eller placebo i 12 uger. Patienter med genotype 5-HCV-infektion blev tilmeldt Epclusa-gruppen. Randomisering blev stratificeret efter HCV-genotype (1, 2, 4, 6 og ubestemt) og tilstedeværelse eller fravær af cirrose.

De demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika var afbalancerede mellem Epclusa- og placebogruppen. Medianalderen for de 740 behandlede patienter var 56 år (18-82 år). 60 % af patienterne var mænd, 79 % var hvide, og 9 % var sorte. 21 % havde *baseline*-BMI ≥ 30 kg/m², andelen af patienter med genotype 1-, 2-, 4-, 5- eller 6-HCV-infektion var henholdsvis 53 %, 17 %, 19 %, 5 % og 7 %. 69 % havde non-CC IL28B-alleler (CT eller TT). 74 % havde HCV-RNA-niveau ved *baseline* på mindst 800.000 IE/ml. 19 % havde kompenseret cirrose, og 32 % var behandlingserfarne.

Tabel 10 viser SVR12 i ASTRAL-1-studiet efter HCV-genotyper. Ingen patienter i placebogruppen opnåede SVR12.

Tabel 10: SVR12 i studiet ASTRAL-1 efter HCV-genotype

	Epclusa i 12 uger (n = 624)							
	I alt (alle GT'er) (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)	I alt (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)
Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12								
Virologisk svigt under behandling	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recidiv ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Andet ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotype

a. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV-RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt.

Voksne med genotype 2-HCV-infektion – ASTRAL-2 (studie 1139)

ASTRAL-2 var et randomiseret åbent studie, der evaluerede 12 ugers behandling med Epclusa *versus* 12 ugers behandling med SOF+RBV hos patienter med genotype 2-HCV-infektion. Patienterne blev randomiseret i et 1:1-forhold til behandling med Epclusa i 12 uger eller SOF+RBV i 12 uger. Randomisering blev stratificeret efter tilstedeværelse eller fravær af cirrose og tidligere behandlingserfaring (behandlingsnaive *versus* behandlingserfarne).

De demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika var afbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Medianalderen for de 266 behandlede patienter var 58 år (23-81 år). 59 % af patienterne var mænd, 88 % var hvide, 7 % var sorte. 33 % havde *baseline*-BMI ≥ 30 kg/m². 62 %

havde non-CC IL28B-alleler (CT eller TT). 80 % havde HCV-RNA-niveau ved *baseline* på mindst 800.000 IE/ml. 14 % havde kompenseret cirrose, og 15 % var behandlingserfarne.

Tabel 11 viser SVR12 for ASTRAL-2-studiet.

Tabel 11: SVR12 i studie ASTRAL-2 (HCV-genotype 2)

	Epclusa i 12 uger (n = 134)	SOF+RBV i 12 uger (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12		
Virologisk svigt under behandling	0/134	0/132
Recidiv ^a	0/133	5 % (6/132)
Andet ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV-RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt.

Behandling med Epclusa i 12 uger viste statistisk superioritet ($p = 0,018$) i forhold til behandling med SOF+RBV i 12 uger (behandlingsdifferens +5,2 %; 95 % konfidensinterval: +0,2 % til +10,3 %).

Voksne med genotype 3-HCV-infektion – ASTRAL-3 (studie 1140)

ASTRAL-3 var et randomiseret åbent studie, der evaluerede 12 ugers behandling med Epclusa *versus* 24 ugers behandling med SOF+RBV hos patienter med genotype 3-HCV-infektion. Patienterne blev randomiseret i et 1:1-forhold til behandling med Epclusa i 12 uger eller SOF+RBV i 24 uger.

Randomisering blev stratificeret efter tilstedeværelse eller fravær af cirrose og tidligere behandlingserfaring (behandlingsnaive *versus* behandlingserfarne).

De demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika var afbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Medianalderen for de 552 behandlede patienter var 52 år (19-76 år). 62 % af patienterne var mænd, 89 % var hvide, 9 % var asiater, 1 % var sorte. 20 % havde *baseline*-BMI ≥ 30 kg/m². 61 % havde non-CC IL28B-alleler (CT eller TT). 70 % havde HCV-RNA-niveau ved *baseline* på mindst 800.000 IE/ml. 30 % havde kompenseret cirrose, og 26 % var behandlingserfarne.

Tabel 12 viser SVR12 for ASTRAL-3-studiet.

Tabel 12: SVR12 i studie ASTRAL-3 (HCV-genotype 3)

	Epclusa i 12 uger (n = 277)	SOF+RBV 24 uger (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR12		
Virologisk svigt under behandling	0/277	< 1 % (1/275)
Recidiv ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Andet ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV-RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt.

Behandling med Epclusa i 12 uger viste statistisk superioritet ($p < 0,001$) i forhold til behandling med SOF+RBV i 24 uger (behandlingsdifferens +14,8 %, 95 % konfidensinterval: +9,6 % til +20,0 %).

SVR12 for udvalgte undergrupper vises i tabel 13.

Tabel 13: SVR12 i udvalgte undergrupper i studie ASTRAL-3 (HCV-genotype 3)

SVR12	Epclusa 12 uger		SOF+RBV 24 uger ^a	
	Behandlingsnaive (n = 206)	Behandlingserfarne (n = 71)	Behandlingsnaive (n = 201)	Behandlingserfarne (n = 69)
Uden cirrose	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Med cirrose	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Fem patienter med manglende cirrosestatus i gruppen, der fik SOF+RBV i 24 uger, blev ekskluderet fra denne undergruppeanalyse.

Kliniske studier med patienter med dekompenaseret cirrose – ASTRAL-4 (studie1137)

ASTRAL-4 var et randomiseret åbent studie med patienter med genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-HCV-infektion og CPT-klasse B-cirrose. Patienterne blev randomiseret i et 1:1:1-forhold til behandling med Epclusa i 12 uger, Epclusa + RBV i 12 uger eller Epclusa i 24 uger. Randomisering blev stratificeret efter HCV-genotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 og ubestemt).

De demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika var afbalanceret mellem behandlingsgrupperne. Medianalderen for de 267 behandlede patienter var 59 år (40-73 år). 70 % af patienterne var mænd, 90 % var hvide, 6 % var sorte, 42 % havde *baseline*-BMI \geq 30 kg/m². Andelen af patienter med genotype 1-, 2-, 3-, 4- eller 6-HCV var henholdsvis 78 %, 4 %, 15 %, 3 % og < 1 % (1 patient). Der var ingen patienter med genotype 5-HCV-infektion. 76 % af patienterne havde non-CC IL28B-alleler (CT eller TT). 56 % havde HCV-RNA-niveau ved *baseline* på mindst 800.000 IE/ml. 55 % var behandlingserfarne. Henholdsvis 90 % og 95 % af patienterne havde CPT-klasse B-cirrose og MELD (*Model for End Stage Liver Disease*)-score \leq 15 ved *baseline*.

Tabel 14 viser SVR12 i ASTRAL-4-studiet efter HCV-genotype.

Tabel 14: SVR12 i studiet ASTRAL-4 efter HCV-genotype

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

a. n = 4 for genotype 2 og n = 4 for genotype 4

b. n = 4 for genotype 2 og n = 2 for genotype 4

c. n = 4 for genotype 2, n = 2 for genotype 4 og n = 1 for genotype 6.

Tabel 15 viser det virologiske resultat for patienter med genotype 1- eller 3-HCV-infektion i ASTRAL-4-studiet.

Ingen patienter med genotype 2-, 4- eller 6-HVC-infektion oplevede virologisk svigt.

Tabel 15: Virologisk resultat for patienter med genotype 1- og 3-HCV-infektion i studie ASTRAL-4

	Epclusa 12 uger	Epclusa + RBV 12 uger	Epclusa 24 uger
Virologisk svigt (recidiv og svigt under behandling)			
Genotype 1 ^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotype 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotype 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotype 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Andet ^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Der var ingen patienter med genotype 1-HCV, der havde virologisk svigt under behandlingen.

b. En patient havde virologisk svigt under behandlingen. Farmakokinetiske data fra denne patient var konsistente med manglende overholdelse af behandlingen.

c. En patient havde virologisk svigt under behandlingen.

d. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt.

Ændringer i de parametre, der findes i CPT-scoringssystemet, hos patienter, der opnåede SVR12 i ASTRAL-4 (alle 3 regimer) er vist i tabel 16.

Tabel 16: Ændringer i CPT-scoreparametre fra *baseline* til uge 12 og 24 efter behandling hos patienter, der opnåede SVR12, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encefalopati
Uge 12 efter behandling (N=236), % (n/N)					
Reduceret score (forbedring)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Ingen ændring	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Øget score (forværring)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Ingen vurdering	7	7	7	7	7
Uge 24 efter behandling (N=236), % (n/N)					
Reduceret score (forbedring)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Ingen ændring	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Øget score (forværring)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Ingen vurdering	23	23	23	23	23

Bemærk: Hyppighed af ascites ved *baseline* var: 20 % ingen, 77 % let/moderat, 3 % svær
Hyppighed af encefalopati ved *baseline* var: 38 % ingen, 62 % grad 1-2.

Kliniske studier hos patienter med samtidig infektion med HCV/hiv 1 – ASTRAL-5 (studie 1202)

ASTRAL-5 evaluerede 12 ugers behandling med Epclusa hos patienter med genotype 1-, 2-, 3- eller 4-HCV-infektion med samtidig infektion med hiv 1 (patienter med genotype 5 og 6 HCV kunne deltage, men sådanne patienter blev ikke inkluderet). Patienterne var i stabil hiv 1-antiretroviral behandling, der omfattede emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller abacavir/lamivudin administreret sammen med en hiv-proteasehæmmer boostet med ritonavir (atazanavir, darunavir eller lopinavir), rilpivirin, raltegravir eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat/elvitegravir/cobicistat.

Medianalderen for de 106 behandlede patienter var 57 år (25-72 år); 86 % af patienterne var mænd, 51 % var hvide, 45 % var sorte, 22 % havde *baseline*-BMI ≥ 30 kg/m², 19 patienter (18 %) havde kompenseret cirrose, og 29 % var behandlingserfarne. Det samlede gennemsnitlige CD4+-tal var 598 celler/ μ l (183-1.513 celler/ μ l).

Tabel 17 viser SVR12 i ASTRAL-5-studiet efter HCV-genotyper.

Tabel 17: SVR12 i studiet ASTRAL-5 efter HCV-genotype

	Epclusa i 12 uger (n = 106)						
	I alt (alle GT'er) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	I alt (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR							
Virologisk svigt under behandling	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidiv ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Andet ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotype

a. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV-RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt.

SVR12 blev opnået af 19/19 patienter med cirrose. Ingen patienter havde hiv 1-*rebound* i løbet af studiet, og CD4+-tallene var stabile under behandlingen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Epclusa i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af kronisk hepatitis C (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Ældre

Kliniske studier med Epclusa inkluderede 156 patienter i alderen 65 og derover (12 % af det samlede antal patienter i kliniske fase III-studier). De observerede responsrater hos patienter ≥ 65 år var sammenlignelige med raterne hos patienter < 65 år i alle behandlingsgrupper.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De farmakokinetiske egenskaber for sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir er blevet evalueret hos raske voksne personer og hos patienter med kronisk hepatitis C. Efter oral administration af Epclusa blev sofosbuvir absorberet hurtigt, og median maksimal plasmakoncentration blev observeret 1 time efter dosering. Median maksimal plasmakoncentration af GS-331007 blev observeret 3 timer efter dosering. Velpatasvirs mediane maksimale koncentration blev observeret 3 timer efter dosering.

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse hos HCV-inficerede patienter var middel- AUC_{0-24} for sofosbuvir ($n = 982$), GS-331007 ($n = 1.428$) og velpatasvir ($n = 1.425$) hhv. 1.260, 13.970 og 2.970 ng•t/ml ved *steady state*. *Steady state*- C_{max} for sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir var hhv. 566, 868 og 259 ng/ml. AUC_{0-24} og C_{max} for sofosbuvir og GS-331007 var sammenlignelige hos raske voksne personer og hos patienter med HCV-infektion. I forhold til raske personer ($n = 331$) var AUC_{0-24} og C_{max} for velpatasvir hhv. 37 % lavere og 41 % lavere hos HCV-inficerede patienter.

Virkning af mad

I forhold til fastende tilstand resulterede administration af en enkelt dosis Epclusa sammen med et måltid med moderat fedtindhold (~600 kcal, 30 % fedt) eller højt fedtindhold (~800 kcal, 50 % fedt) i en stigning på henholdsvis 34 % og 21 % i AUC_{0-inf} for velpatasvir og henholdsvis 31 % og 5 % i C_{max} for velpatasvir. Måltidet med moderat eller højt fedtindhold øgede AUC_{0-inf} for sofosbuvir med hhv. 60 % og 78 %, men påvirkede ikke i væsentlig grad C_{max} for sofosbuvir. Måltidet med moderat eller højt fedtindhold ændrede ikke AUC_{0-inf} for GS-331007, men resulterede i hhv. en 25 % og 37 % stigning i C_{max} . Responsraterne i fase III-studier var sammenlignelige hos HCV-inficerede patienter, der fik Epclusa med eller uden mad. Epclusa kan administreres uden hensyntagen til mad.

Fordeling

Sofosbuvir er ca. 61-65 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i intervallet fra 1 µg/ml til 20 µg/ml. Proteinbindingen af GS-331007 var minimal i humant plasma. Efter en enkelt 400 mg-dosis af [^{14}C]-sofosbuvir hos raske personer var forholdet af [^{14}C]-radioaktivitet mellem blod og plasma ca. 0,7.

Velpatasvir er $> 99,5$ % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i intervallet fra 0,09 µg/ml til 1,8 µg/ml. Efter en enkelt 100 mg-dosis af [^{14}C]-velpatsvir hos raske personer var forholdet af [^{14}C]-radioaktivitet mellem blod og plasma fra 0,52 til 0,67.

Biotransformation

Sofosbuvir metaboliseres i udstrakt grad i leveren under dannelse af den farmakologisk aktive nukleosid-analog triphosphat GS-461203. Den metaboliske aktiveringsvej omfatter sekventiel hydrolyse af carboxylesterdelen, hvilket katalyseres af humant cathepsin A (CatA) eller carboxylesterase 1 (CES1) og phosphoramidat-kløvning via histidin-triad nukleotid-bindende

protein 1 (HINT1), efterfulgt af fosforylering via pyrimidin-nukleotid-biosyntesevejen. Defosforylering resulterer i dannelse af nukleosidmetabolitten GS-331007, der ikke kan refosforyleres effektivt, og som mangler anti-HCV-aktivitet *in vitro*. Sofosbuvir og GS-331007 er hverken substrater for eller hæmmere af UGT1A1 eller enzymene CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Efter en enkelt oral 400 mg-dosis af [¹⁴C]-sofosbuvir udgjorde GS-331007 ca. > 90 % af den samlede systemiske eksponering.

Velpatasvir er substrat for CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 med langsom omsætning. Efter en enkelt dosis på 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir var størstedelen (> 98 %) af radioaktiviteten i plasma moderstof. Den monohydroxylerede og desmetylerede velpatasvir var de metabolitter, der blev identificeret i humant plasma. Umdannet velpatasvir er den primære form, der er til stede i fæces.

Elimination

Efter en enkelt oral 400 mg-dosis af [¹⁴C]-sofosbuvir var den gennemsnitlige totale genfinding af [¹⁴C]-radioaktivitet over 92 %, og henholdsvis ca. 80 %, 14 % og 2,5 % blev genfundet i urin, fæces og udåndingsluft. Størstedelen af den sofosbuvirdosis, der blev genfundet i urinen, var GS-331007 (78 %), men 3,5 % blev genfundet som sofosbuvir. Disse data indikerer, at renal clearance er den primære eliminationsvej for GS-331007. De mediane terminale halveringstider for sofosbuvir og GS-331007 efter administration af Epclusa var hhv. 0,5 og 25 timer.

Efter en enkelt oral 100 mg-dosis af [¹⁴C]-velpatasvir var den gennemsnitlige totale genfinding af [¹⁴C]-radioaktivitet 95 %, og henholdsvis ca. 94 % og 0,4 % blev genfundet i fæces og urin. Umdannet velpatasvir var den form, der primært var til stede i fæces, hvor den i gennemsnit udgjorde 77 % af den administrerede dosis, efterfulgt af monohydroxyleret velpatasvir (5,9 %) og desmetyleret velpatasvir (3,0 %). Disse data indikerer, at galdeudskillelse af moderstoffet er en primær eliminationsvej for velpatasvir. Den mediane terminale halveringstid for velpatasvir efter administration af Epclusa er ca. 15 timer.

Linearitet/non-linearitet

Velpatasvir-AUC øges næsten proportionalt med dosis over doseringsintervallet fra 25 mg til 150 mg. AUC for sofosbuvir og GS-331007 er næsten proportional med dosis over doseringsintervallet fra 200 mg til 1.200 mg.

In vitro risikoen for lægemiddelinteraktioner mellem sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir og velpatasvir er substrater for lægemiddeltransportørerne P-gp og BCRP, hvorimod GS-331007 ikke er det. Velpatasvir er også substrat for OATP1B. *In vitro* blev der set langsom metabolisk omsætning af velpatasvir via CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4.

Velpatasvir hæmmer lægemiddeltransportørerne P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3, og dets involvering i lægemiddelinteraktioner med disse transportører er primært begrænset til absorptionsprocessen. Ved en klinisk relevant plasmakoncentration hæmmer velpatasvir ikke levertransportørerne galdesalteksportpumpe (BSEP), natriumtaurocholat-cotransporterprotein (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 eller organisk kation-transporter (OCT) 1, de renale transportører OCT2, OAT1, OAT3, multidrug resistensassocieret protein 2 (MRP2) eller multidrug og toksisk ekstrusionsprotein (MATE) 1, CYP-zymer eller uridinglukuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymet.

Sofosbuvir og GS-331007 hæmmer ikke lægemiddeltransportørerne P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. GS-331007 hæmmer ikke OAT1, OCT2 og MATE1.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Race og køn

Der blev ikke identificeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle, der skyldes race eller køn, for sofosbuvir, GS-331007 eller velpatasvir.

Aldre

Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter viste, at inden for det analyserede aldersinterval (18 til 82 år) havde alder ingen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for sofosbuvir, GS-331007 eller velpatasvir.

Nedsat nyrefunktion

Sofosbuvirs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 400 mg blev undersøgt hos HCV-negative patienter med let ($eGFR \geq 50$ og < 80 ml/min/1,73 m²), moderat ($eGFR \geq 30$ og < 50 ml/min/1,73 m²) eller svært nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) og hos patienter med ESRD, der krævede hæmodialyse. I forhold til patienter med normal nyrefunktion ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²) var sofosbuvirs AUC_{0-inf} 61 %, 107 % og 171 % højere ved let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, mens AUC_{0-inf} for GS-331007 var hhv. 55 %, 88 % og 451 % højere. Hos patienter med ESRD var sofosbuvirs AUC_{0-inf} 28 % højere, når sofosbuvir blev doseret 1 time før hæmodialyse, sammenlignet med 60 % højere, når sofosbuvir blev doseret 1 time efter hæmodialyse. AUC_{0-inf} for GS-331007 hos patienter med ESRD, der fik sofosbuvir 1 time før eller 1 time efter hæmodialyse, var mindst hhv. 10 gange og 20 gange højere. GS-331007 fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 53 %. Efter en enkelt dosis på 400 mg sofosbuvir fjernede en 4-timers hæmodialysesession 18 % af den administrerede sofosbuvir-dosis (se pkt. 4.2).

Velpatasvirs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 100 mg velpatasvir blev undersøgt hos HCV-negative patienter med svært nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$ ml/min ved Cockcroft-Gault). I forhold til personer med normal nyrefunktion var velpatasvirs AUC_{inf} 50 % højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt efter 7 dages dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-inficerede patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT-klasse B og C). I forhold til patienter med normal leverfunktion var sofosbuvirs AUC_{0-24} 126 % og 143 % højere ved moderat og svært nedsat leverfunktion, mens AUC_{0-24} af GS-331007 var hhv. 18 % og 9 % højere. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter indikerer, at cirrose (herunder dekomenseret cirrose) ikke havde nogen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007.

Velpatasvirs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 100 mg velpatasvir blev undersøgt hos HCV-negative patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT-klasse B og C). Sammenlignet med personer med normal leverfunktion var velpatasvirs samlede plasmaeksposering (AUC_{inf}) sammenlignelig hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter indikerer, at cirrose (herunder dekomenseret cirrose) ikke havde nogen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for velpatasvir (se pkt. 4.2).

Legemsvægt

Legemsvægt havde ikke nogen klinisk signifikant indvirkning på eksponeringen for sofosbuvir eller velpatasvir i henhold til en populationsfarmakokinetisk analyse.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Sofosbuvir

I studier med gnavere kunne der ikke registreres nogen eksponering for sofosbuvir sandsynligvis på grund af høj esteraseaktivitet, og eksponering for den vigtigste metabolit GS-331007 blev i stedet anvendt til estimering af eksponeringsgrænser.

Sofosbuvir var ikke genotoksisk i et arsenal af *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse ved brug af humane lymfocytter fra perifert blod og *in vivo*-mikronukleus-analyser hos mus. Der blev ikke observeret nogen teratogen virkning af sofosbuvir i studier af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. Sofosbuvir havde ingen negative virkninger på adfærd, reproduktion eller afkomets udvikling hos rotter i et udviklingsstudie før og efter fødslen.

Sofosbuvir var ikke et karcinogen i de 2-årige karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter ved GS-331007-eksponeringer op til hhv. 15 og 9 gange højere end den humane eksponering.

Velpatasvir

Velpatasvir var ikke genotoksisk i et arsenal af *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse ved brug af humane lymfocytter fra perifert blod og *in vivo*-mikronukleus-analyser hos rotter.

Velpatasvir var ikke karcinogen i det 6 måneder lange rasH2-studie med transgene mus og i de 2-årige karcinogenicitetsstudier med rotter ved eksponeringer hhv. mindst 50 gange og 5 gange højere end den humane eksponering.

Velpatasvir havde ingen negative virkninger på parring og fertilitet. Der blev ikke observeret nogen teratogene virkninger i studier af udviklingstoksicitet hos mus og rotter med velpatasvir ved AUC-eksponeringer ca. hhv. 31 og 6 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis. Der sås dog en mulig teratogen virkning hos kaniner, hvor der sås en stigning i samlede viscerale misdannelser hos dyr, der blev udsat for AUC-eksponeringer på op til 0,7 gange den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt. I udviklingsstudiet hos rotter før og efter fødslen havde velpatasvir ingen negative virkninger på adfærd, reproduktion eller udvikling hos afkommet ved AUC-eksponeringer ca. 5 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Copovidon
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Polyethylenglycol
Talcum
Rød jernoxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Epclusatabletter leveres i en beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med et børnesikret lukke af polypropylen, som indeholder 28 filmovertrukne tabletter med en polyesterspiral.

Følgende pakningsstørrelse er tilgængelig: kartonæske indeholdende 1 beholder med 28 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1116/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 06 juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at vurdere recidiv af hepatocellulært karcinom associeret med Eplusa skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et prospektivt sikkerhedsstudie baseret på en vedtagen protokol med brug af data fra en kohorte af en veldefineret gruppe patienter. Den endelige studierapport skal indsendes i:	2. kvartal 2021

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epclusa 400 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
sofosbuvir/velpatasvir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir og 100 mg velpatasvir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1116/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Epclusa [Kun ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Epclusa 400 mg/100 mg filmovertrukne tabletter sofosbuvir/velpatasvir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Epclusa
3. Sådan skal du tage Epclusa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Epclusa er et lægemiddel, der indeholder de aktive stoffer sofosbuvir og velpatasvir i den samme tablet. Det gives til behandling af voksne i alderen 18 år og derover med en kronisk (langvarig) virusinfektion i leveren, der kaldes hepatitis C.

De aktive stoffer i dette lægemiddel arbejder sammen ved at blokere to forskellige proteiner, som viruset skal bruge til at vokse og formere sig, og gør det derved muligt at udrydde infektionen permanent i kroppen.

Epclusa tages nogle gange sammen med et andet lægemiddel, der hedder ribavirin.

Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for de andre lægemidler, som du tager sammen med Epclusa. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om dine lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Epclusa

Tag ikke Epclusa

- Hvis du er allergisk over for sofosbuvir, velpatasvir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Epclusa (angivet i punkt 6).

→ Hvis dette gælder for dig, må du ikke tage Epclusa, og du skal straks fortælle det til lægen.

- Hvis du aktuelt tager nogle af de følgende lægemidler:
 - rifampicin og rifabutin (antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose)

- **Perikon** (*Hypericum perforatum* – et naturlægemiddel, der anvendes mod depression)
- **carbamazepin, phenobarbital og phenytoin** (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge, hvis du:

- **har andre leverproblemer** end hepatitis C, for eksempel
 - **hvis du har** eller har haft en infektion med **hepatitis B-virus**, da din læge måske vil overvåge dig tættere
 - **hvis du har gennemgået en levertransplantation**
- **har nyreproblemer**, da Epclusa ikke er fuldstændigt undersøgt hos patienter med alvorlige nyreproblemer
- **er i behandling for hiv-infektion**, da din læge kan ønske at overvåge dig nøjere.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Epclusa, hvis:

- du får eller inden for de seneste par måneder har fået lægemidlet amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme (lægen kan overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel).
- hvis du har diabetes. Det kan være, at dit blodsukker skal overvåges tættere, og/eller at din diabetesmedicin skal justeres efter påbegyndelse af behandling med Epclusa. Nogle patienter med diabetes har oplevet lavt blodsukker (hypoglykæmi) efter påbegyndelse af behandling med lægemidler som Epclusa.

Sig det straks til lægen, hvis du tager et hvilket som helst lægemiddel mod hjerteproblemer, og du under behandlingen oplever:

- åndenød
- svimmelhed
- hjertebanken
- besvimelsesanfald

Blodprøver

Din læge vil undersøge dit blod før, under og efter din behandling med Epclusa. Dette gøres så:

- Din læge kan beslutte, om du skal tage Epclusa og hvor længe
- Din læge kan bekræfte, at behandlingen har virket, og at du ikke længere har hepatitis C-virus.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år. Epclusa er endnu ikke undersøgt hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Epclusa

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Warfarin og lignende lægemidler, såkaldte vitamin K-antagonister, der anvendes til fortynding af blodet. Din læge kan være nødt til hyppigere at kontrollere, hvor godt dit blod størkner.

Er du i tvivl, så tal med lægen eller apotekspersonalet.

Nogle lægemidler må ikke tages sammen med Epclusa.

- **Tag ikke andre lægemidler, der indeholder sofosbuvir, et af de aktive stoffer i Epclusa.**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af følgende lægemidler:

- **amiodaron** mod uregelmæssig hjerterytme
- **rifapentin** (antibiotikum, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose)
- **oxcarbazepin** (anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)

- **tenofoviridisoproxilfumarat** eller et hvilket som helst lægemiddel, der indeholder tenofoviridisoproxilfumarat (anvendes til at behandle hiv-infektion)
- **efavirenz** (anvendes til at behandle hiv-infektion)
- **digoxin** (anvendes til at behandle hjertesygdomme)
- **dabigatran** (anvendes til at fortynde blodet)
- **modafinil** (anvendes til at behandle søvnforstyrrelser)
- **rosuvastatin** eller **andre statiner** (anvendes til at behandle forhøjet kolesterol).

Hvis du tager Epclusa sammen med nogle af disse lægemidler, kan det forhindre, at lægemidlerne virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger mere udtalte. Det kan være nødvendigt, at din læge giver dig et andet lægemiddel, eller justerer dosis af det lægemiddel, du tager. Denne ændring kan vedrøre Epclusa eller andre lægemidler, du måtte tage.

- **Få rådgivning fra en læge eller apotekspersonalet**, hvis du tager lægemidler, der anvendes til at behandle **mavesår, halsbrand eller sure opstød**, da disse kan nedsætte mængden af velpatasvir i blodet. Disse lægemidler omfatter:
 - syreneutraliserede midler (såsom aluminium/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat). Disse lægemidler skal tages mindst 4 timer før eller 4 timer efter Epclusa.
 - protonpumpehæmmere (såsom omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Epclusa skal tages sammen med mad, 4 timer før du får en protonpumpehæmmer.
 - H₂-receptorantagonister (såsom famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Hvis du har behov for høje doser af disse lægemidler, kan din læge give dig et andet lægemiddel i stedet eller justere dosis af det lægemiddel, du tager.

Disse lægemidler kan nedsætte mængden af velpatasvir i blodet. Hvis du tager et af disse lægemidler, vil din læge enten give dig et andet lægemiddel mod mavesår, halsbrand eller sure opstød, eller anbefale, hvordan og hvornår du tager lægemidlet.

Graviditet og prævention

Virkingen af Epclusa under graviditet er ukendt. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Epclusa anvendes nogle gange sammen med ribavirin. Ribavirin kan skade dit ufødte barn. Derfor er det meget vigtigt, at du (eller din partner) ikke bliver gravid i løbet af denne behandling eller i en periode efter, behandlingen er afsluttet. Du skal læse punktet "Graviditet" i indlægssedlen for ribavirin meget grundigt. Spørg din læge om en effektiv præventionsmetode, som er egnet til dig og din partner.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Epclusa. Det vides ikke, om sofosbuvir og velpatasvir, de to aktive stoffer i Epclusa, udskilles i mælken hos mennesker.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Epclusa vil ikke påvirke din evne til at føre køretøjer eller anvende værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Epclusa

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er **én tablet én gang om dagen i 12 uger**.

Slug tabletten hel med eller uden mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles, da den har en meget bitter smag.

Hvis du tager et syreneutraliserende middel, skal du tage det mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Epclusa.

Hvis du tager en protonpumpehæmmer, skal Epclusa tages sammen med mad, 4 timer før du tager en protonpumpehæmmer.

Hvis du kaster op, efter du har taget Epclusa, kan det påvirke mængden af Epclusa i blodet. Dette kan få Epclusa til at virke mindre effektivt.

- Hvis du kaster op **mindre end 3 timer efter**, du har taget Epclusa, skal du tage en ny tablet.
- Hvis du kaster op **mere end 3 timer efter**, du har taget Epclusa, skal du ikke tage en anden tablet før din næste skemalagte tablet.

Hvis du har taget for meget Epclusa

Hvis du utilsigtet har taget mere end den anbefalede dosis, skal du straks kontakte lægen eller den nærmeste skadestue for rådgivning. Tag tabletbeholderen med, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Epclusa

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel.

Hvis du glemmer en dosis, skal du regne ud, hvor lang tid der er gået, siden du sidst tog Epclusa:

- **Hvis du opdager det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, du normalt tager Epclusa, skal du tage tabletten snarest muligt. Tag dernæst den næste dosis til sædvanlig tid.
- **Hvis det er 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Epclusa, skal du vente og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser tæt på hinanden).

Du må ikke holde op med at tage Epclusa

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen fortæller dig det. Det er meget vigtigt, at du gennemfører hele behandlingsprogrammet, så lægemidlet får de bedste betingelser for at behandle din infektion med hepatitis C.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

→**Hvis du oplever bivirkninger, skal du tale med lægen.**

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Epclusa indeholder:

- **Aktive stoffer:** sofosbuvir og velpatasvir. Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir og 100 mg velpatasvir.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Tabletterne:

Copovidon, mikrokrySTALLINSK cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol, titandioxid, polyethylenglycol, talcum, rød jernoxid.

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er lyserøde, rombformede tabletter, præget med "GSI" på den ene side og med "7916" på den anden side. Tabletten er 20 mm lang og 10 mm bred.

Følgende pakningsstørrelse er tilgængelige:

- kartonæske indeholdende 1 tabletbeholder med 28 filmovertrukne tabletter

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.