

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Epclusa 400 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Epclusa 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Epclusa 400 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg sófosbúvír og 100 mg velpatasvír.

Epclusa 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg sófosbúvír og 50 mg velpatasvír.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Epclusa 400 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, tígullaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni 20 mm x 10 mm, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „7916“ á hinni.

Epclusa 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni 14 mm x 7 mm, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „S/V“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Epclusa er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (HCV) hjá sjúklingum 3 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Epclusa skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með HCV sýkingu.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Epclusa handa fullorðnum er ein 400 mg/100 mg tafla, til inntöku, einu sinni á dag, með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður skammtur af Epclusa handa börnum sem eru 3 ára og eldri er byggður á þyngd eins og fram kemur í töflu 3.

Epclusa kyрни til inntöku er tiltækt fyrir meðferð á langvinnri HCV sýkingu hjá börnum 3 ára og eldri sem eiga í erfiðleikum með að gleypa filmuhúðaðar töflur. Upplýsingar um sjúklinga sem vega

< 17 kg er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Epclusa 200 mg/50 mg eða 150 mg/37,5 mg kynni.

Tafla 1: Ráðlögð meðferð og lengd fyrir fullorðna óháð HCV arfgerðum

Sjúklingahópur fullorðinna ^a	Meðferð og lengd
Sjúklingar án skorpulifrar og sjúklingar með tempraða skorpulifur	Epclusa í 12 vikur Íhuga má að bæta við ríbavírini hjá sjúklingum með tempraða skorpulifur með sýkingu af arfgerð 3 (sjá kafla 5.1).
Sjúklingar með vantempraða skorpulifur	Epclusa + ríbavírín í 12 vikur

a. Þar með taldir sjúklingar með samhlíða sýkingu alnæmisveiru (HIV) og sjúklingar með endurkomna HCV eftir lifrarígræðslu (sjá kafla 4.4).

Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem innihalda ríbavírín þegar lyfið er notað samhlíða ríbavírini.

Eftirfarandi skömmtun er ráðlögð handa fullorðnum þegar ríbavírini er skipt í tvo skammta á dag með mat:

Tafla 2: Leiðbeiningar fyrir skömmtun ríbavírins við gjöf þess ásamt Epclusa hjá fullorðnum með vantempraða skorpulifur

Fullorðinn sjúklingur	Skammtur af ríbavírini
Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorpulifur af flokki B fyrir lifrarígræðslu	1.000 mg á dag fyrir sjúklinga < 75 kg og 1.200 mg fyrir þá sem vega ≥ 75 kg
CPT skorpulifur af flokki C fyrir lifrarígræðslu	600 mg upphafsskammtur sem má títra upp í að hámarki 1.000-1.200 mg (1.000 mg fyrir sjúklinga sem vega < 75 kg og 1.200 mg fyrir sjúklinga sem vega ≥ 75 kg) ef hann þolist vel. Ef upphafsskammturinn þolist ekki vel skal minnka skammtinn ef klínísk þörf er á grundvelli blóðrauðagilda.
CPT af flokki B eða C eftir lifrarígræðslu	

Ef ríbavírín er notað fyrir fullorðna sjúklinga með sýkingu af arfgerð 3 með tempraða skorpulifur (fyrir eða eftir lifrarígræðslu) er ráðlagður skammtur ríbavírins 1.000-1.200 mg (1.000 mg fyrir fullorðna sjúklinga sem vega < 75 kg og 1.200 mg fyrir fullorðna sjúklinga sem vega ≥ 75 kg).

Frekari upplýsingar um skammtabreytingar fyrir ríbavírín er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem innihalda ríbavírín.

Tafla 3: Ráðlögð meðferð og lengd fyrir börn sem eru á aldrinum 3 til < 18 ára óháð HCV arfgerðum, með Epclusa töflum*

Líkamshyngd (kg)	Skammtur af Epclusa töflum	Dagskammtur af sófosbúvíri/velpatasvíri	Ráðlögð meðferðaráætlun
≥ 30	ein 400 mg/100 mg tafla einu sinni á dag eða tvær 200 mg/50 mg töflur einu sinni á dag	400 mg/100 mg á dag	Epclusa í 12 vikur
17 til < 30	ein 200 mg/50 mg tafla einu sinni á dag	200 mg/50 mg á dag	

* Epclusa kynni til inntöku er tiltækt fyrir meðferð gegn langvinnri HCV sýkingu hjá börnum 3 ára og eldri. Upplýsingar um sjúklinga sem vega < 17 kg er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Epclusa 200 mg/50 mg eða 150 mg/37,5 mg kynni.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að ef uppköst verða innan 3 tíma frá skömmtun skal taka aðra töflu af Epclusa. Verði uppköst meira en 3 tímum eftir skömmtun þarf ekki að taka annan skammt af Epclusa (sjá kafla 5.1).

Ef skammtur af Epclusa gleymist og er tekinn innan við 18 klst. eftir venjulegan tíma skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka töfluna eins fljótt og mögulegt er og síðan skulu sjúklingar taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef meira en 18 klst. hafa liðið skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að bíða og taka næsta skammt af Epclusa á venjulegum tíma. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt af Epclusa.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður ekki svarað meðferð sem innihélt NS5A
Íhuga má Epclusa + ribavírín í 24 vikur (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Ekki er ástæða til að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta af Epclusa hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsúnarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) og lokastigs nýrnabilun (ESRD, end stage renal disease) sem krefst blóðskilunar. Nota má Epclusa hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta af Epclusa hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrastarfsemi (CPT flokkur A, B eða C) (sjá kafla 5.2). Öryggi og verkun Epclusa hafa verið metin hjá sjúklingum með skorpulifur af CTP flokki B en ekki hjá sjúklingum með skorpulifur af CTP flokki C (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Epclusa hjá börnum sem eru yngri en 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa töfluna (töflurnar) í heilu lagi með eða án matar (sjá kafla 5.2). Vegna beiska bragðsins er ekki mælt með að tyggja eða mylja filmuhúðuðu töflurnar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lyf sem eru öflugir P-glykóprótín (P-gp) og/eða öflugir cytókróm P450 (CYP) virkjar (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Epclusa skal ekki gefa samhliða öðrum lyfjum sem innihalda sófosbúvír.

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

Lífshættuleg tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír meðferðaráætlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíódaróni. Hægtaktur hefur yfirleitt komið fram innan nokkurra klukkustunda eða daga en í sumum tilvikum hefur hann komið fram seinna og þá oftast innan 2 vikna eftir að meðferð við langvinnri lifrabólgu er hafin.

Amíódarón skal aðeins nota hjá sjúklingum sem fá Epclusa þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef frábending er fyrir notkun þeirra.

Sé samhliða notkun amíódaróns talin nauðsynleg, er mælt með því að sjúklingar séu lagðir inn og haft sé eftirlit með hjartastarfseminni fyrstu 48 klst. samhliða notkunar og að síðan fari fram daglegt eftirlit með hjartslætti á göngudeild eða sjálfseftirlit daglega a.m.k. fyrstu 2 meðferðarvikurnar.

Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig hafa eftirlit með hjartastafsemi eins og lýst er hér fyrir ofan hjá sjúklingum sem hafa hætt að nota amíódarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Epclusa.

Vara skal alla sjúklinga sem nota eða hafa nýlega notað amíódarón við einkennum hægtakts og gáttasleglarofs og ráðleggja þeim að leita læknaaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Samhliða sýking HCV/HBV (lifrabólguveira B)

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Sjúklingar sem hafa áður orðið fyrir meðferðarbresti af meðferð sem innihélt NS5A

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir sem styðja árangur af meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti af meðferð sem innihélt annan NS5A hemil. Hins vegar, á grundvelli NS5A afbrigða (RAV) sem tengjast þolmyndun og koma oft fram hjá sjúklingum sem hafa ekki svarað meðferð sem innihélt NS5A hemil, *in vitro* lyfjafræðilegra eiginleika velpatasvírs og útkomu meðferðar með sófosbúvíri/velpatasvíri hjá sjúklingum sem skráðir voru í ASTRAL rannsóknirnar og höfðu ekki fengið meðferð með NS5A áður og eru með NS5A RAV við grunngildi, má íhuga meðferð með Epclusa + RBV í 24 vikur hjá sjúklingum sem ekki svörðu meðferð sem innihélt NS5A og eru taldir í mikilli hættu á klínískri versnun sjúkdómsins og sem hafa ekki aðra meðferðarvalkosti.

Skert nýrnastarfsemi

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) og lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar. Nota má Epclusa hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 5.1 og 5.2). Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn þegar Epclusa er notað samhliða ríbavírinni fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

Notkun ásamt miðlungi öflugum P-gp virkjum og/eða miðlungi öflugum CYP virkjum

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar og/eða miðlungi öflugir CYP virkjar (t.d. efavírenz, módafiníl, oxkarbasepín eða rifapentín) kunna að draga úr þéttni sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar Epclusa. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Epclusa er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt tilteknum meðferðum gegn HIV retróveirum

Epclusa hefur reynst auka útsetningu fyrir tenófóvíri, einkum þegar það er notað ásamt HIV lyfjameðferð sem felur í sér tenófóvír dísóproxíl fúmarat og lyfi sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (ritonavír eða kóbísístat). Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Epclusa og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hefur ekki verið staðfest. Meta þarf hugsanlega áhættu og ávinning í tengslum við samhliða lyfjagjöf Epclusa ásamt samsettri töflu með föstum skammti sem inniheldur elvitegravír/kóbísístat/emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða tenófóvír dísóproxíl fúmarat sem gefið er samhliða örvuðum HIV próteasahemli (t.d. atazanavíri eða darunavíri), einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á vanstarfsemi nýrna. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Epclusa samhliða elvitegravíri/kóbísístat/emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati eða tenófóvír dísóproxíl fúmarati og örvuðum HIV próteasahemli með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvíri. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tenófóvír dísóproxíl fúmarat, emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða elvitegravír/kóbísístat/emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat hvað varðar ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi.

Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrabólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættari blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykurslækkunar með einkennum. Fylgjast skal náð með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta meðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækinn, sem hefur umsjá með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

CPT skorpulífur af flokki C

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun Epclusa hjá sjúklingum með CPT skorpulífur af flokki C (sjá kafla 5.1).

Lifrarígræðsluþegar

Öryggi og verkun Epclusa við meðferð á HCV sýkingu hjá sjúklingum eftir lifrarígræðslu hafa ekki verið metin. Meðferð með Epclusa í samræmi við ráðlagða skammta (sjá kafla 4.2) skal taka mið af mati á hugsanlegum ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Epclusa inniheldur sófosbúvír og velpatasvír kunna þær milliverkanir sem vart hefur orðið við í tengslum við þessi virku efni að koma fram með Epclusa.

Möguleikar á því að Epclusa hafi áhrif á önnur lyf

Velpatasír er hemill á lyfjaflutningsprótínið P-gp, viðnámsprótín brjóstakrabbameins (BCRP) og lífrænu anjónaflutningsfjölpeptíðin (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samhliða gjöf Epclusa með lyfjum sem eru hvarfefni þessara flutningsprótína geta aukið útsetningu fyrir slíkum lyfjum. Sjá dæmi í töflu 4 um milliverkanir við næm hvarfefni P-gp (dígoxín), BCRP (rosuvastatín) og OATP (pravastatín).

Möguleikar á því að önnur lyf hafi áhrif á Epclusa

Sófosbúvír og velpatasvír eru hvarfefni lyfjaflutningsprótínanna P-gp og BCRP. Velpatasvír er einnig hvarfefni lyfjaflutningsprótínsins OATP1B. *In vitro* kom fram hæg efnaskiptaumsetning velpatasvírs

fyrir tilstilli CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4. Lyf sem eru öflugir P-gp virkjar og/eða öflugir CYP2B6, CYP2C8 eða CYP3A4 virkjar (t.d. karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt) kunna að draga úr styrk sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar sófosbúvírs/velpatasvírs. Notkun slíkra lyfja með Epclusa er frábending (sjá kafla 4.3). Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar og/eða miðlungi öflugir CYP virkjar (t.d. efavírenz, módafiníl, oxkarbasepín eða rifapentín) kunna að draga úr þéttni sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar Epclusa. Samtímis lyfjagjöf slíkra lyfja með Epclusa er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem hamla P-gp eða BCRP kann að auka styrk sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva. Lyf sem hamla OATP, CYP2B6, CYP2C8 eða CYP3A4 kunna að auka styrk velpatasvírs í blóðvökva. Ekki er gert ráð fyrir klínískt marktækum milliverkunum við önnur lyf með Epclusa sem miðlað er með P-gp, BCRP, OATP eða CYP450 hemlum; gefa má Epclusa samhliða P-gp, BCRP, OATP og CYP hemlum.

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náíð eftirlit með INR (international normalised ratio) gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Epclusa stendur.

Áhrif meðferðar með veirulyfjum með beina verkun (DAA) á lyf sem umbrotna í lifur

Breytingar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur kann að hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna í lifur (t.d. ónæmisbælandi lyfja eins og calcineurin hemla), sem tengist úthreinsun HCV veira.

Milliverkanir Epclusa og annarra lyfja

Tafla 4 sýnir lista yfir viðurkenndar eða hugsanlega klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir (þar sem 90% öryggismörk [CI] hlutfalls margfeldis meðaltals minnstu fervika [GLSM] voru innan við „↔“, ofan við „↑“ eða neðan við „↓“ fyrirfram ákveðin milliverkanamörk). Þær lyfjamilliverkanir sem lýst er eru byggðar á rannsóknum sem voru annaðhvort gerðar á sófosbúvíri/velpatasvíri eða velpatasvíri og sófosbúvíri sem stökum efnum, eða eru fyrirsjáanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram með sófosbúvíri/velpatasvíri. Ekki kemur allt fram í töflunni.

Tafla 4: Milliverkanir milli Epclusa og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
LYF SEM DRAGA ÚR SÝRUMYNDUN					
					Leysni velpatasvírs minnkar eftir því sem pH gildi hækkar. Búið er við því að lyf sem hækka pH gildi í maga lækki styrk velpatasvírs.
<i>Sýrubindandi lyf</i>					
T.d. ál- eða magnesiumhýdroxíð; kalsíumkarbónat (Hækkun pH gildis í maga)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Mælt er með að gefa sýrubindandi lyf og Epclusa með 4 klst. millibili.

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Eplusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-viðtakablokkar</i>					
Famótídín (40 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur) ^c Famótídín skammtað samtímis Eplusa ^d Cimetidín ^e Nizatidín ^e Ranitidín ^e (Hækkun pH gildis í maga)	Sófosbúvír	↔	↔		H ₂ -viðtakablokka má gefa samtímis eða á svipuðum tíma og Eplusa í skammti sem ekki er stærri en sem nemur skömmtum sambærilegum við famótídín 40 mg tvisvar á dag.
	Velpatasvír	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famótídín (40 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur) ^c Famótídín skammtað 12 klst. fyrir Eplusa ^d (Hækkun pH gildis í maga)	Sófosbúvír	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvír	↔	↔		
<i>Prótonpumpuhemlar</i>					
Ómeprazól (20 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur á fastandi maga) ^c Ómeprazól skammtað samtímis Eplusa ^d Lansóprazól ^e Rabeprazól ^e Pantóprazól ^e Esómeprazól ^e (Hækkun pH gildis í maga)	Sófosbúvír	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Samhliða gjöf með prótonpumpuhemlum er ekki ráðlögð. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg skal gefa Eplusa með mat og taka það 4 klst. fyrir prótonpumpuhemil við hámarksskammta sem sambærilegir eru 20 mg.
	Velpatasvír	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Ómeprazól (20 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur, ekki fastandi) ^c Ómeprazól skammtað 4 klst. eftir Eplusa ^d (Hækkun pH gildis í maga)	Sófosbúvír	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvír	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM					
Amíódarón	Áhrif á styrk amíódaróns, velpatasvírs og sófosbúvírs óþekkt.				Samhliða lyfjagjöf amíódaróns með sófosbúvír-meðferðaráætlunum getur valdið alvarlegum hægtakti með einkennum. Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er notað samhliða Epclusa (sjá kafla 4.4 og 4.8).
Dígoxín	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri. <i>Áætlun:</i> ↔ Sófosbúvír				Samhliða lyfjagjöf Epclusa með dígoxíni kann að auka styrk dígoxíns. Sýna ber aðgát og mælt er með að hafa eftirlit með meðferðarstyrk dígoxíns við samhliða lyfjagjöf með Epclusa.
Dígoxín (0,25 mg stakur skammtur) ^f /velpatasvír (100 mg stakur skammtur)	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri ekki rannsökuð <i>Áætlun:</i> ↔ Velpatasvír				
(Hemlun P-gp)	<i>Fram komið:</i> Dígoxín	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
SEGAVERNARLYF					
Dabigatran etexilat	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætlun:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sófosbúvír ↔ Velpatasvír				Mælt er með klínisku eftirliti, þar sem fylgst er með merkjum um blæðingu og blóðleysi, þegar dabigatran etexilat er gefið samhliða Epclusa. Blóðstorkupróf hjálpar til við að auðkenna sjúklinga með aukna hættu á blæðingu vegna aukinnar útsetningar fyrir dabigatrani.
(Hemlun P-gp)					
K-vítamínhemlar	Milliverkun ekki rannsökuð.				Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Epclusa stendur.
KRAMPASTILLANDI LYF					
Fenýtóín Fenóbarbítal	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætlun:</i> ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Notkun Epclusa með fenóbarbítali og fenýtóíni er frábending (sjá kafla 4.3).
(Virkjun P-gp og CYP)					
Karbamasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætlun:</i> ↓ Velpatasvír				Notkun Epclusa með karbamasepíni er frábending (sjá kafla 4.3).
(Virkjun P-gp og CYP)	<i>Fram komið:</i> Sófosbúvír	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
Oxkarbasepín (VirkJun P-gp og CYP)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Samhliða lyfjagjöf Epclusa með oxkarbasepíni er talin draga úr styrk sófosbúvírs og velpatasvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Epclusa. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
SVEPPALYF					
Ketókónazól	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri Áætluð: ↔ Sófosbúvír				Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða ketókónazóls er þörf.
Ketókónazól (200 mg tvisvar á dag)/velpatasvír (100 mg stakur skammtur) ^d (Hemlun P-gp og CYP) Ítrakónazól ^e Vorikónazól ^e Posakónazól ^e Ísavúkónazól ^e	Áhrif á útsetningu fyrir ketókónazóli ekki rannsökuð. Áætluð: ↔ Ketókónazól <i>Fram komið:</i> Velpatasvír				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
LYF VIÐ MYKOBAKTERÍUM					
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^d (VirkJun P-gp og CYP)	Áhrif á útsetningu fyrir rifampicíni ekki rannsökuð. Áætluð: ↔ Rifampicín <i>Fram komið:</i> Sófosbúvír				Notkun Epclusa með rifampicíni er frábending (sjá kafla 4.3).
		↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/velpatasvír (100 mg stakur skammtur) (VirkJun P-gp og CYP)	Áhrif á útsetningu fyrir rifampicíni ekki rannsökuð. Áætluð: ↔ Rifampicín <i>Fram komið:</i> Velpatasvír				Notkun Epclusa með rifabútíni er frábending (sjá kafla 4.3).
		↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabútín (VirkJun P-gp og CYP)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Velpatasvír <i>Fram komið:</i> Sófosbúvír				
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifapentín (Virkjun P-gp og CYP)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Samhliða lyfjagjöf Epclusa með rifapentíni er talin draga úr styrk sófosbúvírs og velpatasvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Epclusa. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
HIV ANDVEIRULYF: BAKRITAHEMLAR					
Tenófóvír dísóproxíl fúmarat	Sýnt hefur verið fram á að Epclusa eykur útsetningu fyrir tenófóvíri (P-gp-hömlun). Aukningin á útsetningu fyrir tenófóvíri (AUC og C _{max}) var um 40-80% við samhliða meðferð með Epclusa og tenófóvír dísóproxíl fúmarati/emtricitabíni í tengslum við ýmsar meðferðaráætlanir við HIV. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Epclusa samhliða tenófóvír dísóproxíl fúmarati með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvír dísóproxíl fúmarati. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tenófóvír dísóproxíl fúmarat hvað varðar ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4)				
Efavírenz/emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (600/200/300 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/ velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Efavírenz	↔	↔	↔	Samhliða lyfjagjöf Epclusa með efavírenz/emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati er talin draga úr styrk velpatasvírs. Ekki er mælt með gjöf Epclusa samhliða meðferð sem felur í sér efavírenz (sjá kafla 4.4).
	Sófosbúvír	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvír	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabín/rilpivírín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200/25/300 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Rilpivírín	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða emtricitabíns/rilpivíríns/tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	
HIV ANDVEIRULYF: HIV PRÓTEASAHEMLAR					
Atazanavír örvað með ritonavíri (300/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200/300 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Atazanavír	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa, atazanavírs (örvaðs með ritonavíri) eða emtricitabíns/tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Ritonavír	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavír örvað með ritonavíri (800/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófovír dísóproxíl fúmarat (200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Darunavír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa, darunavírs (örvaðs með rítonavíri) eða emtricitabíns/tenófovír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Rítonavír	↔	↔	↔	
	Sófosbúvír	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvír	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavír örvað með ritonavíri (4x200 mg/50 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófovír dísóproxíl fúmarat (200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Lopinavír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa, lopinavírs (örvaðs með rítonavíri) eða emtricitabíns/tenófovír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Rítonavír	↔	↔	↔	
	Sófosbúvír	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvír	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
HIV ANDVEIRULYF: INTEGRASAHEMLAR					
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag) ^g + emtricitabín/tenófovír dísóproxíl fúmarat (200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Raltegravír	↔	↔	↓ 0,79 (0,4 2; 1,5)	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa, raltegravírs eða emtricitabíns/tenófovír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	
Elvitegravír /kóbísisat/ emtricitabín/tenófovír alafenamíð fúmarat (150/150/200/10 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Elvitegravír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða elvitegravírs/kóbísisats/ emtricitabíns/tenófovír alafenamíð fúmarats er þörf.
	Kóbísisat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenófovír alafenamíð	↔	↔		
	Sófosbúvír	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvír	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegravír /kóbísisat/ emtricitabín/tenófovír dísóproxíl fúmarat (150/150/200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Elvitegravír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða elvitegravírs/kóbísisats/ emtricitabíns/tenófovír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Kóbísisat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravír (50 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/ velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag)	Dolutegravír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða dolutegravírs er þörf.
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Eplusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
JURTALYF					
Jóhannesarjurt (Virkjun P-gp og CYP)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Notkun Eplusa með jóhannesarjurt er frábending (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR					
Atorvastatín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/ velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^d	<i>Fram komið:</i> Atorvastatín	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Engrar skammtaaðlögunar Eplusa eða atorvastatíns er þörf.
Rósúvastatín	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri Áætluð: ↔ Sófosbúvír				Samhliða lyfjagjöf Eplusa með rósúvastatíni eykur styrk rósúvastatíns, sem tengist aukinni hættu á vöðvakvillum þ.m.t. rákvöðvalýsu. Rósúvastatín má gefa samhliða Eplusa í skammti sem ekki er stærri en 10 mg.
Rósúvastatín (10 mg stakur skammtur)/velpatasvír (100 mg einu sinni á dag) ^d (Hemlun OATP1B og BCRP)	<i>Fram komið:</i> Rósúvastatín	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri ekki rannsökuð Áætluð: ↔ Velpatasvír				
Pravastatín	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri Áætluð: ↔ Sófosbúvír				Engrar skammtaaðlögunar Eplusa eða pravastatíns er þörf.
Pravastatín (40 mg stakur skammtur)/velpatasvír (100 mg einu sinni á dag) ^d (Hemlun OATP1B)	<i>Fram komið:</i> Pravastatín	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri ekki rannsökuð Áætluð: ↔ Velpatasvír				
Önnur statín	Áætluð: ↑ Statín				Ekki er hægt að útiloka milliverkanir með öðrum HMG-CoA redúktasahemlum. Þegar þeir eru gefnir samhliða Eplusa, skal framkvæma vandlegt eftirlit með aukaverkunum af völdum statína og íhuga að minnka skammt statína er þörf krefur.

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
STERK VERKJALYF					
Metadón (Metadón viðhaldsmeðferð [30 til 130 mg daglega])/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^d	R-metadón	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða metadóns er þörf.
	S-metadón	↔	↔	↔	
	Sófosbúvír	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadón	Milliverkun aðeins rannsökuð með sófosbúvíri <i>Áætluð:</i> ↔ Velpatasvír				
ÓNÆMISBÆLANDI LYF					
Cíklósporín (600 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^f	Cíklósporín	↔	↔		Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða cíklósporíns er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náð eftirlit með lyfjagjöfni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun cíklósporíns.
	Sófosbúvír	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Cíklósporín (600 mg stakur skammtur) ^f / velpatasvír (100 mg stakur skammtur) ^d	Cíklósporín	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvír	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrólímus (5 mg stakur skammtur) ^f / sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^d	Takrólímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða takrólímus er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náð eftirlit með lyfjagjöfni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun takrólímus.
	Sófosbúvír	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrólímus	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri hafa ekki verið rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Velpatasvír				
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU					
Norgestimat/etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinýl estradíól 0,025 mg)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^d	Nórelgestrómin	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar getnaðarvarnarlyfja til inntöku er þörf.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinýl estradíól	↔	↔	↔	
Norgestimat/etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/etinýl estradíól 0,025 mg)/ velpatasvír (100 mg einu sinni á dag) ^d	Nórelgestrómin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinýl estradíól	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Meðalhluftall (90% CI) lyfjahvarfa lyfja sem gefin eru samhliða öðru rannsóknarlyfinu eða báðum. Engin áhrif = 1,00

- b. Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum.
- c. Gefið eins og Epclusa.
- d. Mörk skorts á milliverkunum á lyfjahvörf 70-143%.
- e. Þetta eru lyf innan sama flokks þar sem búast má við svipuðum milliverkunum.
- f. Lífjafngildi/jafngildismörk 80-125%.
- g. Mörk skorts á milliverkunum á lyfjahvörf 50-200%.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun sófosbúvírs, velpatasvírs eða Epclusa á meðgöngu.

Sófosbúvír

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur tekist að meta fyllilega útsetningarmörk sem fram komu með sófosbúvíri hjá rottum í hlutfalli við útsetningu af ráðlögðum klínískum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).

Velpatasvír

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á hugsanleg tengsl við eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis er ráðlagt að nota ekki Epclusa á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort sófosbúvír, umbrotsefni sófosbúvírs eða velpatasvír skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að velpatasvír og umbrotsefni sófosbúvírs skiljast út í mjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Þess vegna eiga konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Epclusa.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um menn hvað varðar áhrif Epclusa á frjósemi. Dýrarrannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa sófosbúvírs eða velpatasvírs á frjósemi.

Ef ríbavírinn er gefið samhliða Epclusa er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn þar sem finna má nákvæmar leiðbeiningar um meðgöngu, getnaðarvarnir og brjóstgjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Epclusa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggisupplýsingar fyrir Epclusa voru fengnar í sameinuðum 3. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 og eftir markaðssetningu. Engar aukaverkanir vegna Epclusa komu fram í klínískum rannsóknum. Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof þegar lyf sem innihalda sófosbúvír eru notuð samhliða amíódaróni, og endurvirkjun HBV hefur sést hjá sjúklingum með samhliða HCV/HBV sýkingu eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun (DAA) (sjá kafla 4.4).

Samantekt á aukaverkunum

Mat á aukaverkunum fyrir Epclusa er byggt á öryggisupplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Allar aukaverkanirnar koma fram í töflu 5. Aukaverkanir eru skráðar hér að neðan eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 5: Aukaverkanir sem hafa komið fram með Epclusa

Tíðni	Aukaverkun
<i>Sjúkdómar í meltingarfærum</i>	
Mjög algengar	uppköst ^a
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar	útbrot ^b
Sjaldgæfar	ofsabjúgur ^b

a. Aukaverkunin kom fram hjá börnum á aldrinum 3 til < 6 ára

b. Aukaverkanir sem komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda sófosbúvír/velpatasvír

Lýsing á völdum aukaverkunum

Taktruflanir

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír meðferðaráætlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíódaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Húðsjúkdómar

Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni

Börn

Aukaverkanirnar sem komu fram voru í samræmi við þær sem fram komu í klínískum rannsóknum á Epclusa hjá fullorðnum. Uppköst komu fram sem mjög algeng aukaverkun Epclusa hjá börnum á aldrinum 3 til < 6 ára. Mat á öryggi Epclusa hjá börnum 3 ára og eldri er byggt á gögnum úr opinni, 2. stigs opinni klínískri rannsókn (rannsókn 1143) sem tók til 216 sjúklinga sem fengu meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri í 12 vikur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Stærstu skráðu skammtarnir voru stakur 1.200 mg skammtur af sófosbúvíri og stakur 500 mg skammtur af velpatasvíri. Í þessum rannsóknum á heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum varð ekki vart við nein óæskileg áhrif við þessa skammta. Áhrif af stærri skömmum/útsetningu eru ekki þekkt.

Ekki er til neitt sérstakt mótefni gegn ofskömmun Epclusa. Ef ofskömmun verður þarf að fylgjast með hvort fram koma merki um eitruverkanir hjá sjúklingi. Meðferð vegna ofskömmunar Epclusa felst í almennum stuðningsaðgerðum eins og eftirliti með lífsmörkum, sem og klínísku ástandi sjúklingsins. Með blóðskilun er hægt að fjarlægja megin umbrotsefni sófosbúvírs, GS-331007, á árangursríkan hátt, með 53% útdráttarhlutfalli. Ólíklegt er að blóðskilun fjarlægi velpatasvír að miklu leyti þar sem velpatasvír binst að verulegu leyti prótínunum í blóðvökva.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use); veirulyf með beina verkun á veirus, ATC-flokkur: J05AP55

Verkunarháttur

Sófosbúvír er hemill á HCV NS5B RNA-háð RNA liðunarensím (polymerase) hjá öllum arfgerðum, sem skiptir megin máli við veirufjölgun. Sófosbúvír er núkleótíðforlyf sem umbrotnar í frumum og myndar lyfjafræðilega virka hliðstæðu úridínþrífosfats (GS-461203), sem getur innlimast í HCV RNA fyrir tilstilli NS5B liðunarensíms og stöðvað keðjuna. GS-461203 (virkt umbrotsefni sófosbúvírs) virkar ekki sem hemill hvorki á DNA manna né RNA liðunarensím og er heldur ekki hemill fyrir RNA liðunarensím hvatbera.

Velpatasvír er HCV hemill á HCV NS5A prótínið, en það er nauðsynlegt fyrir bæði RNA afritun og byggingu HCV veirueinda. *In vitro* rannsóknir á ónæmi og víxlónæmi gefa til kynna að verkunarháttur velpatasvírs sé um NS5A.

Virgni gegn veirum

50% hrifstyrkur (EC_{50}) sófosbúvírs og velpatasvírs gegn eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða blendingseftirmyndunareiningum (chimeric replicons) sem kóða fyrir NS5B og NS5A raðir úr rannsóknarstofustofnum kemur fram í töflu 6. EC_{50} gildi sófosbúvírs og velpatasvírs gegn klínískum stofnum eru talin upp í töflu 7.

Tafla 6: Virkni sófosbúvírs og velpatasvírs gegn eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða rannsóknarstofu blendingseftirmyndunareiningum

Arfgerð eftirmyndunareininga	Sófosbúvír EC_{50} , nM ^a	Velpatasvír EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = Liggur ekki fyrir

- Meðalgildi margra tilrauna á sömu rannsóknarstofueftirmyndunareiningu.
- Stöðugar 1b blendingseftirmyndunareiningar sem bera NS5B gen af arfgerð 2b, 5a eða 6a voru notaðar við prófunina.
- Gögn frá ýmsum stofnum með NS5A eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða NS5A blendingseftirmyndunareiningum sem flytja NS5A gen í fullri lengd sem innihalda L31 eða M31 erfðabreytileika.
- Gögn frá NS5A blendingseftirmyndunareiningum sem flytja NS5A amínósýrur 9-184.

Tafla 7: Virkni sófosbúvírs og velpatasvírs gegn skammtíma eftirmyndunareiningum sem innihalda NS5A eða NS5B úr klínískum stofnum

Arfgerð eftirmyndunareininga	Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5B úr klínískum stofnum		Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5A úr klínískum stofnum	
	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC ₅₀ sófosbúvírs, nM (bil)	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC ₅₀ velpatasvírs, nM (bil)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)
6c	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)

NA = Liggur ekki fyrir

Nærvera 40% mannafermis hafði engin áhrif á virkni sófosbúvírs gegn HCV en dró úr virkni velpatasvírs gegn HCV 13-falt gegn HCV eftirmyndunareiningu af arfgerð 1a.

Mat á samhlíða gjöf sófosbúvírs og velpatasvírs sýndi engin hamlandi áhrif sem drógu úr RNA þéttni HCV í eftirmyndunareiningafrumum.

Ónæmi

Við frumuræktun

HCV eftirmyndunareiningar með minnkað næmi fyrir sófosbúvíri hafa verið valdar í frumuræktun fyrir margar arfgerðir, eins og 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Minnkað næmi fyrir sófosbúvíri tengdist megin NS5B skiptihvarfinu (substitution) S282T hjá öllum arfgerðum eftirmyndunareininga sem rannsakaðar voru. Markvissar (site-directed) stökkbreytingar S282T skiptihvarfsins í eftirmyndunareiningum af arfgerðum 1 til 6 drógu 2 til 18-falt úr næmi fyrir sófosbúvíri og drógu úr veirufjölgun sem nam 89% til 99% samanborið við samsvarandi villigerð. Í lífnafræðilegum prófunum var geta virks þrifosfats sófosbúvírs (GS-461203) til að hindra tjáningu raðbreytts NS5B pólýmerasa úr arfgerðum 1b, 2a, 3a og 4a á S282T skiptihvarfinu minni samanborið við getu þess til að hamla villigerð raðbrigða NS5B pólýmerasa, eins og sýnt var fram á með 8,5- til 24-faldri aukningu á 50% heftistyrknum (IC₅₀).

In vitro val á HCV eftirmyndunareiningum með minnkað næmi gegn velpatasvíri var framkvæmt í frumuræktun fyrir margar arfgerðir, þ.m.t. 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a og 6a. Afbrigði voru valin úr NS5A ónæmistengdu stöðunum 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 og 93. Ónæmistengdu afbrigðin (RAV) sem valin voru í 2 eða fleiri arfgerðir voru F28S, L31I/V og Y93H. Markvissar stökkbreytingar þekktra NS5A RAV sýndu að skiptihvörf sem ollu > 100-faldri lækkun hvað varðar næmi gagnvart velpatasvíri eru M28G, A92K og Y93H/N/R/W í arfgerð 1a, A92K í arfgerð 1b, C92T og Y93H/N í arfgerð 2b, Y93H í arfgerð 3 og L31V og P32A/L/Q/R í arfgerð 6. Engin einstök skiptihvörf sem prófuð voru fyrir arfgerðirnar 2a, 4a, eða 5a ollu > 100-faldri lækkun hvað varðar næmi fyrir velpatasvíri. Samsetningar af þessum afbrigðum sýndu oft meiri lækkun á næmi fyrir velpatasvíri en eingöngu stök RAV.

Í klínískum rannsóknum

Rannsóknir á sjúklingum án skorpulifrar og sjúklingum með tempraða skorpulifur

Í safngreiningu á sjúklingum án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur sem fengu Eplusa í 12 vikur í þremur 3. stigs rannsóknum, gátu 12 sjúklingar (2 með arfgerð 1 og 10 með arfgerð 3) tekið þátt í greiningu á ónæmi vegna veirufraðilegs brests (virologic failure). Einn sjúklingur til viðbótar með HCV sýkingu af arfgerð 3 við grunnildi sýktist aftur af HCV af arfgerð 1a við veirufraðilegan

breist og var útilokaður frá veirufraeðilegu greiningunni. Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 2, 4, 5 eða 6 upplifði veirufraeðilegan breist.

Af sjúklingunum tveimur með sýkingu af arfgerð 1 og veirufraeðilegan breist var einn sjúklingur með veiru með nýtilkomin NS5A RAV Y93N og hinn sjúklingurinn var með veiru með nýtilkomin NS5A RAV L31I/V og Y93H við veirufraeðilegan breist. Báðir sjúklingarnir voru með veiru við grunngili sem hýsti NS5A RAV. Engin NS5B nukleósíðahemla RAV sáust við veirubreist hjá sjúklingunum tveimur.

Af sjúklingunum 10 með sýkingu af arfgerð 3 og veirufraeðilegan breist kom Y93H fram hjá öllum 10 sjúklingunum við veirufraeðilegan breist (6 fengu nýtilkomið Y93H eftir meðferð og 4 sjúklingar voru með Y93H við grunngili og eftir meðferð). Engin NS5B nukleósíðahemla RAV sáust við veirufraeðilegan breist hjá sjúklingunum tíu.

Rannsóknir á sjúklingum með vantempraða skorpulifur

Í einni 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur sem fengu Eplusa + RBV í 12 vikur, gátu 3 sjúklingar (1 með arfgerð 1 og 2 með arfgerð 3) tekið þátt í greiningu á ónæmi vegna veirufraeðilegs breists. Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 2 eða 4 í 12 vikna Eplusa + RBV hópnum upplifði veirufraeðilegan breist.

Eini sjúklingurinn með HCV sýkingu af arfgerð 1 sem upplifði veirufraeðilegan breist hafði engin NS5A eða NS5B RAV við veirufraeðilega breistinn.

Af sjúklingunum 2 með sýkingu af arfgerð 3 og veirufraeðilegan breist var einn með nýtilkomið NS5A RAV Y93H við veirufraeðilegan breist. Annar sjúklingur hafði veiru með Y93H við grunngili og veirufraeðilegan breist og þróaði einnig lág gildi (< 5%) NS5B nukleósíðahemla RAV N142T og E237G við veirufraeðilegan breist. Lyfjahvarfafraeðilegar upplýsingar frá þessum sjúklingi voru í samræmi við skort á meðferðarheldni.

Í rannsókninni fengu 2 sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Eplusa í 12 eða 24 vikur án ribavírins nýtilkomið NS5B S282T við lág gildi (< 5%) ásamt L159F.

Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunngili á meðferðarárangur

Rannsóknir á sjúklingum án skorpulifrar og sjúklingum með tempraða skorpulifur

Greiningar voru framkvæmdar til þess að kanna tengsl milli NS5A RAV við grunngili og meðferðarárangurs hjá sjúklingum með skorpulifur eða tempraða skorpulifur í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum (ASTRAL-1, ASTRAL-2 og ASTRAL-3). Af þeim 1.035 sjúklingum sem fengu meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum, voru 1.023 sjúklingar með í greiningu á NS5A RAV; 7 sjúklingar voru útilokaðir þar sem þeir náðu hvorki viðvarandi veirusvörun (SVR12) né fengu veirufraeðilegan breist og 5 sjúklingar til viðbótar voru útilokaðir þar sem NS5A genaraðgreining mistókst. Í safngreiningu á 3. stigs rannsóknunum voru 380/1.023 (37%) sjúklingar með NS5A RAV við grunngili. Sjúklingar með HCV sýkingu af arfgerð 2, 4, og 6 höfðu hærra algengi NS5A RAV (70%, 63% og 52%, í þessari röð) samanborið við sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1 (23%), arfgerð 3 (16%) og arfgerð 5 (18%).

RAV við grunngili hafði engin marktæk áhrif á tíðni SVR12 hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 eins og fram kemur í töflu 8. Sjúklingar með sýkingu af arfgerð 3 með NS5A RAV Y93H við grunngili höfðu lægri tíðni SVR12 heldur en sjúklingar án Y93H eftir meðferð með Eplusa í 12 vikur, eins og fram kemur í töflu 9. Í ASTRAL-3 rannsókninni greindist Y93H RAV við grunngili hjá 9% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Eplusa.

Tafla 8: SVR12 hjá sjúklingum með eða án NS5A RAV við grunnildi eftir HCV arfgerð (rannsóknir ASTRAL-1, ASTRAL-2 og ASTRAL-3)

	Epclusa í 12 vikur			
	Arfgerð 1	Arfgerð 3	Arfgerðir 2, 4, 5 eða 6	Alls
Með NS5A RAV við grunnildi	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Án NS5A RAV við grunnildi	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tafla 9: SVR12 hjá sjúklingum með eða án Y93H við grunnildi, 1% lokun (cut-off) (viðnámsgreining á þýði) ASTRAL 3

	Epclusa í 12 vikur		
	Allir einstaklingar (n=274)	Með skorpulifur (n=80)	Án skorpulifrar (n=197)
Heildarsvörun 95% CI	95,3% (263/274) 92,9% til 98,0%	91,3% (73/80) 82,8% til 96,4%	97,9% (190/194) 92,8% til 98,6%
SVR með Y93H 95% CI	84,0% (21/25) 63,9% til 95,5%	50,0% (2/4) 6,8% til 93,2%	90,5% (19/21) 69,6% til 98,8%
SVR án Y93H 95% CI	96,4% (242/249) 94,3% til 98,9%	93,4% (71/76) 85,3% til 97,8%	98,8% (171/173) 95,9% til 99,9%

NS5B nukleósíðahemla RAV S282T greindist ekki í NS5B röð við grunnildi hjá neinum sjúklingi í 3. stigs rannsóknunum. Allir 77 sjúklingarnir sem höfðu NS5B nukleósíðahemla RAV við grunnildi náðu SVR12, þ.m.t. N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I og S282G + V321I.

Rannsóknir á sjúklingum með vantempraða skorpulifur (CPT flokkur B)

Greiningar voru framkvæmdar til þess að kanna tengsl milli NS5A RAV sem eru til staðar við grunnildi og meðferðarárangurs sjúklinga með vantempraða skorpulifur í einni 3. stigs rannsókn (ASTRAL-4). Af þeim 87 sjúklingum sem fengu meðferð með Epclusa + RBV, voru 85 sjúklingar með í greiningu á NS5A RAV; 2 sjúklingar voru útilokaðir þar sem þeir náðu hvorki viðvarandi veirusvörun (SVR12) né fengu veirufraðilegan brest. Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með Epclusa + RBV í 12 vikur, höfðu 29% (25/85) sjúklinga veiru við grunnildi með NS5A RAV: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) og 50% (1/2) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 og 4, í þessari röð.

SVR12 hjá sjúklingum með eða án NS5A RAV við grunnildi í 12 vikna Epclusa + RBV hópnum fyrir rannsóknina kemur fram í töflu 10.

Tafla 10: SVR12 hjá sjúklingum með eða án NS5A RAV við grunnildi eftir HCV arfgerð (rannsókn ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV í 12 vikur			
	Arfgerð 1	Arfgerð 3	Arfgerðir 2 eða 4	Alls
Með NS5A RAV við grunnildi	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Án NS5A RAV við grunnildi	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Lyfjahlvarfrafraðilegar upplýsingar frá eina sjúklingnum með arfgerð 3 sem hafði NS5 RAV við grunnildi og tókst ekki að ná SVR12 og hafði NS5 Y93H skiptihvarf við grunnildi, voru í samræmi við skort á meðferðarheldni.

Þrjú sjúklingar í 12 vikna Epclusa + RBV hópnum höfðu NS5B nukleósíðahemla RAV (N142T og L159F) við grunnildi og allir þrjú sjúklingarnir náðu SVR12.

Börn

Tilvist NS5A og NS5B RAV hafði ekki áhrif á árangur meðferðarinnar, allir sjúklingar með NS5A (n=29) eða NS5B nukleósíðahemla (n=6) RAV við grunnildi náðu SVR eftir 12 vikna meðferð með Epclusa.

Víxlónæmi

In vitro upplýsingar benda til þess að meirihluti NS5A RAV sem sýna ónæmi gegn ledipasvíri og daclatasvíri haldist næmar fyrir velpatasvíri. Velpatasvír hafði fulla virkni gegn skiptihvarfi S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri í NS5B en öll skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart velpatasvíri í NS5A voru fullkomlega næm fyrir sófosbúvíri. Bæði sófosbúvír og velpatasvír voru fyllilega virk gegn skiptihvörfum sem tengdust ónæmi fyrir öðrum beinvirkum andveirulyfjum með aðra verkunarhætti, svo sem NS5B sem ekki eru nukleósíðahemlar og NS3 próteasahemlar. Virkni Epclusa hefur ekki verið metin hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferðarrest með öðrum meðferðum sem fela í sér NS5A hemil.

Verkun og öryggi

Verkun Epclusa var metin í þremur 3. stigs rannsóknnum hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 til 6 með eða án tempraðrar skorpulifrar, einni 3. stigs rannsókn á sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 til 6 með vantempraða skorpulifur, einni 3. stigs rannsókn á sjúklingum með samhliða sýkingu HCV og HIV-1 með HCV-sýkingu af arfgerð 1 til 6 og einni 2. stigs rannsókn á sjúklingum með HCV-sýkingu og lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar, sem fram kemur í töflu 11.

Tafla 11: Rannsóknir með Epclusa hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6

Rannsókn	Sjúklingahópur	Rannsóknararmur (Fjöldi sjúklinga meðhöndlaður)
ASTRAL-1	Arfgerðir 1, 2, 4, 5 og 6 TN og TE án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur	Epclusa í 12 vikur (624) Lyfleysa í 12 vikur (116)
ASTRAL-2	Arfgerð 2 TN og TE án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur	Epclusa í 12 vikur (134) SOF+RBV 12 vikur (132)
ASTRAL-3	Arfgerð 3 TN og TE án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur	Epclusa í 12 vikur (277) SOF+RBV 24 vikur (275)
ASTRAL-4	Arfgerðir 1, 2, 3, 4, 5 og 6 TN og TE með CPT vantempraða skorpulifur af flokki B	Epclusa í 12 vikur (90) Epclusa + RBV í 12 vikur (87) Epclusa í 24 vikur (90)
ASTRAL-5	Arfgerðir 1, 2, 3, 4, 5 og 6 TN og TE án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur, samhliða sýking HCV og HIV-1	Epclusa í 12 vikur (106)
GS-US-342-4062	TN og TE með eða án skorpulifrar, með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar	Epclusa í 12 vikur (59)

TN = sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður; TE = sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður (þ.m.t. þeir sem hafa fengið meðferðarrest við meðferð sem byggist á peginterferón alfa + ribavírini með eða án HCV próteasahemils)

Ribavírinskammturinn byggðist á þyngd (1.000 mg á sólarhring gefið í tveimur aðskildum skömmtum hjá sjúklingum < 75 kg og 1.200 mg hjá sjúklingum ≥ 75 kg) og gefið í tveimur aðskildum skömmtum þegar það var notað samhliða sófosbúvíri í ASTRAL-2 og ASTRAL-3 rannsóknunum eða í samsettri meðferð með Epclusa í ASTRAL-4 rannsókninni. Skammtaáðlögun ribavírins var gerð í samræmi við upplýsingar um ávisun ribavírins. HCV RNA gildi í blóðvökva voru mæld í klínískum rannsóknnum þar sem stuðst var við COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV próf (útgáfu 2.0) með lægri magngreiningarmörkin (LLOQ) 15 a.e./ml. Viðvarandi veirusvörun (SVR12) sem skilgreind var sem

HCV RNA innan við LLOQ 12 vikum eftir að meðferð var hætt, var megin endapunkturinn við að ákvarða lækningahlutfall HCV.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum án skorpulifrar og sjúklingum með tempraða skorpulifur
Fullorðnir einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 – ASTRAL-1 (rannsókn 1138)
 ASTRAL-1 var slembiröðuð, tvíblind, rannsókn með virkum samanburði þar sem metin var 12 vikna meðferð með Epclusa samanborið við 12 vikna meðferð með lyfleysu hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6. Sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4 eða 6 var slembiraðað í hlutfallinu 5:1 til að fá meðferð með Epclusa í 12 vikur eða lyfleysu í 12 vikur. Sjúklingar með HCV sýkingu af arfgerð 5 voru skráðir í Epclusa hópinn. Slembiröðunin var lagskipt eftir HCV arfgerð (1, 2, 4, 6 og ekki unnt að ákvarða) og því hvort skorpulifur var til staðar eða ekki.

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnildi voru svipuð í Epclusa hópnum og lyfleysuhópnum. Hjá þeim 740 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 56 ár (á bilinu: 18 til 82); 60% sjúklinganna voru karlkyns; 79% voru hvítir; 9% voru svartir; 21% voru með líkamsþyngdarstuðul við grunnildi a.m.k. 30 kg/m²; hlutfall sjúklinga sem voru með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6 var 53%, 17%, 19%, 5% og 7%, í þessari röð; 69% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); 74% voru með HCV RNA gildi a.m.k. 800.000 a.e./ml við grunnildi; 19% voru með tempraða skorpulifur og 32% höfðu áður fengið meðferð.

Tafla 12 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-1 rannsóknina eftir HCV arfgerðum. Enginn sjúklingur í lyfleysuhópnum náði SVR12.

Tafla 12: SVR12 í rannsókn ASTRAL-1 eftir HCV arfgerð

	Epclusa í 12 vikur (n = 624)							
	Alls (allt GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Alls (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
Árangur sjúklinga án SVR12								
Veirufraðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Bakslag ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Annað ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = arfgerð

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufraðilegan meðferðarrest.

Fullorðnir með HCV-sýkingu af arfgerð 2 – ASTRAL-2 (rannsókn 1139)

ASTRAL-2 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem metin var 12 vikna meðferð með Epclusa samanborið við 12 vikna meðferð með SOF+RBV hjá einstaklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 2. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá meðferð með Epclusa í 12 vikur eða SOF+RBV í 12 vikur. Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulifur var til staðar og hvort sjúklingarnir höfðu fengið meðferð áður (höfðu ekki fengið meðferð áður *miðað við þá sem höfðu fengið meðferð áður*).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnildi voru svipuð í meðferðarhópnum tveimur. Hjá þeim 266 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 58 ár (á bilinu: 23 til 81); 59% sjúklinganna voru karlkyns; 88% voru hvítir; 7% voru svartir; 33% voru með líkamsþyngdarstuðul við grunnildi a.m.k. 30 kg/m²; 62% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); 80% voru með HCV RNA gildi a.m.k. 800.000 a.e./ml við grunnildi; 14% voru með tempraða skorpulifur og 15% höfðu áður fengið meðferð.

Tafla 13 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-2 rannsóknina.

Tafla 13: SVR12 í rannsókn ASTRAL-2 (HCV-arfgerð 2)

	Epclusa í 12 vikur (n = 134)	SOF+RBV 12 vikur (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Árangur sjúklinga án SVR12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/134	0/132
Bakslag ^a	0/133	5% (6/132)
Annað ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest.

Meðferð með Epclusa í 12 vikur sýndi tölfræðilega yfirburði ($p = 0,018$) yfir meðferð með SOF + RBV í 12 vikur (meðferðarmismunur + 5,2%; 95% öryggisbil: + 0,2% til + 10,3%).

Fullorðnir einstaklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 3 – ASTRAL-3 (rannsókn 1140)

ASTRAL-3 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem metin var 12 vikna meðferð með Epclusa samanborið við 24 vikna meðferð með SOF+RBV hjá einstaklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 3. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá meðferð með Epclusa í 12 vikur eða SOF+RBV í 24 vikur. Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulífur var til staðar og hvort sjúklingarnir höfðu fengið meðferð áður (höfðu ekki fengið meðferð áður *miðað við þá sem höfðu fengið meðferð áður*).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnildi voru svipuð í meðferðarhópunum tveimur. Hjá þeim 552 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 52 ár (á bilinu: 19 til 76); 62% sjúklinganna voru karlkyns; 89% voru hvítir; 9% voru asískir; 1% voru svartir; 20% voru með líkamsþyngdarstuðul við grunnildi a.m.k. 30 kg/m²; 61% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); 70% voru með HCV RNA gildi a.m.k. 800.000 a.e./ml við grunnildi; 30% voru með tempraða skorpulífur og 26% höfðu áður fengið meðferð.

Tafla 14 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-3 rannsóknina.

Tafla 14: SVR12 í rannsókn ASTRAL-3 (HCV-arfgerð 3)

	Epclusa í 12 vikur (n = 277)	SOF+RBV 24 vikur (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Árangur sjúklinga án SVR12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/277	< 1% (1/275)
Bakslag ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Annað ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest.

Meðferð með Epclusa í 12 vikur sýndi tölfræðilega yfirburði ($p < 0,001$) samanborið við meðferð með SOF+RBV í 24 vikur (meðferðarmismunur + 14,8%; 95% öryggisbil: + 9,6% til + 20,0%).

SVR12 fyrir valda undirhópa kemur fram í töflu 15.

Tafla 15: SVR12 fyrir valda undirhópa í rannsókn ASTRAL-3 (HCV-arfgerð 3)

	Epclusa 12 vikur		SOF+RBV 24 vikur ^a	
	Ekki fengið meðferð áður (n = 206)	Fengið meðferð áður (n = 71)	Ekki fengið meðferð áður (n = 201)	Fengið meðferð áður (n = 69)
SVR12				
Án skorpulifrar	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Með skorpulifur	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Fimm sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulifrar í 24 vikna SOF+RBV hópnun voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum með vartempraða skorpulifur– ASTRAL-4 (rannsókn 1137)

ASTRAL-4 var slembiröðuð, opin rannsókn hjá einstaklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 og CPT skorpulifur af flokki B. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá meðferð með Epclusa í 12 vikur Epclusa + RBV í 12 vikur eða Epclusa í 24 vikur. Slembiröðunin var lagskipt eftir HCV arfgerð (1, 2, 3, 4, 5, 6 og ekki unnt að ákvarða).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnildi voru svipuð í meðferðarhópunum. Hjá þeim 267 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 59 ár (á bilinu: 40 til 73); 70% sjúklinganna voru karlkyns; 90% voru hvítir; 6% voru svartir; 42% voru með líkamsþyngdarstuðul við grunnildi a.m.k. 30 kg/m². Hlutfall sjúklinga með HCV arfgerð 1, 2, 3, 4 eða 6 var 78%, 4%, 15%, 3% og < 1% (1 sjúklingur), í þessari röð. Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 5 var skráður. 76% sjúklinganna voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); 56% voru með HCV RNA gildi a.m.k. 800.000 a.e./ml við grunnildi; 55% höfðu fengið meðferð áður; 90% og 95% sjúklinga höfðu CPT skorpulifur af flokki B og MELD skor (Model for End Stage Liver Disease) ≤ 15 við grunnildi, í þessari röð.

Tafla 16 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-4 rannsóknina eftir HCV arfgerð.

Tafla 16: SVR12 í rannsókn ASTRAL-4 eftir HCV arfgerð

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

a. n = 4 fyrir arfgerð 2 og n = 4 fyrir arfgerð 4

b. n = 4 fyrir arfgerð 2 og n = 2 fyrir arfgerð 4

c. n = 4 fyrir arfgerð 2, n = 2 fyrir arfgerð 4 og n = 1 fyrir arfgerð 6

Tafla 17 sýnir veirufraðilega niðurstöðu fyrir sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1 eða 3 í ASTRAL-4 rannsókninni.

Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 2, 4 eða 6 upplifði veirufraðilegan brest.

Tafla 17: Veirufræðileg niðurstaða hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 og 3 í rannsókn ASTRAL-4

	Epclusa í 12 vikur	Epclusa + RBV í 12 vikur	Epclusa í 24 vikur
Veirufræðilegur brestur (bakslag og meðferðarbrestur)			
Arfgerð 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Arfgerð 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Arfgerð 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Arfgerð 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Annað^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

- Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 1 upplifði veirufræðilegan brest meðan á meðferð stóð.
- Einn sjúklingur upplifði veirufræðilegan brest meðan á meðferð stóð; lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar frá þessum sjúklingi voru í samræmi við skort á meðferðarhæðni.
- Einn sjúklingur upplifði veirufræðilegan brest meðan á meðferð stóð.
- Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest.

Breytingar á breytum sem sáust í CPT kvörðunarkerfinu hjá sjúklingum sem náðu SVR12 í ASTRAL-4 (allar 3 meðferðaráætlanir) eru sýndar í töflu 18.

Tafla 18: Breytingar á CPT skorbreytum frá grunnildi að viku 12 og 24 eftir meðferð sjúklinga sem náðu SVR12, ASTRAL-4

	Albúmin	Gallrauði	INR	Skinuholsvökvi	Heilakvilli
Vika 12 eftir meðferð (N=236), % (n/N)					
Lægra skor (bæting)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Engin breyting	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Hærra skor (versnun)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Ekkert mat	7	7	7	7	7
Vika 24 eftir meðferð (N=236), % (n/N)					
Lægra skor (bæting)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Engin breyting	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Hærra skor (versnun)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Ekkert mat	23	23	23	23	23

Athugið: Grunntíðni skinuholsvökva var: 20% ekkert, 77% vægt í meðallagi, 3% alvarlegt
Grunntíðni heilakvilla var: 38% ekkert, 62% stig 1-2.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum með samhlíða sýkingu af HCV og HIV-1 – ASTRAL-5 (rannsókn 1202)

Í rannsókninni ASTRAL-5 var meðferð með Epclusa metin í 12 vikur hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 eða 4 sem voru einnig sýktir af HIV-1 (HCV arfgerðir 5 og 6 voru einnig leyfðar en engir slíkir sjúklingar tóku þátt). Sjúklingarnir voru á stöðugri meðferð með andretroveirulyfjum gegn HIV-1, sem innihélt emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða abacavír/lamívúdín, sem gefið var með rítónavír-efldum próteasahemli (atazanavíri, darunavíri eða lópínavíri), rilpívíríni, raltegravíri eða emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati/elvitegravíri/kóbicistati.

Miðgildi aldurs þeirra 106 sjúklinga sem fengu meðferð var 57 ár (á bilinu 25 til 72); 86% sjúklinganna voru karlar; 51% voru hvítir; 45% voru svartir; 22% voru með líkamsþyngdarstuðulinn $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ í upphafi; 19 sjúklingar (18%) voru með tempraða skorpulífur og 29% höfðu áður fengið meðferð. Heildarfjöldi CD4+ var að meðaltali 598 frumur/ μl (bil: 183–1.513 frumur/ μl).

Tafla 19 sýnir SVR12 í ASTRAL-5 rannsókninni, flokkað eftir arfgerð HCV.

Tafla 19: SVR12 í rannsókn ASTRAL-5 eftir HVC arfgerð

	Epclusa 12 vikur (n = 106)						
	Alls (allt GT) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Alls (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Árangur sjúklinga án SVR							
Veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Bakslag ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Annað ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = arfgerð (genotype)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest.

Allir sjúklingarnir með skorpulifur (19/19) náðu SVR12. Enginn sjúklingur fékk HIV-1 afturkast (rebound) meðan á rannsókninni stóð og fjöldi CD4+ var stöðugur meðan á meðferð stóð.

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi – rannsókn 4062

Rannsókn 4062 var opin klínísk rannsókn þar sem 12 vikna meðferð með Epclusa var metin hjá 59 HCV-sýktum sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar. Hlutfall sjúklinga með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 6 eða sem ekki er unnt að ákvarða var 42%, 12%, 27%, 7%, 3% og 9%, í sömu röð. Í upphafi höfðu 29% sjúklinga skorpulifur, 22% höfðu áður fengið meðferð, 32% höfðu fengið nýrnaígræðslu, 92% voru í blóðskilun og 8% voru í kviðskilun; meðaltalstími í skilun var 7,3 ár (á bilinu: 0 til 40 ár). Heildarhlutfall SVR var 95% (56/59); af sjúklingunum þremur sem ekki náðu SVR12 hafði einn lokið meðferð með Epclusa og fékk bakslag og tveir stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest.

Börn

Verkun 12 vikna meðferðar með sófosbúvíri/velpatasvíri hjá HCV sýktum börnum 3 ára og eldri var metin í opinni, 2. stigs klínískri rannsókn hjá 214 sjúklingum með HCV sýkingu.

Sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára:

Sófosbúvír/velpatasvír var metið hjá 102 sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4 eða 6. Alls höfðu 80 sjúklingar (78%) ekki fengið meðferð áður og 22 sjúklingar (22%) höfðu fengið meðferð áður. Miðgildi aldurs var 15 ár (á bilinu 12 til 17); 51% sjúklinganna voru kvenkyns; 73% voru hvítir, 9% voru svartir og 11% voru asískir, 14% voru af rómönskum uppruna; meðaltal líkamspýngdarstuðuls var 22,7 kg/m² (á bilinu 12,9 til 48,9 kg/m²); meðalþyngd var 61 kg (á bilinu 22 til 147 kg); 58% voru með HCV RNA upphafsgildi sem var hærra en eða jafnt og 800.000 a.e./ml; hlutfall einstaklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4 eða 6 var 74%, 6%, 12%, 2% og 6%, í þessari röð; enginn sjúklingur var með þekkta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (89%) hafði smitast með lóðréttri smitdreifingu.

Heildarhlutfall SVR var 95% (97/102), það var 93% (71/76) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, og 100% hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 2 (6/6), arfgerð 3 (12/12), arfgerð 4 (2/2) og arfgerð 6 (6/6). Einn sjúklingur sem hætti meðferð snemma fékk bakslag; hinir fjórir sjúklingarnir sem náðu ekki SVR12 stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (þ.e. týndir við eftirfylgni).

Sjúklingar á aldrinum 6 til < 12 ára:

Sófosbúvír/velpatasvír var metið hjá 71 sjúklingi á aldrinum 6 til < 12 ára með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 og 4. Alls höfðu 67 sjúklingar (94%) ekki fengið meðferð áður og 4 sjúklingar (6%) höfðu fengið meðferð áður. Miðgildi aldurs var 8 ár (á bilinu 6 til 11); 54% sjúklinganna voru kvenkyns; 90% voru hvítir, 6% voru svartir og 1% voru asískir; 10% voru af rómönskum uppruna; meðaltal líkamspyngdarstuðuls var 17,4 kg/m² (á bilinu 12,8 til 30,9 kg/m²); meðalþyngd var 30 kg (á bilinu 18 til 78 kg); 48% voru með HCV RNA upphafsgildi sem var hærra en eða jafnt og 800.000 a.e./ml; hlutfall sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 eða 4 var 76%, 3%, 15% og 6%, í þessari röð; enginn sjúklingur var með þekkta skorpulífur. Meirihluti sjúklinga (94%) hafði smitast með lóðréttri smitdreifingu.

Heildarhlutfall SVR var 93% (66/71), það var 93% (50/54) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 91% (10/11) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 3 og 100% hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 2 (2/2) og arfgerð 4 (4/4). Einn einstaklingur fékk veirufræðilegan meðferðarrest meðan á meðferð stóð; hinir fjórir sjúklingarnir sem náðu ekki SVR12 stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (þ.e. týndir við eftirfylgni).

Sjúklingar á aldrinum 3 til < 6 ára:

Verkun sófosbúvírs/velpatasvírs var metin hjá 41 sjúklingi sem hafði ekki fengið meðferð áður, á aldrinum 3 til < 6 ára með arfgerð 1, 2, 3 og 4 HCV sýkingu. Miðgildi aldurs var 4 ár (á bilinu: 3 til 5); 59% sjúklinganna voru kvenkyns; 78% voru hvítir og 7% voru svartir; 10% voru af rómönskum uppruna; meðaltal líkamspyngdarstuðuls var 17,0 kg/m² (á bilinu: 13,9 til 22,0 kg/m²); meðallíkamspyngd var 19 kg (á bilinu: 13 til 35 kg); 49% höfðu HCV RNA gildi hærra eða jafnt og 800.000 a.e./ml sem grunnviðmið; hlutfall sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1 var 78%, 15% voru með HCV sýkingu af arfgerð 2, 5% voru með HCV sýkingu af arfgerð 3 og 2% sjúklinga voru með HCV sýkingu af arfgerð 4; enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulífur. Meirihluti sjúklinga (98%) hafði smitast með lóðréttri smitdreifingu).

Heildarhlutfall SVR var 83% (34/41), 88% (28/32) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 50% (3/6) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 2 og 100% (2/2) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 3 og arfgerð 4 (1/1). Enginn sjúklingur fékk veirufræðilegan brest eða bakslag meðan á meðferðinni stóð. Sjö sjúklingar sem ekki náðu SVR12 uppfylltu ekki viðmið um veirufræðilegan brest (t.d. komu ekki aftur í eftir meðferð).

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Epclusa fóru fram á 156 sjúklingum, 65 ára og eldri (12% af heildarfjölda sjúklinga í 3. stigs klínísku rannsóknunum). Svörunarhlutfallið sem fram kom hjá sjúklingum ≥ 65 ára var svipað og hjá sjúklingum < 65 ára í öllum meðferðarhópum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvörf sófosbúvírs, GS-331007 og velpatasvírs voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Í kjölfar inntöku Epclusa frásogaðist sófosbúvír hratt og miðgildi hámarksþéttni í blóðvökva kom fram 1 klst. eftir skömmun. Miðgildi hámarksþéttni GS-331007 í blóðvökva kom fram 3 klst. eftir skömmun. Miðgildi hámarksþéttni velpatasvírs kom fram 3 klst. eftir skömmun.

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með HCV sýkingu var faldmeðaltal AUC₀₋₂₄ við stöðugt ástand fyrir sófosbúvír (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) og velpatasvír (n = 1.425) 1.260, 13.970 og 2.970 ng•klst./ml, í þessari röð. C_{max} við stöðugt ástand fyrir sófosbúvír, GS-331007 og velpatasvír var 566, 868 og 259 ng/ml, í þessari röð. Sófosbúvír og GS-331007 sýndu svipað AUC₀₋₂₄ og C_{max} hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með HCV sýkingu. Í samanburði við heilbrigða einstaklinga (n = 331) sýndi velpatasvír AUC₀₋₂₄ og C_{max} sem voru 37% og 41% lægri, í þessari röð, hjá HCV sýktum sjúklingum.

Áhrif matar

Miðað við fastandi aðstæður, leiddi gjöf á stökum skammti af Epclusa með máltíð með miðlungsmikilli fitu (~600 kkal, 30% fita) eða mikilli fitu (~800 kkal, 50% fita) til 34% og 21% hækkunar á AUC_{0-inf} fyrir velpatasvír, í þessari röð, og 31% og 5% hækkunar á C_{max} fyrir velpatasvír, í þessari röð. Máltíð með miðlungsmikilli eða mikilli fitu jók AUC_{0-inf} fyrir sófosbúvír um 60% og 78%, í þessari röð, en hafði ekki veruleg áhrif á C_{max} fyrir sófosbúvír. Máltíð með miðlungsmikilli eða mikilli fitu breytti ekki AUC_{0-inf} GS-331007 en leiddi til 25% og 37% lækkunar á C_{max} , í þessari röð. Svörunarhlutfallið í 3. stigs rannsóknum var svipað hjá sjúklingum með HCV sýkingu sem fengu Epclusa með eða án matar. Epclusa má gefa án tillits til fæðu.

Dreifing

Sófosbúvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur u.þ.b. 61-65% og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er á bilinu 1 µg/ml til 20 µg/ml. Prótínbinding GS-331007 var í lágmarki í blóðvökva manna. Í kjölfar staks 400 mg skammts af [^{14}C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva u.þ.b. 0,7.

Velpatasvír er > 99,5% bundið prótínum manna í blóðvökva og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er á bilinu 0,09 µg/ml til 1,8 µg/ml. Í kjölfar staks 100 mg skammts af [^{14}C]-velpatasvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva á bilinu 0,52 til 0,67.

Umbrot

Sófosbúvír umbrotnar að verulegu leyti í lifur og myndar lyfjafræðilega virkt núkleósíðahliðstæðuþrífosfat GS-461203. Virkjunarleið umbrota felur í sér raðvatnsrof karboxýester hlutans sem hvatast fyrir tilstilli manna katepsíns A (CatA) eða karboxýlesterasa 1 (CES1) og klofnun fosfóramídats fyrir tilstilli histidíntriad núkleótíðbindipróteíns 1 (HINT1) og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pýrimidín núkleótíða. Affsóforun veldur myndun núkleósíðaumbrotsefnisins GS-331007 sem ekki getur endursóforast á viðunandi hátt og skortir verkun gegn HCV *in vitro*. Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hvarfefni eða hemlar UGT1A1 eða CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 ensíma. Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [^{14}C]-sófosbúvíri, reyndist GS-331007 vera > 90% af almennri útsetningu.

Velpatasvír er hvarfefni CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 með hæga umsetningu. Eftir stakan skammt af 100 mg af [^{14}C]-velpatasvíri reyndist meirihluti (> 98%) geislavirkinnar í blóðvökva vera móðurlyf. Mónóhýdroxýltengt og desmetýltengt velpatasvír voru umbrotsefnin sem greindust í blóðvökva manna. Óbreytt velpatasvír er meginefnið í saur.

Brotthvarf

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [^{14}C]-sófosbúvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 92% af [^{14}C]-geislavirkninni í heild, eða u.þ.b. 80%, 14% og 2,5% í þvagi, saur og útöndun, í þessari röð. Meirihluti þess skammts sófosbúvírs sem kom fram í þvagi var GS-331007 (78%) en 3,5% voru endurheimt sem sófosbúvír. Þessar upplýsingar gefa til kynna að úthreinsun um nýru sé megin brotthvarfsleið GS-331007. Miðgildi helmingunartíma sófosbúvírs og GS-331007 í kjölfar lyfjagjafar með Epclusa var 0,5 og 25 klst., í þessari röð.

Í kjölfar staks skammts sem nam 100 mg til inntöku af [^{14}C]-velpatasvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 95% af [^{14}C]-geislavirkninni í heild, eða u.þ.b. 94% og 0,4% í saur og þvagi, í þessari röð. Óbreytt velpatasvír var meginefnið í saur og reyndist vera að meðaltali 77% af gefnum skammti, þar á eftir kom einhýdroxýlerað velpatasvír (5,9%) og desmetýlerað velpatasvír (3,0%). Þessar niðurstöður benda til þess að útskilnaður móðurlyfsins með galli sé helsta brotthvarfsleið velpatasvírs. Miðgildi helmingunartíma velpatasvírs í kjölfar lyfjagjafar með Epclusa var 15 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

AUC gildi velpatasvírs jókst nánast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 25 mg til 150 mg. AUC gildi sófosbúvírs og GS-331007 eru nánast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 200 mg til 1.200 mg.

Hugsanlegar *in vitro* milliverkanir á milli sófosbúvírs/velpatasvírs

Sófosbúvír og velpatasvír eru hvarfefni lyfjaflutningsprótínanna P-gp og BCRP en GS-331007 er það ekki. Velpatasvír er einnig hvarfefni OATP1B. *In vitro* kom fram hæg efnaskiptaumsetning velpatasvírs fyrir tilstilli CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4.

Velpatasvír er hemill á lyfjaflutningsprótínið P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 og aðkoma þess að milliverkunum við flutningsprótínin er fyrst og fremst bundin við frásogsferlið. Við klínískt marktæka þéttni í blóðvökva er velpatasvír ekki hemill á útflutningsdælu gallsalts (BSEP), natríumháð tárókólat samflutningsprótín (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 eða flutningsprótín lífrænna katjóna (OCT) 1, nýrnaflutningsprótínin OCT2, OAT1, OAT3, fjöllyfja ónæmisþolið prótín 2 (MRP2), fjöllyfja- og eiturútpressunar flutningsprótín (MATE) 1 eða CYP eða úridín glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1 ensím.

Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar lyfjaflutningsprótínanna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. GS-331007 er ekki hemill á OAT1, OCT2 og MATE1.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kynþáttur og kyn

Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum vegna kynþáttar eða kyns hvað varðar sófosbúvír, GS-331007 eða velpatasvír.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndi að á aldursbilinu (18 til 82 ára) sem skoðað var hafði aldur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri, GS-331007 eða velpatasvíri.

Skert nýrnastarfsemi

Yfirlit yfir áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir efnisþáttum Epclusa samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, samkvæmt lýsingu í textanum hér að neðan, er að finna í töflu 20.

Tafla 20: Áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu (AUC) fyrir sófosbúvíri, GS-331007 og velpatasvíri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi

	HCV-neikvæðir einstaklingar					HCV-sýktir einstaklingar	
	Vægt skert nýrnastarfsemi (eGFR \geq 50 og $<$ 80 ml/mín./1,73m ²)	Í meðallagi alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR \geq 30 og $<$ 50 ml/mín./1,73m ²)	Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR $<$ 30 ml/mín./1,73m ²)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar		Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR $<$ 30 ml/mín./1,73 m ²)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar
				Skömmun 1 klst. fyrir skilun	Skömmun 1 klst. eftir skilun		
Sófosbúvír	1,6-föld ↑	2,1-föld ↑	2,7-föld ↑	1,3-föld ↑	1,6-föld ↑	~2-föld ↑	1,8-föld ↑
GS-331007	1,6-föld ↑	1,9-föld ↑	5,5-föld ↑	\geq 10-föld ↑	\geq 20-föld ↑	~7-föld ↑	18-föld ↑
Velpatasvír	-	-	1,5-föld ↑	-	-	-	1,4-föld ↑

Lyfjahvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með vægt (eGFR \geq 50 og $<$ 80 ml/mín./1,73m²), í meðallagi alvarlega (eGFR \geq 30 og $<$ 50 ml/mín./1,73 m²),

alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) og sjúklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR > 80 ml/mín./1,73 m²). GS-331007 er fjarlæggt á árangursríkan hátt með blóðskilun og hefur útdrattarstuðul sem nemur u.þ.b. 53%. Í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri fjarlægir blóðskilun í 4 klst. u.þ.b. 18% af gefnum skammti.

Hjá HCV-sýktum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu meðferð með 200 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) eða 400 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) í 24 vikur eða 90/400 mg af ledipasvíri/sófosbúvíri (n=18) í 12 vikur, voru lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 í samræmi við það sem kom fram hjá HCV-neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf velpatasvírs voru rannsökuð með stökum 100 mg skammti af velpatasvíri hjá HCV neikvæðum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault).

Lyfjahlvörf sófosbúvírs, GS-331007 og velpatasvírs voru rannsökuð hjá HCV-sýktum sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar sem fengu meðferð með Epclusa (n=59) í 12 vikur og borin saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi í 2./3. stigs rannsóknum á sófosbúvíri/velpatasvíri.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC₀₋₂₄ gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærra við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC₀₋₂₄ gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærra, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum sýndu að skorpulífur (þ.m.t. vantempruð skorpulífur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007.

Lyfjahlvörf velpatasvírs voru rannsökuð með stökum 100 mg skammti af velpatasvíri hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, var heildarútsetning fyrir velpatasvíri í blóðvökva (AUC_{inf}) svipuð hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulífur (þ.m.t. vantempruð skorpulífur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Hjá fullorðnum hafði líkamsþyngd ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri eða velpatasvíri samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum.

Börn

Útsetning fyrir sófosbúvíri, GS 331007 og velpatasvíri hjá börnum 3 ára og eldri sem fengu 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg eða 150 mg/37,5 mg skammta af sófosbúvíri/velpatasvíri til inntöku einu sinni á dag var svipuð og hjá fullorðnum sem fengu 400 mg/100 mg skammta af sófosbúvíri/velpatasvíri einu sinni á dag.

Lyfjahlvörf sófosbúvírs, GS-331007 og velpatasvírs hafa ekki verið staðfest hjá börnum sem eru yngri en 3 ára (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sófosbúvír

Ekki var hægt að greina útsetningu fyrir sófosbúvíri í rannsóknum á nagdýrum, líklega vegna mikillar esterásavirkni, og útsetning fyrir megin umbrotsefninu GS-331007 var þess í stað notuð til að áætla útsetningarmörk.

Sófosbúvír olli ekki eiturvekunum á erfðæfni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eítílfrumur úr útlægu blóði og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr músunum. Ekki varð vart við nein fósturskemmandi áhrif í rannsóknum á eiturvekunum á þroska með sófosbúvíri hjá rottum og kaninum. Sófosbúvír hafði engar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska afkvæma hjá rottum í rannsókn á þroska fyrir og eftir got.

Sófosbúvír reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músunum og rottum þar sem útsetning fyrir GS-331007 var allt að 15 og 9 sinnum hærri, í þessari röð, en útsetning hjá mönnum.

Velpatasvír

Velpatasvír olli ekki eiturvekunum á erfðæfni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eítílfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr rottum.

Velpatasvír reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rasH2 rannsókninni á erfðabreyttum músunum og 2 ára rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum við útsetningu sem var annars vegar að minnsta kosti 50 sinnum hærri og hins vegar að minnsta kosti 5 sinnum hærri en útsetning hjá mönnum.

Velpatasvír hafði engar aukaverkanir á æxlun og frjósemi. Engin vanskapandi áhrif sáust í rannsóknum á eiturvekunum á mýs og rottur með velpatasvíri við AUC útsetningu sem var u.þ.b. 31- og 6-sinnum hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða meðferðarskammta, í sömu röð. Hins vegar voru vísbendingar um möguleg vanskapandi áhrif hjá kaninum, þar sem auking varð á heildarfjölda ytri vanskapana við AUC útsetningu sem var allt að 0,7-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt. Vægi þessara niðurstaðna fyrir menn er óljóst. Velpatasvír hafði engar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska afkvæma hjá rottum í rannsókn á þroska fyrir og eftir got við útsetningu sem var u.þ.b. 5-falt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða klíniska skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kópóvidon (E1208)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Króskarmellósanatríum (E468)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól) (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Talkúm (E553b)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr þéttu pólýetýleni (HDPE) með pólýprópýlen barnaöryggisloki sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur með pólýestertróði.

Pakkningastærð með 1 glasi sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1116/001

EU/1/16/1116/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 06. júlí 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Epclusa 200 mg/50 mg húðað kyrni í skammtapoka
Epclusa 150 mg/37,5 mg húðað kyrni í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

Epclusa 200 mg/50 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 200 mg af sófosbúvíri og 50 mg af velpatasvíri.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver skammtapoki inniheldur 304 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Epclusa 150 mg/37,5 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 150 mg af sófosbúvíri og 37,5 mg af velpatasvíri.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver skammtapoki inniheldur 228 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðað kyrni

Epclusa 200 mg/50 mg kyrni til inntöku, stakskammtapoki (hver skammtapoki inniheldur 100 kyrni til inntöku með 2,0/0,5 mg/kyrni)

Hvít til beinhvít húðað kyrni 2 mm í þvermál í skammtapoka.

Epclusa 150 mg/37,5 mg kyrni til inntöku, stakskammtapoki (hver skammtapoki inniheldur 75 kyrni til inntöku með 2,0/0,5 mg/kyrni)

Hvít til beinhvít húðað kyrni 2 mm í þvermál í skammtapoka.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Epclusa er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (HCV) hjá sjúklingum á aldrinum 3 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Epclusa skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með langvinna lifrabólgu C.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Epclusa fyrir börn 3 ára og eldri er byggður á þyngd (eins og lýst er í töflu 3). Skammtinn má taka með mat eða án matar (sjá kafla 5.2).

Hægt er að fá Epclusa á töfluformi til meðferðar gegn langvinnri HCV sýkingu. Sjá samantekt um eiginleika lyfs fyrir Epclusa 400 mg/100 mg eða 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur.

Tafla 1: Ráðlögð meðferð og lengd fyrir fullorðna óháð HCV arfgerðum

Sjúklingahópur fullorðinna ^a	Meðferð og lengd
Sjúklingar án skorpulifrar og sjúklingar með tempraða skorpulifur	Epclusa í 12 vikur Íhuga má að bæta við ríbavírini hjá sjúklingum með tempraða skorpulifur með sýkingu af arfgerð 3 (sjá kafla 5.1).
Sjúklingar með vantempraða skorpulifur	Epclusa + ríbavírín í 12 vikur

a. Þar með taldir sjúklingar með samhliða sýkingu alnæmisveiru (HIV) og sjúklingar með endurkomna HCV eftir lifrarígræðslu (sjá kafla 4.4).

Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem innihalda ríbavírín þegar lyfið er notað samhliða ríbavírini.

Eftirfarandi skömmtun er ráðlögð handa fullorðnum þegar ríbavírini er skipt í tvo skammta daglega með mat:

Tafla 2: Leiðbeiningar fyrir skömmtun ríbavírins við gjöf þess ásamt Epclusa hjá fullorðnum með vantempraða skorpulifur

Fullorðinn sjúklingur	Skammtur af ríbavírini
Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorpulifur af flokki B fyrir lifrarígræðslu	1.000 mg á dag fyrir sjúklinga < 75 kg og 1.200 mg fyrir þá sem vega ≥ 75 kg
CPT skorpulifur af flokki C fyrir lifrarígræðslu	600 mg upphafsskammtur sem má títra upp í að hámarki 1.000/1.200 mg (1.000 mg fyrir sjúklinga sem vega < 75 kg og 1.200 mg fyrir sjúklinga sem vega ≥ 75 kg) ef hann þolist vel. Ef upphafsskammturinn þolist ekki vel skal minnka skammtinn ef klínísk þörf er á grundvelli blóðrauðagilda.
CPT af flokki B eða C eftir lifrarígræðslu	

Ef ríbavírín er notað fyrir fullorðna sjúklinga með sýkingu af arfgerð 3 með tempraða skorpulifur (fyrir eða eftir lifrarígræðslu) er ráðlagður skammtur ríbavírins 1.000/1.200 mg (1.000 mg fyrir fullorðna sjúklinga sem vega < 75 kg og 1.200 mg fyrir fullorðna sjúklinga sem vega ≥ 75 kg).

Frekari upplýsingar um skammtabreytingar fyrir ríbavírín er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem innihalda ríbavírín.

Tafla 3: Ráðlögð meðferð og lengd fyrir börn sem eru á aldrinum 3 til < 18 ára óháð HCV arfgerðum, með Epclusa kynri til inntöku*

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur af Epclusa kynri	Dagskammtur af sófosbúvíri/velpatasvíri	Ráðlögð meðferðaráætlun
≥ 30	tveir 200 mg/50 mg skammtapokar með kynri einu sinni á dag	400 mg/100 mg á dag	Epclusa í 12 vikur
17 til < 30	einn 200 mg/50 mg skammtapoki með kynri einu sinni á dag	200 mg/50 mg á dag	
< 17	einn 150 mg/37,5 mg skammtapoki með kynri einu sinni á dag	150 mg/37,5 mg á dag	

* Epclusa á töfluformi er tiltækt fyrir meðferð gegn langvinnri HCV sýkingu. Upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Epclusa 400 mg/100 mg eða 200 mg/50 mg töflu.

Gefa skal sjúklingum fyrirsmæli um að ef uppköst verða innan 3 tíma frá skömmtun skal taka annan skammt af Epclusa. Verði uppköst meira en 3 tímum eftir skömmtun þarf ekki að taka annan skammt af Epclusa (sjá kafla 5.1).

Ef skammtur af Epclusa gleymist og er tekinn innan við 18 klst. eftir venjulegan tíma skal gefa sjúklingum fyrirsmæli um að taka annan skammt eins fljótt og mögulegt er og síðan skulu sjúklingar taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef meira en 18 klst. hafa liðið skal gefa sjúklingum fyrirsmæli um að bíða og taka næsta skammt af Epclusa á venjulegum tíma. Gefa skal sjúklingum fyrirsmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt af Epclusa.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður orðið fyrir meðferðarbresti af meðferð sem innihélt NS5A
Íhuga má Epclusa + ribavírinn í 24 vikur (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Ekki er ástæða til að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta af Epclusa hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsúnarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) og lokastigs nýrnabilun (ESRD, end stage renal disease) sem krefst blóðskilunar. Nota má Epclusa hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta af Epclusa hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrastarfsemi (CPT flokkur A, B eða C) (sjá kafla 5.2). Öryggi og verkun Epclusa hafa verið metin hjá sjúklingum með skorpulífur af CPT flokki B en ekki hjá sjúklingum með skorpulífur af CPT flokki C (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Epclusa hjá börnum sem eru yngri en 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka má Epclusa með eða án matar.

Til að auðvelda kyngingu á Epclusa kyrni til inntöku er hægt að nota mat eða vatn eins og lýst er hér fyrir neðan. Einnig er hægt að gleypa Epclusa kyrni til inntöku án matar eða vatns.

Notkun Epclusa kyrnis með mat til að auðvelda kyngingu

Þegar kyrnið er tekið með mat til að auðvelda kyngingu, skal ráðleggja sjúklingum að dreifa kyrninu í eina skeiðarfylli eða fleiri af mjúkum mat sem ekki er súr við eða undir stofuhita. Ráðleggja skal sjúklingum að taka Epclusa kyrnið innan 15 mínútna frá því að kyrninu var blandað varlega saman við mat og kyngja öllu innihaldinu án þess að tryggja til að forðast beiskt bragð. Dæmi um mat sem ekki er súr er meðal annars súkkulaðisósa og ís.

Notkun Epclusa kyrnis með vatni til að auðvelda kyngingu

Þegar kyrnið er tekið með vatni, skal segja sjúklingum að hægt sé að setja kyrnið beint í munninn og kyngja með vatni. Ráðleggja skal sjúklingum að gleypa allt innihald skammtapokans(-pokanna) án þess að tryggja.

Notkun Epclusa kyrnis án matar eða vatns

Þegar kyrnið er tekið án matar eða vatns, skal segja sjúklingum að hægt sé að setja kyrnið beint í munn og kyngja. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa allt innihald skammtapokans(-pokanna) án þess að tryggja (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lyf sem eru öflugir P-glykóprótein (P-gp) og/eða öflugir cýtókróm P450 (CYP) virkjar (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín, rífabútín og jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Epclusa skal ekki gefa samhliða öðrum lyfjum sem innihalda sófosbúvír.

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

Lífshættuleg tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír meðferðaráætlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíódaróni. Hægtaktur hefur yfirleitt komið fram innan nokkurra klukkustunda eða daga en í sumum tilvikum hefur hann komið fram seinna og þá oftast innan 2 vikna eftir að meðferð við langvinnri lifrabólgu er hafin.

Amíódarón skal aðeins nota hjá sjúklingum sem fá Epclusa þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef frábending er fyrir notkun þeirra.

Sé samhliða notkun amíódaróns talin nauðsynleg, er mælt með því að sjúklingar séu lagðir inn og haft sé eftirlit með hjartastarfsemi fyrstu 48 klst. samhliða notkunar og að síðan fari fram daglegt eftirlit með hjartslætti á göngudeild eða sjálfseftirlit daglega a.m.k. fyrstu 2 meðferðarvikurnar.

Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig hafa eftirlit með hjartastafsemi eins og lýst er hér fyrir ofan hjá sjúklingum sem hafa hætt að nota amíódarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Epclusa.

Vara skal alla sjúklinga sem nota eða hafa nýlega notað amíódarón við einkennum hægtakts og gáttasleglarofs og ráðleggja þeim að leita læknaaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Samhliða sýking HCV/HBV (lifrabólguveira B)

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá

sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Sjúklingar sem hafa áður orðið fyrir meðferðarbresti af meðferð sem innihélt NS5A

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir sem styðja árangur af meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti af meðferð sem innihélt annan NS5A hemil. Hins vegar, á grundvelli NS5A afbrigða (RAV) sem tengjast þolmyndun og koma oft fram hjá sjúklingum sem hafa ekki svarað meðferð sem innihélt NS5A hemil, *in vitro* lyfjafræðilegra eiginleika velpatasvírs og útkomu meðferðar með sófosbúvíri/velpatasvíri hjá sjúklingum sem skráðir voru í ASTRAL rannsóknirnar og höfðu ekki fengið meðferð með NS5A áður og eru með NS5A RAV við grunnildi, má íhuga meðferð með Epclusa + RBV í 24 vikur hjá sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð sem innihélt NS5A og eru taldir í mikilli hættu á klínískri versnun sjúkdómsins og sem hafa ekki aðra meðferðarvalkosti.

Skert nýrnastarfsemi

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gauksúniunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) og lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar. Nota má Epclusa hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 5.1 og 5.2). Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn þegar Epclusa er notað samhliða ribavírinni fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

Notkun ásamt miðlungi öflugum P-gp virkjum og/eða miðlungi öflugum CYP virkjum

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar og/eða miðlungi öflugir CYP virkjar (t.d. efavírenz, módaflíníl, oxkarbasepín eða rifapentín) kunna að draga úr þéttni sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar Epclusa. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Epclusa er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt tilteknum meðferðum gegn HIV retróveirum

Epclusa hefur reynst auka útsetningu fyrir tenófóvíri, einkum þegar það er notað ásamt HIV lyfjameðferð sem felur í sér tenófóvír dísóproxíl fúmarat og lyfi sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (rítonavír eða kóbísistat). Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Epclusa og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hefur ekki verið staðfest. Meta þarf hugsanlega áhættu og ávinning í tengslum við samhliða lyfjagjöf Epclusa ásamt samsettri töflu með föstum skammti sem inniheldur elvitegravír/kóbísistat/emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða tenófóvír dísóproxíl fúmarat sem gefið er samhliða örvuðum HIV próteasahemli (t.d. atazanavíri eða darunavíri), einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á vanstarfsemi nýrna. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Epclusa samhliða elvitegravíri/kóbísistati/emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati eða tenófóvír dísóproxíl fúmarati og örvuðum HIV próteasahemli með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvíri. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tenófóvír dísóproxíl fúmarat, emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða elvitegravír/kóbísistat/emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat hvað varðar ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi.

Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrabólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykurslækkunar með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta meðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækninginn, sem hefur umsjá með sykursýkis meðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

CPT skorpulifur af flokki C

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun Epclusa hjá sjúklingum með CPT skorpulifur af flokki C (sjá kafla 5.1).

Lifrarígræðsluþegar

Öryggi og verkun Epclusa við meðferð á HCV sýkingu hjá sjúklingum eftir lifrarígræðslu hafa ekki verið metin. Meðferð með Epclusa í samræmi við ráðlagða skammta (sjá kafla 4.2) skal taka mið af mati á hugsanlegum ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Epclusa inniheldur sófosbúvír og velpatasvír kunna þær milliverkanir sem vart hefur orðið við í tengslum við þessi virku efni að koma fram með Epclusa.

Möguleikar á því að Epclusa hafi áhrif á önnur lyf

Velpatasvír er hemill á lyfjaflutningsprótínið P-gp, viðnámsprótín brjóstakrabbameins (BCRP) og lífrænu anjónaflutningsfjölpeptíðin (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samhliða gjöf Epclusa með lyfjum sem eru hvarfefni þessara flutningsprótína geta aukið útsetningu fyrir slíkum lyfjum. Sjá dæmi í töflu 4 um milliverkanir við næm hvarfefni P-gp (dígoxín), BCRP (rosuvastatín) og OATP (pravastatín).

Möguleikar á því að önnur lyf hafi áhrif á Epclusa

Sófosbúvír og velpatasvír eru hvarfefni lyfjaflutningsprótínanna P-gp og BCRP. Velpatasvír er einnig hvarfefni lyfjaflutningsprótínsins OATP1B. *In vitro* kom fram hæg efnaskiptaumsetning velpatasvírs fyrir tilstilli CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4. Lyf sem eru öflugir P-gp virkjar og/eða öflugir CYP2B6, CYP2C8 eða CYP3A4 virkjar (t.d. karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt) kunna að draga úr styrk sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar sófosbúvírs/velpatasvírs. Notkun slíkra lyfja með Epclusa er frábending (sjá kafla 4.3). Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar og/eða miðlungi öflugir CYP virkjar (t.d. efavírenz, módafiníl, oxkarbasepín eða rifapentín) kunna að draga úr þéttni sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar Epclusa. Samtímis lyfjagjöf slíkra lyfja með Epclusa er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem hamla P-gp eða BCRP kann að auka styrk sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva. Lyf sem hamla OATP, CYP2B6, CYP2C8 eða CYP3A4 kunna að auka styrk velpatasvírs í blóðvökva. Ekki er gert ráð fyrir klínískt marktækum milliverkunum við önnur lyf með Epclusa sem miðlað er með P-gp, BCRP, OATP eða CYP450 hemlum; gefa má Epclusa samhliða P-gp, BCRP, OATP og CYP hemlum.

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náíð eftirlit með INR (international normalised ratio) gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Epclusa stendur.

Áhrif meðferðar með veirulyfjum með beina verkun (DAA) á lyf sem umbrotna í lifur

Breytingar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur kann að hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna í lifur (t.d. ónæmisbælandi lyfja eins og calcineurin hemla), sem tengist úthreinsun HCV veira.

Milliverkanir Epclusa og annarra lyfja

Tafla 4 sýnir lista yfir viðurkenndar eða hugsanlega klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir (þar sem 90% öryggismörk [CI] hlutfalls margfeldis meðaltals minnstu fervika [GLSM] voru innan við „↔“, ofan við „↑“ eða neðan við „↓“ fyrirfram ákveðin milliverkanamörk). Þær lyfjamilliverkanir sem lýst er eru byggðar á rannsóknum sem voru annaðhvort gerðar á sófosbúvíri/velpatasvíri eða velpatasvíri og sófosbúvíri sem stökum efnum, eða eru fyrirsjáanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram með sófosbúvíri/velpatasvíri. Ekki kemur allt fram í töflunni.

Tafla 4: Milliverkanir milli Epclusa og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
LYF SEM DRAGA ÚR SÝRUMYNDUN					
					Leysni velpatasvírs minnkar eftir því sem pH gildi hækkar. Búist er við því að lyf sem hækka pH gildi í maga lækki styrk velpatasvírs.
<i>Sýrubindandi lyf</i>					
T.d. ál- eða magnesiumhýdroxíð; kalsíumkarbónat (Hækkun pH gildis í maga)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Mælt er með að gefa sýrubindandi lyf og Epclusa með 4 klst. millibili.
<i>H₂-viðtakablokkar</i>					
Famótídín (40 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur) ^c Famótídín skammtað samtímis Epclusa ^d Cimetídín ^e Nizatídín ^e Ranitídín ^e (Hækkun pH gildis í maga)	Sófosbúvír	↔	↔		H ₂ -viðtakablokka má gefa samtímis eða á svipuðum tíma og Epclusa í skammti sem ekki er stærri en sem nemur skömmtum sambærilegum við famótídín 40 mg tvisvar á dag.
	Velpatasvír	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
Famótidín (40 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur) ^c Famótidín skammtað 12 klst. fyrir Epclusa ^d (Hækkun pH gildis í maga)	Sófosbúvír	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvír	↔	↔		
<i>Prótonpumpuhemlar</i>					
Ómeprazol (20 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur á fastandi maga) ^c Ómeprazol skammtað samtímis Epclusa ^d Lansóprazol ^e Rabeprazól ^e Pantóprazol ^e Esómeprazol ^e (Hækkun pH gildis í maga)	Sófosbúvír	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Samhliða gjöf með prótonpumpuhemlum er ekki ráðlögð. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg skal gefa Epclusa með mat og taka það 4 klst. fyrir prótonpumpuhemil við hámarksskammta sem sambærilegir eru 20 mg af ómeprazóli.
		Velpatasvír	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)	
Ómeprazol (20 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur, ekki fastandi) ^c Ómeprazol skammtað 4 klst. eftir Epclusa ^d (Hækkun pH gildis í maga)	Sófosbúvír	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
		Velpatasvír	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)	
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM					
Amíódarón	Áhrif á styrk amíódaróns, velpatasvírs og sófosbúvírs óþekkt.				Samhliða lyfjagjöf amíódaróns með sófosbúvír- meðferðaráætlunum getur valdið alvarlegum hægtakti með einkennum. Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er notað samhliða Epclusa (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Eplusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
Dígoxín	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri. Áætluð: ↔ Sófosbúvír				Samhliða lyfjagjöf Eplusa með dígoxíni kann að auka styrk dígoxíns. Sýna ber aðgát og mælt er með að hafa eftirlit með meðferðarstyrk dígoxíns við samhliða lyfjagjöf með Eplusa.
Dígoxín (0,25 mg stakur skammtur) ^f /velpatasvír (100 mg stakur skammtur)	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri ekki rannsökuð Áætluð: ↔ Velpatasvír				
(Hemlun P-gp)	<i>Fram komið:</i> Dígoxín	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
SEGAVERNARLYF					
Dabigatran etexilat	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↑ Dabigatran ↔ Sófosbúvír ↔ Velpatasvír				Mælt er með klínísku eftirliti, þar sem fylgst er með merkjum um blæðingu og blóðleysi, þegar dabigatran etexilat er gefið samhliða Eplusa. Blóðstorkupróf hjálpar til við að auðkenna sjúklinga með aukna hættu á blæðingu vegna aukinnar útsetningar fyrir dabigatrani.
(Hemlun P-gp)					
K-vítamínhemlar	Milliverkun ekki rannsökuð.				Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með INR-gildum fyrir alla K- vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Eplusa stendur.
KRAMPASTILLANDI LYF					
Fenýtóín Fenóbarbítal	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Notkun Eplusa með fenóbarbítali og fenýtóíni er frábending (sjá kafla 4.3).
(Virkjun P-gp og CYP)					
Karbamasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Velpatasvír				Notkun Eplusa með karbamasepíni er frábinding (sjá kafla 4.3).
(Virkjun P-gp og CYP)	<i>Fram komið:</i> Sófosbúvír	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxkarbasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Samhliða lyfjagjöf Eplusa með oxkarbasepíni er talin draga úr styrk sófosbúvírs og velpatasvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Eplusa. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
(Virkjun P-gp og CYP)					

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Eplusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
SVEPPALYF					
Ketókónazól	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír				Engrar skammtaaðlögunar Eplusa eða ketókónazóls er þörf.
Ketókónazól (200 mg tvisvar á dag)/velpatasvír (100 mg stakur skammtur) ^d	Áhrif á útsetningu fyrir ketókónazóli ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Ketókónazól				
(Hemlun P-gp og CYP) Ítrakónazól ^c Vorikónazól ^c Posakónazól ^c Ísavúkónazól ^c	<i>Fram komið:</i> Velpatasvír	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
LYF VIÐ MYKOBAKTERÍUM					
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^d	Áhrif á útsetningu fyrir rifampicíni ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Rifampicín				Notkun Eplusa með rifampicíni er frábending (sjá kafla 4.3).
(Virkjun P-gp og CYP)	<i>Fram komið:</i> Sófosbúvír	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/velpatasvír (100 mg stakur skammtur)	Áhrif á útsetningu fyrir rifampicíni ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Rifampicín				
(Virkjun P-gp og CYP)	<i>Fram komið:</i> Velpatasvír	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabútín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Velpatasvír				Notkun Eplusa með rifabútíni er frábending (sjá kafla 4.3).
(Virkjun P-gp og CYP)	<i>Fram komið:</i> Sófosbúvír	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Samhliða lyfjagjöf Eplusa með rifapentíni er talin draga úr styrk sófosbúvírs og velpatasvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Eplusa. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
(Virkjun P-gp og CYP)					

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
HIV ANDVEIRULYF: BAKRITAHEMLAR					
Tenófóvír dísóproxíl fúmarat	Sýnt hefur verið fram á að Epclusa eykur útsetningu fyrir tenófóvíri (P-gp-hömlun). Aukningin á útsetningu fyrir tenófóvíri (AUC og C _{max}) var um 40-80% við samhliða meðferð með Epclusa og tenófóvír dísóproxíl fúmarati/emtricitabíni í tengslum við ýmsar meðferðaráætlanir við HIV. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Epclusa samhliða tenófóvír dísóproxíl fúmarati með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvír dísóproxíl fúmarati. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tenófóvír dísóproxíl fúmarat hvað varðar ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4)				
Efavírenz/emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (600/200/300 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/ velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Efavírenz	↔	↔	↔	Samhliða lyfjagjöf Epclusa með efavírenz/emtricitabíni/ tenófóvír dísóproxíl fúmarati er talin draga úr styrk velpatasvírs. Ekki er mælt með gjöf Epclusa samhliða meðferð sem felur í sér efavírenz (sjá kafla 4.4).
	Sófosbúvír	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvír	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabín/ rilpivírín / tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200/25/300 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Rilpivírín	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða emtricitabíns/rilpivíríns/tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	
HIV ANDVEIRULYF: HIV PRÓTEASAHEMLAR					
Atazanavír örvað með ritonavíri (300/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Atazanavír	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa, atazanavírs (örvaðs með rítonavíri) eða emtricitabíns/tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Ritonavír	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunavír örvað með ritonavíri (800/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Darunavír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa, darunavírs (örvaðs með rítonavíri) eða emtricitabíns/tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Ritonavír	↔	↔	↔	
	Sófosbúvír	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvír	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa	
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}		
Lopinavír örvað með ritonavíri (4x200 mg/50 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófovír dísóproxíl fúmarat (200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Lopinavír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa, lopinavírs (örvaðs með ritonavíri) eða emtricitabíns/tenófovír dísóproxíl fúmarats er þörf.	
	Ritonavír	↔	↔	↔		
	Sófosbúvír	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)			
	Velpatasvír	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)		
HIV ANDVEIRULYF: INTEGRASAHEMLAR						
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag) ^s + emtricitabín/tenófovír dísóproxíl fúmarat (200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Raltegravír	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa, raltegravírs eða emtricitabíns/tenófovír dísóproxíl fúmarats er þörf.	
	Sófosbúvír	↔	↔			
	Velpatasvír	↔	↔	↔		
Elvitegravír /kóbísistat/ emtricitabín/tenófovír alafenamíð fúmarat (150/150/200/ 10 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Elvitegravír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða elvitegravírs/kóbísistats/ emtricitabíns/tenófovír alafenamíð fúmarats er þörf.	
	Kóbísistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)		
	Tenófovír alafenamíð	↔	↔			
	Sófosbúvír	↔	↔			
	Velpatasvír	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Elvitegravír /kóbísistat/ emtricitabín/tenófovír dísóproxíl fúmarat (150/150/200/ 300 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{c, d}	Elvitegravír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða elvitegravírs/kóbísistats/ emtricitabíns/tenófovír dísóproxíl fúmarats er þörf.	
	Kóbísistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)		
	Sófosbúvír	↔	↔			
	Velpatasvír	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
Dolutegravír (50 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/ velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag)	Dolutegravír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða dolutegravírs er þörf.	
	Sófosbúvír	↔	↔			
	Velpatasvír	↔	↔	↔		
JURTALYF						
Jóhannesarjurt (Virkjun P-gp og CYP)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Notkun Epclusa með jóhannesarjurt er frábending (sjá kafla 4.3).	

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR					
Atorvastatín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/ velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^d	<i>Fram komið:</i> Atorvastatín	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða atorvastatíns er þörf.
Rósúvastatín	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír				Samhliða lyfjagjöf Epclusa með rósúvastatíni eykur styrk rósúvastatíns, sem tengist aukinni hættu á vöðvakvillum þ.m.t. rákvöðvalýsu. Rósúvastatín má gefa samhliða Epclusa í skammti sem ekki er stærri en 10 mg.
Rósúvastatín (10 mg stakur skammtur)/velpatasvír (100 mg einu sinni á dag) ^d (Hemlun OATP1B og BCRP)	<i>Fram komið:</i> Rósúvastatín	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri ekki rannsökuð <i>Áætluð:</i> ↔ Velpatasvír				
Pravastatín	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír				Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða pravastatíns er þörf.
Pravastatín (40 mg stakur skammtur)/velpatasvír (100 mg einu sinni á dag) ^d (Hemlun OATP1B)	<i>Fram komið:</i> Pravastatín	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri ekki rannsökuð <i>Áætluð:</i> ↔ Velpatasvír				
Önnur statín	<i>Áætluð:</i> ↑ Statín				Ekki er hægt að útiloka milliverkanir með öðrum HMG-CoA redúktasahemlum. Þegar þeir eru gefnir samhliða Epclusa, skal framkvæma vandlegt eftirlit með aukaverkunum af völdum statína og íhuga að minnka skammt statína er þörf krefur.

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
STERK VERKJALYF					
Metadón (Metadón viðhaldsmeðferð [30 til 130 mg daglega])/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^d	R-metadón	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða metadóns er þörf.
	S-metadón	↔	↔	↔	
	Sófosbúvír	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadón	Milliverkun aðeins rannsökuð með sófosbúvíri <i>Áætluð:</i> ↔ Velpatasvír				
ÓNÆMISBÆLANDI LYF					
Cíklósporín (600 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^f	Cíklósporín	↔	↔		Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða cíklósporíns er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náð eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun cíklósporíns.
	Sófosbúvír	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Cíklósporín (600 mg stakur skammtur) ^f / velpatasvír (100 mg stakur skammtur) ^d	Cíklósporín	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvír	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrólímus (5 mg stakur skammtur) ^f / sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^d	Takrólímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Engrar skammtaaðlögunar Epclusa eða takrólímus er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náð eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun takrólímus.
	Sófosbúvír	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrólímus	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri hafa ekki verið rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Velpatasvír				

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkurháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU					
Norgestimát/etinýl estradíól (norgestimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinýl estradíól 0,025 mg)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^d	Nórelgestrómin	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar getnaðarvarnarlyfja til inntöku er þörf.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinýl estradíól	↔	↔	↔	
Norgestimát/etinýl estradíól (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/etinýl estradíól 0,025 mg)/ velpatasvír (100 mg einu sinni á dag) ^d	Nórelgestrómin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinýl estradíól	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Meðalhluftall (90% CI) lyfjavarfa lyfja sem gefin eru samhliða öðru rannsóknarlyfinu eða báðum. Engin áhrif = 1,00

b. Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum.

c. Gefið sem Epclusa.

d. Mörk skorts á milliverkunum á lyfjahvörf 70-143%.

e. Þetta eru lyf innan sama flokks þar sem búast má við svipuðum milliverkunum.

f. Lífjafngildi/jafngildismörk 80-125%.

g. Mörk skorts á milliverkunum á lyfjahvörf 50-200%.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun sófosbúvírs, velpatasvírs eða Epclusa á meðgöngu.

Sófosbúvír

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur tekist að meta fyllilega útsetningarmörk sem fram komu með sófosbúvíri hjá rottum í hlutfalli við útsetningu af ráðlögðum klínískum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).

Velpatasvír

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á hugsanleg tengsl við eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis er ráðlagt að nota ekki Epclusa á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort sófosbúvír, umbrotsefni sófosbúvírs eða velpatasvír skiljast út í brjóstamjólki.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að velpatasvír og umbrotsefni sófosbúvírs skiljast út í mjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Þess vegna eiga konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Epclusa.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um menn hvað varðar áhrif Epclusa á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa sófosbúvírs eða velpatasvírs á frjósemi.

Ef ríbavírin er gefið samhliða Epclusa er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin þar sem finna má nákvæmar leiðbeiningar um meðgöngu, getnaðarvarnir og brjóstgjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Epclusa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggisupplýsingar fyrir Epclusa voru fengnar í sameinuðum 3. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 og eftir markaðssetningu. Engar aukaverkanir vegna Epclusa komu fram í klínískum rannsóknum. Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik um alvarlegan hægtaft og gáttasleglarof þegar lyf sem innihalda SOF eru notuð samhliða amíóðaróni og endurvirkjun HBV hefur sést hjá sjúklingum með samhliða HCV/HBV sýkingu eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun (DAA) (sjá kafla 4.4).

Samantekt á aukaverkunum

Mat á aukaverkunum fyrir Epclusa er byggt á öryggisupplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Allar aukaverkanirnar koma fram í töflu 5. Aukaverkanir eru skráðar hér að neðan eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 5: Aukaverkanir sem hafa komið fram með Epclusa

Tíðni	Aukaverkun
<i>Sjúkdómar í meltingarfærum</i>	
Mjög algengar	uppköst ^a
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar	útbrot ^b
Sjaldgæfar	ofsabjúgur ^b

a. Aukaverkunin kom fram hjá börnum á aldrinum 3 til < 6 ára

b. Aukaverkanir sem komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda sófosbúvír/velpatasvír

Lýsing á völdum aukaverkunum

Taktruflanir

Tilvik um alvarlegan hægtaft og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír meðferðarátlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíóðaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Húðsjúkdómar

Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni.

Börn

Aukaverkanir sem fram komu voru í samræmi við þær sem fram komu í klínískum rannsóknum á Eplusa hjá fullorðnum. Uppköst komu fram sem mjög algeng aukaverkun Eplusa hjá börnum á aldrinum 3 til < 6 ára. Mat á öryggi Eplusa hjá börnum 3 ára og eldri byggist á gögnum úr 2. stigs opinni klínískri rannsókn (rannsókn 1143) sem tók til 216 sjúklinga sem fengu meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri í 12 vikur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stærstu skráðu skammtarnir voru stakur 1.200 mg skammtur af sófosbúvíri og stakur 500 mg skammtur af velpatasvíri. Í þessum rannsóknum á heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum varð ekki vart við nein óæskileg áhrif við þessa skammta. Áhrif af stærri skömmtum/útsetningu eru ekki þekkt.

Ekki er til neitt sérstakt mótefni gegn ofskömmtun Eplusa. Ef ofskömmtun verður þarf að fylgjast með hvort fram koma merki um eiturvekanir hjá sjúklingi. Meðferð vegna ofskömmtunar Eplusa felst í almennum stuðningsaðgerðum eins og eftirliti með lífsmörkum, sem og klínísku ástandi sjúklingsins. Með blóðskilun er hægt að fjarlægja megin umbrotsefni sófosbúvírs, GS-331007, á árangursríkan hátt, með 53% útdráttarhlutfalli. Ólíklegt er að blóðskilun fjarlægi velpatasvír að miklu leyti þar sem velpatasvír binst að verulegu leyti prótínunum í blóðvökva.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use); veirulyf með beina verkun á veirur, ATC-flokkur: J05AP55

Verkunarháttur

Sófosbúvír er hemill á HCV NS5B RNA-háð RNA liðunarensím (polymerase) hjá öllum arfgerðum, sem skiptir megin máli við veirufjölgun. Sófosbúvír er nukleótíðforlyf sem umbrotnar í frumum og myndar lyfjafræðilega virka hliðstæðu úridínþrífosfats (GS-461203), sem getur innlimast í HCV RNA fyrir tilstilli NS5B liðunarensíms og stöðvað keðjuna. GS-461203 (virkt umbrotsefni sófosbúvírs) virkar ekki sem hemill hvorki á DNA manna né RNA liðunarensím og er heldur ekki hemill fyrir RNA liðunarensím hvatbera.

Velpatasvír er HCV hemill á HCV NS5A prótínið, en það er nauðsynlegt fyrir bæði RNA afritun og byggingu HCV veirueinda. *In vitro* rannsóknir á ónæmi og víxlónæmi gefa til kynna að verkunarháttur velpatasvírs sé um NS5A.

Virgni gegn veirum

50% hrifstyrkur (EC₅₀) sófosbúvírs og velpatasvírs gegn eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða blendningseftirmyndunareiningum (chimeric replicons) sem kóða fyrir NS5B og NS5A raðir úr rannsóknarstofustofnum kemur fram í töflu 6. EC₅₀ gildi sófosbúvírs og velpatasvírs gegn klínískum stofnum eru talin upp í töflu 7.

Tafla 6: Virkni sófosbúvírs og velpatasvírs gegn eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða rannsóknarstofu blendingseftirmyndunareiningum

Arfgerð eftirmyndunareininga	Sófosbúvír EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvír EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = Liggur ekki fyrir

- Meðalgildi margra tilrauna á sömu rannsóknarstofueftirmyndunareiningu.
- Stöðugar 1b blendingseftirmyndunareiningar sem bera NS5B gen af arfgerð 2b, 5a eða 6a voru notaðar við prófunina.
- Gögn frá ýmsum stofnum með NS5A eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða NS5A blendingseftirmyndunareiningum sem flytja NS5A gen í fullri lengd sem innihalda L31 eða M31 erfðabreytileika.
- Gögn frá NS5A blendingseftirmyndunareiningum sem flytja NS5A amínósýrur 9-184.

Tafla 7: Virkni sófosbúvírs og velpatasvírs gegn skammtíma eftirmyndunareiningum sem innihalda NS5A eða NS5B úr klínískum stofnum

Arfgerð eftirmyndunareininga	Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5B úr klínískum stofnum		Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5A úr klínískum stofnum	
	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC ₅₀ sófosbúvírs, nM (bil)	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC ₅₀ velpatasvírs, nM (bil)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)

NA = Liggur ekki fyrir

Nærvera 40% mannafermis hafði engin áhrif á virkni sófosbúvírs gegn HCV en dró úr virkni velpatasvírs gegn HCV 13-falt gegn HCV eftirmyndunareiningu af arfgerð 1a.

Mat á samhliða gjöf sófosbúvírs og velpatasvírs sýndi engin hamlandi áhrif sem drógu úr RNA þéttni HCV í eftirmyndunareiningafrumum.

Ónæmi

Við frumuræktun

HCV eftirmyndunareiningar með minnkað næmi fyrir sófosbúvíri hafa verið valdar í frumuræktun fyrir margar arfgerðir, eins og 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Minnkað næmi fyrir sófosbúvíri tengdist megin NS5B skiptihvarfinu (substitution) S282T hjá öllum arfgerðum eftirmyndunareininga sem rannsakaðar voru. Markvissar (site-directed) stökkbreytingar S282T skiptihvarfsins í eftirmyndunareiningum af arfgerðum 1 til 6 drógu 2 til 18-falt úr næmi fyrir sófosbúvíri og drógu úr veirufjöldunum sem nam 89% til 99% samanborið við samsvarandi villigerð. Í lífnafræðilegum prófunum var geta virks þrífosfats sófosbúvírs (GS-461203) til að hindra tjáningu raðbreytts NS5B pólýmerasa úr arfgerðum 1b, 2a, 3a og 4a á S282T skiptihvarfinu minni samanborið við getu þess til

að hamla villigerð raðbrigða NS5B pólýmerasa, eins og sýnt var fram á með 8,5- til 24-faldri aukningu á 50% heftistyrknum (IC₅₀).

In vitro val á HCV eftirmyndunareiningum með minnkað næmi gegn velpatasvíri var framkvæmt í frumuræktun fyrir margar arfgerðir, þ.m.t. 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a og 6a. Afbrigði voru valin úr NS5A ónæmistengdu stöðunum 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 og 93. Ónæmistengdu afbrigðin (RAV) sem valin voru í 2 eða fleiri arfgerðir voru F28S, L31I/V og Y93H. Markvissar stökkbreytingar þekktra NS5A RAV sýndu að skiptihvörf sem ollu > 100-faldri lækkun hvað varðar næmi gagnvart velpatasvíri eru M28G, A92K og Y93H/N/R/W í arfgerð 1a, A92K í arfgerð 1b, C92T og Y93H/N í arfgerð 2b, Y93H í arfgerð 3 og L31V og P32A/L/Q/R í arfgerð 6. Engin einstök skiptihvörf sem prófuð voru fyrir arfgerðirnar 2a, 4a, eða 5a ollu > 100-faldri lækkun hvað varðar næmi fyrir velpatasvíri. Samsetningar af þessum afbrigðum sýndu oft meiri lækkun á næmi fyrir velpatasvíri en eingöngu stök RAV.

Í klínískum rannsóknum

Rannsóknir á sjúklingum án skorpulifrar og sjúklingum með tempraða skorpulifur

Í safngreiningu á sjúklingum án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur sem fengu Epclusa í 12 vikur í þremur 3. stigs rannsóknum, gátu 12 sjúklingar (2 með arfgerð 1 og 10 með arfgerð 3) tekið þátt í greiningu á ónæmi vegna veirufræðilegs brests (virologic failure). Einn sjúklingur til viðbótar með HCV sýkingu af arfgerð 3 við grunnildi sýktist aftur af HCV af arfgerð 1a við veirufræðilegan brest og var útilokaður frá veirufræðilegu greiningunni. Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 2, 4, 5 eða 6 upplifði veirufræðilegan brest.

Af sjúklingunum tveimur með sýkingu af arfgerð 1 og veirufræðilegan brest var einn sjúklingur með veiru með nýtilkomin NS5A RAV Y93N og hinn sjúklingurinn var með veiru með nýtilkomin NS5A RAV L31I/V og Y93H við veirufræðilegan brest. Báðir sjúklingarnir voru með veiru við grunnildi sem hýsti NS5A RAV. Engin NS5B núkleósíðahemla RAV sáust við veirubrest hjá sjúklingunum tveimur.

Af sjúklingunum 10 með sýkingu af arfgerð 3 og veirufræðilegan brest kom Y93H fram hjá öllum 10 sjúklingunum við veirufræðilegan brest (6 fengu nýtilkomið Y93H eftir meðferð og 4 sjúklingar voru með Y93H við grunnildi og eftir meðferð). Engin NS5B núkleósíðahemla RAV sáust við veirufræðilegan brest hjá sjúklingunum tíu.

Rannsóknir á sjúklingum með vantempraða skorpulifur

Í einni 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur sem fengu Epclusa + RBV í 12 vikur, gátu 3 sjúklingar (1 með arfgerð 1 og 2 með arfgerð 3) tekið þátt í greiningu á ónæmi vegna veirufræðilegs brests. Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 2 eða 4 í 12 vikna Epclusa + RBV hópnum upplifði veirufræðilegan brest.

Eini sjúklingurinn með HCV sýkingu af arfgerð 1 sem upplifði veirufræðilegan brest hafði engin NS5A eða NS5B RAV við veirufræðilega brestinn.

Af sjúklingunum 2 með sýkingu af arfgerð 3 og veirufræðilegan brest var einn með nýtilkomið NS5A RAV Y93H við veirufræðilegan brest. Annar sjúklingur hafði veiru með Y93H við grunnildi og veirufræðilegan brest og þróaði einnig lág gildi (< 5%) NS5B núkleósíðahemla RAV N142T og E237G við veirufræðilegan brest. Lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar frá þessum sjúklingi voru í samræmi við skort á meðferðarheldni.

Í rannsókninni fengu 2 sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Epclusa í 12 eða 24 vikur án ríbavírins nýtilkomið NS5B S282T við lág gildi (< 5%) ásamt L159F.

Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunnildi á meðferðarárangur

Rannsóknir á sjúklingum án skorpulifrar og sjúklingum með tempraða skorpulifur

Greiningar voru framkvæmdar til þess að kanna tengsl milli NS5A RAV við grunnildi og meðferðarárangurs hjá sjúklingum með skorpulifur eða tempraða skorpulifur í þremur 3. stigs

klínískum rannsóknum (ASTRAL-1, ASTRAL-2 og ASTRAL-3). Af þeim 1.035 sjúklingum sem fengu meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum, voru 1.023 sjúklingar með í greiningu á NS5A RAV; 7 sjúklingar voru útilokaðir þar sem þeir náðu hvorki viðvarandi veirusvörun (SVR12) né fengu veirufraðilegan brest og 5 sjúklingar til viðbótar voru útilokaðir þar sem NS5A genaraðgreining mistókst. Í safngreiningu á 3. stigs rannsóknunum voru 380/1.023 (37%) sjúklingar með NS5A RAV við grunnildi. Sjúklingar með HCV sýkingu af arfgerð 2, 4, og 6 höfðu hærra algengi NS5A RAV (70%, 63% og 52%, í þessari röð) samanborið við sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1 (23%), arfgerð 3 (16%) og arfgerð 5 (18%).

RAV við grunnildi hafði engin marktæk áhrif á tíðni SVR12 hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 eins og fram kemur í töflu 8. Sjúklingar með sýkingu af arfgerð 3 með NS5A RAV Y93H við grunnildi höfðu lægri tíðni SVR12 heldur en sjúklingar án Y93H eftir meðferð með Eplusa í 12 vikur, eins og fram kemur í töflu 9. Í ASTRAL-3 rannsókninni greindist Y93H RAV við grunnildi hjá 9% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Eplusa.

Tafla 8: SVR12 hjá sjúklingum með eða án NS5A RAV við grunnildi eftir HCV arfgerð (rannsóknir ASTRAL-1, ASTRAL-2 og ASTRAL-3)

	Eplusa í 12 vikur			
	Arfgerð 1	Arfgerð 3	Arfgerðir 2, 4, 5 eða 6	Alls
Með NS5A RAV við grunnildi	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Án NS5A RAV við grunnildi	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tafla 9: SVR12 hjá sjúklingum með eða án Y93H við grunnildi, 1% lokun (cut-off) (viðnámsgreining á þýði) ASTRAL-3

	Eplusa í 12 vikur		
	Allir einstaklingar (n=274)	Með skorpulífur (n=80)	Án skorpulífrar (n=197)
Heildarsvörun 95% CI	95,3% (263/274) 92,9% til 98,0%	91,3% (73/80) 82,8% til 96,4%	97,9% (190/194) 92,8% til 98,6%
SVR með Y93H 95% CI	84,0% (21/25) 63,9% til 95,5%	50,0% (2/4) 6,8% til 93,2%	90,5% (19/21) 69,6% til 98,8%
SVR án Y93H 95% CI	96,4% (242/249) 94,3% til 98,9%	93,4% (71/76) 85,3% til 97,8%	98,8% (171/173) 95,9% til 99,9%

NS5B núkleósíðahemla RAV S282T greindist ekki í NS5B röð við grunnildi hjá neinum sjúklingi í 3. stigs rannsóknunum. Allir 77 sjúklingarnir sem höfðu NS5B núkleósíðahemla RAV við grunnildi náðu SVR12, þ.m.t. N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I og S282G + V321I.

Rannsóknir á sjúklingum með vantempraða skorpulífur (CPT flokkur B)

Greiningar voru framkvæmdar til þess að kanna tengsl milli NS5A RAV sem eru til staðar við grunnildi og meðferðarárangurs sjúklinga með vantempraða skorpulífur í einni 3. stigs rannsókn (ASTRAL-4). Af þeim 87 sjúklingum sem fengu meðferð með Eplusa + RBV, voru 85 sjúklingar með í greiningu á NS5A RAV; 2 sjúklingar voru útilokaðir þar sem þeir náðu hvorki viðvarandi veirusvörun (SVR12) né fengu veirufraðilegan brest. Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með Eplusa + RBV í 12 vikur, höfðu 29% (25/85) sjúklinga veiru við grunnildi með NS5A RAV: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) og 50% (1/2) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 og 4, í þessari röð.

SVR12 hjá sjúklingum með eða án NS5A RAV við grunnildi í 12 vikna Eplusa + RBV hópnunum fyrir rannsóknina kemur fram í töflu 10.

Tafla 10: SVR12 hjá sjúklingum með eða án NS5A RAV við grunnildi eftir HCV arfgerð (rannsókn ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV í 12 vikur			
	Arfgerð 1	Arfgerð 3	Arfgerðir 2 eða 4	Alls
Með NS5A RAV við grunnildi	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Án NS5A RAV við grunnildi	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar frá eina sjúklingnum með arfgerð 3 sem hafði NS5 RAV við grunnildi og tókst ekki að ná SVR12 og hafði NS5 Y93H skiptihvarf við grunnildi, voru í samræmi við skort á meðferðarheldni.

Þrír sjúklingar í 12 vikna Epclusa + RBV hópnum höfðu NS5B nukleósíðahemla RAV (N142T og L159F) við grunnildi og allir þrír sjúklingarnir náðu SVR12.

Börn

Tilvist NS5A og NS5B RAV hafði ekki áhrif á árangur meðferðarinnar, allir sjúklingar með NS5A (n=29) eða NS5B nukleósíðahemla (n=6) RAV við grunnildi náðu SVR eftir 12 vikna meðferð með Epclusa.

Víxlónæmi

In vitro upplýsingar benda til þess að meirihluti NS5A RAV sem sýna ónæmi gegn ledipasvíri og daclatasvíri haldist næmar fyrir velpatasvíri. Velpatasvír hafði fulla virkni gegn skiptihvarfi S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri í NS5B en öll skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart velpatasvíri í NS5A voru fullkomlega næm fyrir sófosbúvíri. Bæði sófosbúvír og velpatasvír voru fyllilega virk gegn skiptihvörfum sem tengdust ónæmi fyrir öðrum beinvirkum andveirulyfjum með aðra verkunarhætti, svo sem NS5B sem ekki eru nukleósíðahemlar og NS3 próteasahemlar. Virkni Epclusa hefur ekki verið metin hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferðarrest með öðrum meðferðum sem fela í sér NS5A hemil.

Verkun og öryggi

Verkun Epclusa var metin í þremur 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 til 6 með eða án tempraðrar skorpulifrar, einni 3. stigs rannsókn á sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 til 6 með vantempraða skorpulifur, einni 3. stigs rannsókn á sjúklingum með samhliða sýkingu HCV og HIV-1 með HCV sýkingu af arfgerð 1 til 6 og einni 2. stigs rannsókn á sjúklingum með HCV sýkingu og lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar, sem fram kemur í töflu 11.

Tafla 11: Rannsóknir með Epclusa hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6

Rannsókn	Sjúklingahópur	Rannsóknararmur (Fjöldi sjúklinga meðhöndlaður)
ASTRAL-1	Arfgerðir 1, 2, 4, 5 og 6 TN og TE án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur	Epclusa í 12 vikur (624) Lyfleysa í 12 vikur (116)
ASTRAL-2	Arfgerð 2 TN og TE án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur	Epclusa í 12 vikur (134) SOF+RBV 12 vikur (132)
ASTRAL-3	Arfgerð 3 TN og TE án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur	Epclusa í 12 vikur (277) SOF+RBV 24 vikur (275)
ASTRAL-4	Arfgerðir 1, 2, 3, 4, 5 og 6 TN og TE með CPT vantempraða skorpulifur af flokki B	Epclusa í 12 vikur (90) Epclusa + RBV í 12 vikur (87) Epclusa í 24 vikur (90)
ASTRAL-5	Arfgerðir 1, 2, 3, 4, 5 og 6 TN og TE án skorpulifrar eða með tempraða skorpulifur, samhliða sýking HCV og HIV-1	Epclusa í 12 vikur (106)
GS-US-342-4062	TN og TE með eða án skorpulifrar, með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar	Epclusa í 12 vikur (59)

TN = sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður; TE = sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður (þ.m.t. þeir sem hafa fengið meðferðarrest við meðferð sem byggist á peginterferón alfa + ribavírini með eða án HCV próteasahemils)

Ríbavírinskammturinn byggðist á þyngd (1.000 mg á sólarhring gefið í tveimur aðskildum skömmtum hjá sjúklingum < 75 kg og 1.200 mg hjá sjúklingum ≥ 75 kg) og gefið í tveimur aðskildum skömmtum þegar það var notað samhliða sófosbúvíri í ASTRAL-2 og ASTRAL-3 rannsóknunum eða í samsettri meðferð með Epclusa í ASTRAL-4 rannsókninni. Skammtaaðlögun ríbavírins var gerð í samræmi við upplýsingar um ávisun ríbavírins. HCV RNA gildi í blóðvökva voru mæld í klínískum rannsóknum þar sem stuðst var við COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV próf (útgáfu 2.0) með lægri magngreiningarmörkin (LLOQ) 15 a.e./ml. Viðvarandi veirusvörun (SVR12) sem skilgreind var sem HCV RNA innan við LLOQ 12 vikum eftir að meðferð var hætt, var megin endapunkturinn við að ákvarða lækningahlutfall HCV.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum án skorpulifrar og sjúklingum með tempraða skorpulifur
Fullorðnir einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 – ASTRAL-1 (rannsókn 1138)
 ASTRAL-1 var slembiröðuð, tvíblind, rannsókn með virkum samanburði þar sem metin var 12 vikna meðferð með Epclusa samanborið við 12 vikna meðferð með lyfleysu hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6. Sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4 eða 6 var slembiraðað í hlutfallinu 5:1 til að fá meðferð með Epclusa í 12 vikur eða lyfleysu í 12 vikur. Sjúklingar með HCV sýkingu af arfgerð 5 voru skráðir í Epclusa hópinn. Slembiröðunin var lagskipt eftir HCV arfgerð (1, 2, 4, 6 og ekki unnt að ákvarða) og því hvort skorpulifur var til staðar eða ekki.

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnildi voru svipuð í Epclusa hópnum og lyfleysuhópnum. Hjá þeim 740 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 56 ár (á bilinu: 18 til 82); 60% sjúklinganna voru karlkyns; 79% voru hvítir; 9% voru svartir; 21% voru með líkamspýngdarstuðul við grunnildi a.m.k. 30 kg/m²; hlutfall sjúklinga sem voru með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6 var 53%, 17%, 19%, 5% og 7%, í þessari röð; 69% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); 74% voru með HCV RNA gildi a.m.k. 800.000 a.e./ml við grunnildi; 19% voru með tempraða skorpulifur og 32% höfðu áður fengið meðferð.

Tafla 12 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-1 rannsóknina eftir HCV arfgerðum. Enginn sjúklingur í lyfleysuhópnum náði SVR12.

Tafla 12: SVR12 í rannsókn ASTRAL-1 eftir HCV arfgerð

	Epclusa í 12 vikur (n = 624)							
	Alls (allt GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Alls (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
Árangur sjúklinga án SVR12								
Veirufraðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Bakslag ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Annað ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = arfgerð

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufraðilegan meðferðarrest.

Fullorðnir með HCV sýkingu af arfgerð 2 – ASTRAL-2 (rannsókn 1139)

ASTRAL-2 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem metin var 12 vikna meðferð með Epclusa samanborið við 12 vikna meðferð með SOF+RBV hjá einstaklingum með HCV sýkingu af arfgerð 2. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá meðferð með Epclusa í 12 vikur eða SOF+RBV í 12 vikur. Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulífur var til staðar og hvort sjúklingarnir höfðu fengið meðferð áður (höfðu ekki fengið meðferð áður *miðað við þá sem höfðu fengið meðferð áður*).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnildi voru svipuð í meðferðarhópunum tveimur. Hjá þeim 266 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 58 ár (á bilinu: 23 til 81); 59% sjúklinganna voru karlkyns; 88% voru hvítir; 7% voru svartir; 33% voru með líkamsþyngdarstuðul við grunnildi a.m.k. 30 kg/m²; 62% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); 80% voru með HCV RNA gildi a.m.k. 800.000 a.e./ml við grunnildi; 14% voru með tempraða skorpulífur og 15% höfðu áður fengið meðferð.

Tafla 13 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-2 rannsóknina.

Tafla 13: SVR12 í rannsókn ASTRAL-2 (HCV-arfgerð 2)

	Epclusa í 12 vikur (n = 134)	SOF+RBV 12 vikur (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Árangur sjúklinga án SVR12		
Veirufraðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/134	0/132
Bakslag ^a	0/133	5% (6/132)
Annað ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufraðilegan meðferðarrest.

Meðferð með Epclusa í 12 vikur sýndi tölfræðilega yfirburði (p = 0,018) yfir meðferð með SOF + RBV í 12 vikur (meðferðarmismunur + 5,2%; 95% öryggisbil: + 0,2% til + 10,3%).

Fullorðnir einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 3 – ASTRAL-3 (rannsókn 1140)

ASTRAL-3 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem metin var 12 vikna meðferð með Epclusa samanborið við 24 vikna meðferð með SOF+RBV hjá einstaklingum með HCV sýkingu af arfgerð 3. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá meðferð með Epclusa í 12 vikur eða SOF+RBV í

24 vikur. Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulifur var til staðar og hvort sjúklingarnir höfðu fengið meðferð áður (höfðu ekki fengið meðferð áður *miðað við þá sem höfðu fengið meðferð áður*).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnildi voru svipuð í meðferðarhópunum tveimur. Hjá þeim 552 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 52 ár (á bilinu: 19 til 76); 62% sjúklinganna voru karlkyns; 89% voru hvítir; 9% voru asískir; 1% voru svartir; 20% voru með líkamsþyngdarstuðul við grunnildi a.m.k. 30 kg/m²; 61% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); 70% voru með HCV RNA gildi a.m.k. 800.000 a.e./ml við grunnildi; 30% voru með tempraða skorpulifur og 26% höfðu áður fengið meðferð.

Tafla 14 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-3 rannsóknina.

Tafla 14: SVR12 í rannsókn ASTRAL-3 (HCV-arfgerð 3)

	Epclusa í 12 vikur (n = 277)	SOF+RBV 24 vikur (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Árangur sjúklinga án SVR12		
Veirufæðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/277	< 1% (1/275)
Bakslag ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Annað ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stöðust ekki viðmið varðandi veirufæðilegan meðferðarrest.

Meðferð með Epclusa í 12 vikur sýndi tölfræðilega yfirburði ($p < 0,001$) samanborið við meðferð með SOF+RBV í 24 vikur (meðferðarmismunur + 14,8%; 95% öryggisbil: + 9,6% til + 20,0%).

SVR12 fyrir valda undirhópa kemur fram í töflu 15.

Tafla 15: SVR12 fyrir valda undirhópa í rannsókn ASTRAL-3 (HCV-arfgerð 3)

	Epclusa 12 vikur		SOF+RBV 24 vikur^a	
	Ekki fengið meðferð áður (n = 206)	Fengið meðferð áður (n = 71)	Ekki fengið meðferð áður (n = 201)	Fengið meðferð áður (n = 69)
SVR12				
Án skorpulifrar	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Með skorpulifur	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Fimm sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulifrar í 24 vikna SOF+RBV hópnum voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum með vantempræða skorpulifur– ASTRAL-4 (rannsókn 1137)

ASTRAL-4 var slembiröðuð, opin rannsókn hjá einstaklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 og CPT skorpulifur af flokki B. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá meðferð með Epclusa í 12 vikur Epclusa + RBV í 12 vikur eða Epclusa í 24 vikur. Slembiröðunin var lagskipt eftir HCV arfgerð (1, 2, 3, 4, 5, 6 og ekki unnt að ákvarða).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnildi voru svipuð í meðferðarhópunum. Hjá þeim 267 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 59 ár (á bilinu: 40 til 73); 70% sjúklinganna voru karlkyns; 90% voru hvítir; 6% voru svartir; 42% voru með líkamsþyngdarstuðul við grunnildi a.m.k. 30 kg/m². Hlutfall sjúklinga með HCV arfgerð 1, 2, 3, 4 eða 6 var 78%, 4%, 15%, 3% og < 1% (1 sjúklingur), í þessari röð. Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 5 var skráður. 76% sjúklinganna voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); 56% voru með HCV RNA gildi a.m.k. 800.000 a.e./ml við grunnildi; 55% höfðu fengið meðferð áður; 90% og 95% sjúklinga höfðu CPT skorpulifur af flokki B og MELD skor (Model for End Stage Liver Disease) ≤ 15 við grunnildi, í þessari röð.

Tafla 16 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-4 rannsóknina eftir HCV arfgerð.

Tafla 16: SVR12 í rannsókn ASTRAL-4 eftir HCV arfgerð

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

a. n = 4 fyrir arfgerð 2 og n = 4 fyrir arfgerð 4.

b. n = 4 fyrir arfgerð 2 og n = 2 fyrir arfgerð 4.

c. n = 4 fyrir arfgerð 2, n = 2 fyrir arfgerð 4 og n = 1 fyrir arfgerð 6.

Tafla 17 sýnir veirufraðilega niðurstöðu fyrir sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1 eða 3 í ASTRAL-4 rannsókninni.

Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 2, 4 eða 6 upplifði veirufraðilegan brest.

Tafla 17: Veirufraðileg niðurstaða hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 og 3 í rannsókn ASTRAL-4

	Epclusa í 12 vikur	Epclusa + RBV í 12 vikur	Epclusa í 24 vikur
Veirufraðilegur brestur (bakslag og meðferðarbrestur)			
Arfgerð 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Arfgerð 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Arfgerð 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Arfgerð 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Annað^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 1 upplifði veirufraðilegan brest meðan á meðferð stóð.

b. Einn sjúklingur upplifði veirufraðilegan brest meðan á meðferð stóð; lyfjahvarfafraðilegar upplýsingar frá þessum sjúklingi voru í samræmi við skort á meðferðarhaldni.

c. Einn sjúklingur upplifði veirufraðilegan brest meðan á meðferð stóð.

d. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufraðilegan meðferðarbrest.

Breytingar á breytum sem sáust í CPT kvörðunarkerfinu hjá sjúklingum sem náðu SVR12 í ASTRAL-4 (allar 3 meðferðaráætlanir) eru sýndar í töflu 18.

Tafla 18: Breytingar á CPT skorbreytum frá grunnildi að viku 12 og 24 eftir meðferð sjúklinga sem náðu SVR12, ASTRAL-4

	Albúmín	Gallrauði	INR	Skinuholsvökvi	Heilakvilli
Vika 12 eftir meðferð (N=236), % (n/N)					
Lægra skor (bæting)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Engin breyting	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Hærra skor (versnun)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Ekkert mat	7	7	7	7	7
Vika 24 eftir meðferð (N=236), % (n/N)					
Lægra skor (bæting)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Engin breyting	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)

	Albúmín	Gallrauði	INR	Skinuholsvökvi	Heilakvilli
Hærra skor (versnun)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Ekkert mat	23	23	23	23	23

Athugið: Grunntíðni skinuholsvökva var: 20% ekkert, 77% vægt/i meðallagi, 3% alvarlegt
Grunntíðni heilakvilla var: 38% ekkert, 62% stig 1-2.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum með samhlíða sýkingu af HCV og HIV-1 – ASTRAL-5 (rannsókn 1202)

Í rannsókninni ASTRAL-5 var meðferð með Epclusa metin í 12 vikur hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 eða 4 sem voru einnig sýktir af HIV-1 (HCV arfgerðir 5 og 6 voru einnig leyfðar en engir slíkir sjúklingar tóku þátt). Sjúklingarnir voru á stöðugri meðferð með andretróveirulyfjum gegn HIV-1, sem innihélt emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða abacavír/lamívúdín, sem gefið var með rítónavír-efldum próteasahemli (atazanavíri, darunavíri eða lópínavíri), rilpívíríni, raltegravíri eða emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati/elvitegravíri/kóbícistati.

Miðgildi aldurs þeirra 106 sjúklinga sem fengu meðferð var 57 ár (á bilinu 25 til 72); 86% sjúklinganna voru karlar; 51% voru hvítir; 45% voru svartir; 22% voru með líkamsþyngdarstuðulinn $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ í upphafi; 19 sjúklingar (18%) voru með tempraða skorpulifur og 29% höfðu áður fengið meðferð. Heildarfjöldi CD4+ var að meðaltali 598 frumur/ μl (bil: 183–1.513 frumur/ μl).

Tafla 19 sýnir SVR12 í ASTRAL-5 rannsókninni, flokkað eftir arfgerð HCV.

Tafla 19: SVR12 í rannsókn ASTRAL-5 eftir HVC arfgerð

	Epclusa 12 vikur (n = 106)						
	Alls (allt GT) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Alls (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Árangur sjúklinga án SVR							
Veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stóð	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Bakslag ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Annað ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = arfgerð (genotype)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest.

Allir sjúklingarnir með skorpulifur (19/19) náðu SVR12. Enginn sjúklingur fékk HIV-1 afturkast (rebound) meðan á rannsókninni stóð og fjöldi CD4+ var stöðugur meðan á meðferð stóð.

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi – rannsókn 4062

Rannsókn 4062 var opin klínísk rannsókn þar sem 12 vikna meðferð með Epclusa var metin hjá 59 HCV-sýktum sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar. Hlutfall sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 6 eða sem ekki er unnt að ákvarða var 42%, 12%, 27%, 7%, 3% og 9%, í sömu röð. Í upphafi höfðu 29% sjúklinga skorpulifur, 22% höfðu áður fengið meðferð, 32% höfðu fengið nýrnaígræðslu, 92% voru í blóðskilun og 8% voru í kviðskilun; meðaltalstími í skilun var 7,3 ár (á bilinu: 0 til 40 ár). Heildarhlutfall SVR var 95% (56/59); af sjúklingunum þremur sem ekki náðu SVR12 hafði einn lokið meðferð með Epclusa og fékk bakslag og tveir stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest.

Börn

Verkun 12 vikna meðferðar með sófosbúvíri/velpatasvíri hjá HCV sýktum börnum 3 ára og eldri var metin í opinni, 2. stigs klínískri rannsókn hjá 214 sjúklingum með HCV sýkingu.

Sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára:

Sófosbúvír/velpatasvír var metið hjá 102 sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4 eða 6. Alls höfðu 80 sjúklingar (78%) ekki fengið meðferð áður og 22 sjúklingar (22%) höfðu fengið meðferð áður. Miðgildi aldurs var 15 ár (á bilinu 12 til 17); 51% sjúklinganna voru kvenkyns; 73% voru hvítir, 9% voru svartir og 11% voru asískir, 14% voru af rómönskum uppruna; meðaltal líkamspyngdarstuðuls var 22,7 kg/m² (á bilinu 12,9 til 48,9 kg/m²); meðalþyngd var 61 kg (á bilinu 22 til 147 kg); 58% voru með HCV RNA upphafsgildi sem var hærra en eða jafnt og 800.000 a.e./ml; hlutfall einstaklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4 eða 6 var 74%, 6%, 12%, 2% og 6%, í þessari röð; enginn sjúklingur var með þekkta skorpulífur. Meirihluti sjúklinga (89%) hafði smitast með lóðréttri smitdreifingu.

Heildarhlutfall SVR var 95% (97/102), það var 93% (71/76) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, og 100% hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 2 (6/6), arfgerð 3 (12/12), arfgerð 4 (2/2) og arfgerð 6 (6/6). Einn sjúklingur sem hætti meðferð snemma fékk bakslag; hinir fjórir sjúklingarnir sem náðu ekki SVR12 stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (þ.e. týndir við eftirfylgni).

Sjúklingar á aldrinum 6 til < 12 ára:

Sófosbúvír/velpatasvír var metið hjá 71 sjúklingi á aldrinum 6 til < 12 ára með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 og 4. Alls höfðu 67 sjúklingar (94%) ekki fengið meðferð áður og 4 sjúklingar (6%) höfðu fengið meðferð áður. Miðgildi aldurs var 8 ár (á bilinu 6 til 11); 54% sjúklinganna voru kvenkyns; 90% voru hvítir, 6% voru svartir og 1% voru asískir; 10% voru af rómönskum uppruna; meðaltal líkamspyngdarstuðuls var 17,4 kg/m² (á bilinu 12,8 til 30,9 kg/m²); meðalþyngd var 30 kg (á bilinu 18 til 78 kg); 48% voru með HCV RNA upphafsgildi sem var hærra en eða jafnt og 800.000 a.e./ml; hlutfall sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 eða 4 var 76%, 3%, 15% og 6%, í þessari röð; enginn sjúklingur var með þekkta skorpulífur. Meirihluti sjúklinga (94%) hafði smitast með lóðréttri smitdreifingu.

Heildarhlutfall SVR var 93% (66/71), það var 93% (50/54) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 91% (10/11) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 3 og 100% hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 2 (2/2) og arfgerð 4 (4/4). Einn einstaklingur fékk veirufræðilegan meðferðarbrest meðan á meðferð stóð; hinir fjórir sjúklingarnir sem náðu ekki SVR12 stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (þ.e. týndir við eftirfylgni).

Sjúklingar á aldrinum 3 til < 6 ára:

Verkun sófosbúvírs var metin hjá 41 sjúklingi sem hafði ekki fengið meðferð áður, á aldrinum 3 til < 6 ára með arfgerð 1, 2, 3 og 4 HCV sýkingu. Miðgildi aldurs var 4 ár (á bilinu: 3 til 5); 59% sjúklinganna voru kvenkyns; 78% voru hvítir og 7% voru svartir; 10% voru af rómönskum uppruna; meðaltal líkamspyngdarstuðuls var 17,0 kg/m² (á bilinu: 13,9 til 22,0 kg/m²); meðallíkamspyngd var 19 kg (á bilinu: 13 til 35 kg); 49% höfðu HCV RNA gildi hærra eða jafnt og 800.000 a.e./ml sem grunnviðmið; hlutfall sjúklinga með HCV sýkingu af arfgerð 1 var 78%, 15% voru með HCV sýkingu af arfgerð 2, 5% voru með HCV sýkingu af arfgerð 3 og 2% sjúklinga voru með HCV sýkingu af arfgerð 4; enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulífur. Meirihluti sjúklinga (98%) hafði smitast með lóðréttri smitdreifingu).

Heildarhlutfall SVR var 83% (34/41), 88% (28/32) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 50% (3/6) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 2 og 100% (2/2) hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 3 og arfgerð 4 (1/1). Enginn sjúklingur fékk veirufræðilegan brest eða bakslag meðan á meðferðinni stóð. Sjö sjúklingar sem ekki náðu SVR12 uppfylltu ekki viðmið um veirufræðilegan brest (t.d. komu ekki aftur í eftir meðferð).

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á *Epclusa* fóru fram á 156 sjúklingum, 65 ára og eldri (12% af heildarfjölda sjúklinga í 3. stigs klínísku rannsóknunum). Svörunarhlutfallið sem fram kom hjá sjúklingum ≥ 65 ára var svipað og hjá sjúklingum < 65 ára í öllum meðferðarhópum.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Lyfjahlvörf sófosbúvírs, GS-331007 og velpatasvírs voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Í kjölfar inntöku *Epclusa* frásogaðist sófosbúvirkur hratt og miðgildi hámarksþéttni í blóðvökva kom fram 1 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksþéttni GS-331007 í blóðvökva kom fram 3 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksþéttni velpatasvírs kom fram 3 klst. eftir skömmtun.

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með HCV sýkingu var faldmeðaltal AUC_{0-24} við stöðugt ástand fyrir sófosbúvirkur (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) og velpatasvirkur (n = 1.425) 1.260, 13.970 og 2.970 ng•klst./ml, í þessari röð. C_{max} við stöðugt ástand fyrir sófosbúvirkur, GS-331007 og velpatasvirkur var 566, 868 og 259 ng/ml, í þessari röð. Sófosbúvirkur og GS-331007 sýndu svipað AUC_{0-24} og C_{max} hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með HCV sýkingu. Í samanburði við heilbrigða einstaklinga (n = 331) sýndi velpatasvirkur AUC_{0-24} og C_{max} sem voru 37% og 41% lægri, í þessari röð, hjá HCV sýktum sjúklingum.

Áhrif matar

Miðað við fastandi aðstæður, leiddi gjöf á stökum skammti af *Epclusa* með máltíð með miðlungsmikilli fitu (~600 kkal, 30% fita) eða mikilli fitu (~800 kkal, 50% fita) til 34% og 21% hækkunar á AUC_{0-inf} fyrir velpatasvirkur, í þessari röð, og 31% og 5% hækkunar á C_{max} fyrir velpatasvirkur, í þessari röð. Máltíð með miðlungsmikilli eða mikilli fitu jók AUC_{0-inf} fyrir sófosbúvirkur um 60% og 78%, í þessari röð, en hafði ekki veruleg áhrif á C_{max} fyrir sófosbúvirkur. Máltíð með miðlungsmikilli eða mikilli fitu breytti ekki AUC_{0-inf} GS-331007 en leiddi til 25% og 37% lækkunar á C_{max} , í þessari röð. Svörunarhlutfallið í 3. stigs rannsóknum var svipað hjá sjúklingum með HCV sýkingu sem fengu *Epclusa* með eða án matar. *Epclusa* má gefa án tillits til fæðu.

Dreifing

Sófosbúvirkur binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur u.þ.b. 61-65% og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er á bilinu 1 $\mu\text{g/ml}$ til 20 $\mu\text{g/ml}$. Prótínbinding GS-331007 var í lágmarki í blóðvökva manna. Í kjölfar staks 400 mg skammts af [^{14}C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva u.þ.b. 0,7.

Velpatasvirkur er $> 99,5\%$ bundið prótínum manna í blóðvökva og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er á bilinu 0,09 $\mu\text{g/ml}$ til 1,8 $\mu\text{g/ml}$. Í kjölfar staks 100 mg skammts af [^{14}C]-velpatasvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva á bilinu 0,52 til 0,67.

Umbrot

Sófosbúvirkur umbrotnar að verulegu leyti í lifur og myndar lyfjafræðilega virkt nukleósíðahliðstæðuþrífosfat GS-461203. Virkjunarleið umbrota felur í sér raðvatnsrof karboxýester hlutans sem hvatast fyrir tilstilli manna katepsíns A (CatA) eða karboxýlesterasa 1 (CES1) og klofnun fosfóramídats fyrir tilstilli histidíntríad nukleótíðbindipróteíns 1 (HINT1) og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pírimídín nukleótíða. Affosfórun veldur myndun nukleósíðaumbrotsefnisins GS-331007 sem ekki getur endurfosfórást á viðunandi hátt og skortir verkun gegn HCV *in vitro*. Sófosbúvirkur og GS-331007 eru ekki hvarfefni eða hemlar UGT1A1 eða CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 ensíma. Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [^{14}C]-sófosbúvíri, reyndist GS-331007 vera $> 90\%$ af almennri útsetningu.

Velpatasvír er hvarfefni CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 með hæga umsetningu. Eftir stakan skammt af 100 mg af [¹⁴C]-velpatasvíri reyndist meirihluti (> 98%) geislavirkinnar í blóðvökva vera móðurlyf. Mónóhýdroxýltengt og desmetýltengt velpatasvír voru umbrotsefnin sem greindust í blóðvökva manna. Óbreytt velpatasvír er meginefnið í saur.

Brotthvarf

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [¹⁴C]-sófosbúvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 92% af [¹⁴C]-geislavirkninni í heild, eða u.þ.b. 80%, 14% og 2,5% í þvagi, saur og útöndun, í þessari röð. Meirihluti þess skammts sófosbúvírs sem kom fram í þvagi var GS-331007 (78%) en 3,5% voru endurheimt sem sófosbúvír. Þessar upplýsingar gefa til kynna að úthreinsun um nýru sé megin brotthvarfsleið GS-331007. Miðgildi helmingunartíma sófosbúvírs og GS-331007 í kjölfar lyfjagjafar með Eplusa var 0,5 og 25 klst., í þessari röð.

Í kjölfar staks skammts sem nam 100 mg til inntöku af [¹⁴C]-velpatasvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 95% af [¹⁴C]-geislavirkninni í heild, eða u.þ.b. 94% og 0,4% í saur og þvagi, í þessari röð. Óbreytt velpatasvír var meginefnið í saur og reyndist vera að meðaltali 77% af gefnum skammti, þar á eftir kom einhýdroxýlerað velpatasvír (5,9%) og desmetýlerað velpatasvír (3,0%). Þessar niðurstöður benda til þess að útskilnaður móðurlyfsins með galli sé helsta brotthvarfsleið velpatasvírs. Miðgildi helmingunartíma velpatasvírs í kjölfar lyfjagjafar með Eplusa var 15 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

AUC gildi velpatasvírs jókst nánast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 25 mg til 150 mg. AUC gildi sófosbúvírs og GS-331007 eru nánast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 200 mg til 1.200 mg.

Hugsanlegar *in vitro* milliverkanir á milli sófosbúvírs/velpatasvírs

Sófosbúvír og velpatasvír eru hvarfefni lyfjaflutningsprótínanna P-gp og BCRP en GS-331007 er það ekki. Velpatasvír er einnig hvarfefni OATP1B. *In vitro* kom fram hæg efnaskiptaumsetning velpatasvírs fyrir tilstilli CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4.

Velpatasvír er hemill á lyfjaflutningsprótínið P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 og aðkoma þess að milliverkunum við flutningsprótínin er fyrst og fremst bundin við frásogsferlið. Við klínískt marktæka þéttni í blóðvökva er velpatasvír ekki hemill á útflutningsdælu gallsalts (BSEP), natríumháð tárókolat samflutningsprótín (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 eða flutningsprótín lífrænna katjóna (OCT) 1, nýrnaflutningsprótínin OCT2, OAT1, OAT3, fjöllyfja ónæmisþolið prótín 2 (MRP2), fjöllyfja- og eiturútpressunar flutningsprótín (MATE) 1 eða CYP eða úridín glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1 ensím.

Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar lyfjaflutningsprótínanna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. GS-331007 er ekki hemill á OAT1, OCT2 og MATE1.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kynþáttur og kyn

Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum vegna kynþáttar eða kyns hvað varðar sófosbúvír, GS-331007 eða velpatasvír.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndi að á aldursbilinu (18 til 82 ára) sem skoðað var hafði aldur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri, GS-331007 eða velpatasvíri.

Skert nýrnastarfsemi

Yfirlit yfir áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir efnisþáttum Eplusa samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, samkvæmt lýsingu í textanum hér að neðan, er að finna í töflu 20.

Tafla 20: Áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu (AUC) fyrir sófosbúvíri, GS-331007 og velpatasvíri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi

	HCV-neikvæðir einstaklingar				HCV-sýktir einstaklingar		
	Vægt skert nýrnastarfsemi (eGFR \geq 50 og <80 ml/mín./1,73 m ²)	Í meðallagi alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR \geq 30 og <50 ml/mín./1,73 m ²)	Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73 m ²)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar		Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73 m ²)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar
				Skömmtun 1 klst. fyrir skilun	Skömmtun 1 klst. eftir skilun		
Sófosbúvír	1,6-föld ↑	2,1-föld ↑	2,7-föld ↑	1,3-föld ↑	1,6-föld ↑	~2-föld ↑	1,8-föld ↑
GS-331007	1,6-föld ↑	1,9-föld ↑	5,5-föld ↑	\geq 10-föld ↑	\geq 20-föld ↑	~7-föld ↑	18-föld ↑
Velpatasvír	-	-	1,5-föld ↑	-	-	-	1,4-föld ↑

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með vægt (eGFR \geq 50 og < 80 ml/mín./1,73m²), í meðallagi alvarlega (eGFR \geq 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) og sjúklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR > 80 ml/mín./1,73 m²). GS-331007 er fjarlæggt á árangursríkan hátt með blóðskilun og hefur útdráttarstuðul sem nemur u.þ.b. 53%. Í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri fjarlægir blóðskilun í 4 klst. u.þ.b. 18% af gefnum skammti.

Hjá HCV-sýktum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu meðferð með 200 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) eða 400 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) í 24 vikur eða 90/400 mg af ledipasvíri/sófosbúvíri (n=18) í 12 vikur, voru lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 í samræmi við það sem kom fram hjá HCV-neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf velpatasvírs voru rannsökuð með stökum 100 mg skammti af velpatasvíri hjá HCV neikvæðum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault).

Lyfjahlvörf sófosbúvírs, GS-331007 og velpatasvírs voru rannsökuð hjá HCV-sýktum sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar sem fengu meðferð með Eplusa (n=59) í 12 vikur og borin saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi í 2./3. stigs rannsóknum á sófosbúvíri/velpatasvíri.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC₀₋₂₄ gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærrí við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC₀₋₂₄ gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærrí, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum sýndu að skorpulífur (þ.m.t. vantempruð skorpulífur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007.

Lyfjahlvörf velpatasvírs voru rannsökuð með stökum 100 mg skammti af velpatasvíri hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, var heildarútsetning fyrir velpatasvíri í blóðvökva (AUC_{inf}) svipuð hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulífur (þ.m.t. vantempruð skorpulífur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Hjá fullorðnum hafði líkamsþyngd ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri eða velpatasvíri samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum.

Börn

Útsetning fyrir sófosbúvíri, GS 331007 og velpatasvíri hjá börnum 3 ára og eldri sem fengu 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg eða 150 mg/37,5 mg skammta af sófosbúvíri/velpatasvíri til inntöku einu sinni á dag var svipuð og hjá fullorðnum sem fengu 400 mg/100 mg skammta af sófosbúvíri/velpatasvíri einu sinni á dag.

Lyfjahlvörf sófosbúvírs, GS-331007 og velpatasvírs hafa ekki verið staðfest hjá börnum sem eru yngri en 3 ára (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sófosbúvír

Ekki var hægt að greina útsetningu fyrir sófosbúvíri í rannsóknum á nagdýrum, líklega vegna mikillar esteravirkni, og útsetning fyrir megin umbrotsefninu GS-331007 var þess í stað notuð til að áætla útsetningarmörk.

Sófosbúvír olli ekki eiturverkunum á erfðaeftni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eitelfrumur úr útlægu blóði og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr mús. Ekki varð vart við nein fösturskemmandi áhrif í rannsóknum á eiturverkunum á þroska með sófosbúvíri hjá rottum og kaninum. Sófosbúvír hafði engar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska afkvæma hjá rottum í rannsókn á þroska fyrir og eftir got.

Sófosbúvír reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mús og rottum þar sem útsetning fyrir GS-331007 var allt að 15 og 9 sinnum hærri, í þessari röð, en útsetning hjá mönnum.

Velpatasvír

Velpatasvír olli ekki eiturverkunum á erfðaeftni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eitelfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr rottum.

Velpatasvír reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rasH2 rannsókninni á erfðabreyttum mús og 2 ára rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum við útsetningu sem var annars vegar að minnsta kosti 50 sinnum hærri og hins vegar að minnsta kosti 5 sinnum hærri en útsetning hjá mönnum.

Velpatasvír hafði engar aukaverkanir á æxlun og frjósemi. Engin vanskapandi áhrif sáust í rannsóknum á eiturverkunum á mýs og rottur með velpatasvíri við AUC útsetningu sem var u.þ.b. 31- og 6-sinnum hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða meðferðarskammta, í sömu röð. Hins vegar voru vísbendingar um möguleg vanskapandi áhrif hjá kaninum, þar sem auking varð á heildarfjölda ytri vanskapana við AUC útsetningu sem var allt að 0,7-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt. Vægi þessara niðurstaðna fyrir menn er óljóst. Velpatasvír hafði engar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska afkvæma hjá rottum í rannsókn á þroska fyrir og eftir got við útsetningu sem var u.þ.b. 5-falt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða klíniska skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kyrniskjarni

Kópóvidon (E1208)
Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460)
Kroskarmellósanatríum (E468)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Basísk metakrýlatsamfjölliða (E1205)
Talkúm (E553b)
Sterínsýra (E570)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
L-vínsteinssýra (E334)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Pólýester/ál/pólýetýlenfilmu-skammtapokar í öskjum. Hver askja inniheldur 28 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1116/004
EU/1/16/1116/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 06. júlí 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantekt um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN GLASS OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Epclusa 400 mg/100 mg filmhúðaðar töflur
sófosbúvír/velpatasvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 400 mg sófosbúvír og 100 mg velpatasvír.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1116/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Epclusa 400 mg/100 mg töflur [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN GLASS OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Epclusa 200 mg/50 mg filmhúðaðar töflur
sófosbúvír/velpatasvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg sófosbúvír og 50 mg velpatasvír.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1116/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Epclusa 200 mg/50 mg töflur [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Epclusa 200 mg/50 mg húðað kyrni í skammtapoka
sófosbúvír/velpatasvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 200 mg af sófosbúvíri og 50 mg af velpatasvíri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 skammtapokar sem innihalda húðað kyrni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1116/004 28 skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Epclusa 200 mg/50 mg húðað kyрни í skammtapoka [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS

Epclusa 200 mg/50 mg húðað kynri í skammtapoka
sófosbúvír/velpatasvír
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EININGU

6. ANNAÐ

GILEAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁLETRANIR Á ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Epclusa 150 mg/37,5 mg húðað kyrni í skammtapoka
sófosbúvír/velpatasvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 150 mg af sófosbúvíri og 37,5 mg af velpatasvíri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 skammtapokar sem innihalda húðað kyrni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1116/003 28 skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Epclusa 150 mg/37,5 mg húðað kygni í skammtapoka [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS

Epclusa 150 mg/37,5 mg húðað kyrni í skammtapoka
sófosbúvír/velpatasvír
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EINGU

6. ANNAÐ

GILEAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Epclusa 400 mg/100 mg filmhúðaðar töflur
Epclusa 200 mg/50 mg filmhúðaðar töflur
sófosbúvír/velpatasvír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Epclusa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Epclusa
3. Hvernig nota á Epclusa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Epclusa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ef barninu þínu hefur verið ávísað Epclusa skaltu hafa í huga að öllum upplýsingum í þessum fylgiseðli er beint til barnsins (í slíkum tilvikum skaltu lesa „barnið þitt“ í staðinn fyrir „þú“).

1. Upplýsingar um Epclusa og við hverju það er notað

Epclusa er lyf sem inniheldur virku innihaldsefni sófosbúvír og velpatasvír. Epclusa er gefið til þess að meðhöndla langvinna (langtíma) lifrabólgu C veirusýkingu hjá fullorðnum og börnum sem eru 3 ára og eldri.

Virku innihaldsefni í lyfinu vinna saman með því að blokka tvö ólík prótín sem veiran þarf á að halda til þess að vaxa og fjölga sér og gera líkamanum þannig mögulegt að losna endanlega við sýkinguna.

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla með hinum lyfjunum sem þú munt taka með Epclusa. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á upplýsingum um notkun lyfsins.

2. Áður en byrjað er að nota Epclusa

Ekki má nota Epclusa

- **Ef um er að ræða ofnæmi** fyrir sófosbúvíri, velpatasvíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

Ef þetta á við um þig skaltu ekki taka Epclusa og láta lækinn vita tafarlaust.

- **Ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:**

- **rifampicín og rifabútín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berklum);
- **jóhannesarjurt** (jurtalyf notað við þunglyndi);
- **karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtóín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við lækinn ef þú:

- **ert með aðra lifrarkvilla** auk lifrabólgu C, t.d.
 - **ef þú ert með**, eða hefur verið með, **lifrabólgu B** veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér;
 - **ef þú hefur farið í lifrarígræðslu**;
- **ert með nýrnakvilla eða ef þú ert í blóðskilunarmeðferð**, þar sem Epclusa hefur ekki verið fyllilega prófað á sjúklingum með alvarlega nýrnakvilla;
- **ert í meðferð við HIV sýkingu**, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Epclusa er notað ef:

- þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíódarón til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt þar sem það getur valdið því að hjartslátturinn verði lífshættulega hægur. Lækinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf. Ef meðferð með Epclusa er nauðsynleg gæti þurft að fylgjast nánar með hjartastarfsemi.
- þú ert með sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá þér og/eða breyta sykursýkislyfjameðferðinni eftir að þú byrjar að nota Epclusa. Hjá sumum sykursýkisjúklingum hafa sykursýki í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Epclusa er hafin.

Segðu læknum strax frá því ef þú tekur eða hefur tekið lyf við hjartakvillum á síðustu mánuðum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- hægán eða óreglulegan hjartslátt eða hjartsláttartruflanir;
- mæði eða versnandi mæði sem fyrir var;
- brjóstverk;
- sundl;
- hjartsláttarónot;
- næstum yfirlið eða yfirlið.

Blóðrannsóknir

Lækinn mun framkvæma blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með Epclusa. Þetta er til þess að:

- Gera læknum kleift að ákveða hvort þú skulir taka Epclusa og hversu lengi;
- Gera læknum kleift að staðfesta að meðferðin hafi virkað og að þú sért laus við lifrabólguveiru C.

Börn og unglíngar

Ekki má gefa börnum yngri en 3 ára lyfið. Notkun Epclusa hjá sjúklingum yngri en 3 ára hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Epclusa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að lækinn þurfi að taka blóðprufur oft til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Meðferð við lifrabólgu C kann að hafa áhrif á lifrarstarfsemina og getur því haft áhrif á önnur lyf (t.d. lyf sem notuð eru til að bæla ónæmiskerfið o.s.frv.). Verið getur að lækinn þurfi að fylgjast náið með öðrum lyfjum sem þú tekur og gera breytingar eftir að meðferð með Epclusa er hafin.

Ef óvissa er um eitthvað skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Tiltekin lyf skal ekki taka með Epclusa.

- **Ekki má taka með öðrum lyfjum sem innihalda sófosbúvír, eitt virku efnanna í Epclusa.**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef einhver eftirtalinna lyfja eru tekin:

- **amíóðarón**, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt;
- **rífapentín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berkla);
- **oxkarbasepín** (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog);
- **tenófóvír dísóproxíl fúmarat** eða lyf sem innihalda tenófóvír dísóproxíl fúmarat, notað til að meðhöndla HIV sýkingu og langvinna lifrabólgu B;
- **efavírenz** (lyf notað til að meðhöndla HIV sýkingu);
- **dígoxín**, notað til að meðhöndla hjartakvilla;
- **ðabígaþran**, notað til blóðþynningar;
- **móðafíníl**, notað til að meðhöndla svefntruflanir;
- **rosuvastatín** eða **önnur statín**, notuð til að meðhöndla hátt kólesteról.

Ef Epclusa er tekið með einhverjum af þessum lyfjum getur það valdið því að lyf sem þú tekur virka ekki á réttan hátt eða aukaverkanir kunna að versna. Hugsanlegt er að læknirinn verði að gefa þér annað lyf eða aðlaga skammtinn af lyfinu sem þú tekur. Þessi lyfjabreyting gæti varðað Epclusa eða annað lyf sem þú tekur.

- **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi** ef þú tekur lyf sem eru notuð til þess að meðhöndla **magasár, brjóstsviða eða vélindabakflæði** þar sem þau geta minnkað magn velpatasvírs í blóði. Þar á meðal eru:
 - sýrubindandi lyf (svo sem ál-/magnésíumhýdroxíð eða kalsíumkarbónat). Þau skal taka að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 4 klst. eftir Epclusa;
 - prótónpumpuhemlar (svo sem ómeprazol, lansoprazól, rabeprazol, pantóprazol og esómeprazol). Epclusa skal taka með mat 4 klst. áður en prótónpumpuhemill er notaður
 - H₂-viðtakablokkar (svo sem famótídín, cimetidín, nizatídín eða ranítídín). Ef þú þarft að nota stóra skammta af þessum lyfjum gæti læknirinn látið þig fá annað lyf í staðinn eða aðlagað skammtinn af lyfinu sem þú tekur.

Þessi lyf kunna að draga úr magni velpatasvírs í blóðinu. Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja mun læknirinn annaðhvort láta þig fá annað lyf við magasárum, brjóstsviða eða vélindabakflæði, eða ráðleggja þér hvernig og hvenær megi taka lyfið.

Meðganga og getnaðarvarnir

Áhrif Epclusa á meðgöngu eru ekki þekkt. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Epclusa er oft notað ásamt ríbavírini. Ríbavírinn getur skaðað ófætt barn þitt. Því er afar mikilvægt að þú (eða maki þinn) verðir ekki þunguð meðan á meðferðinni stendur eða í nokkurn tíma eftir að meðferðinni lýkur. Þú verður að lesa mjög vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Spurðu lækninn um örugga getnaðarvörn sem hentar þér og maka þínum.

Brjóstgjöf

Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur með Epclusa. Ekki er þekkt hvort sófosbúvír eða velpatasvír, virku innihaldsefni tvö í Epclusa, berast í brjóstamjólk hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Epclusa ætti ekki að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla.

Epclusa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Epclusa

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur af Epclusa **handa fullorðnum er ein 400 mg/100 mg tafla einu sinni á dag í 12 vikur.**

Ráðlagður skammtur af Epclusa **handa sjúklingum sem eru á aldrinum 3 ára til yngri en 18 ára er byggður á þyngd. Taktu Epclusa samkvæmt ráðleggingum lækningisins.**

Gleypa skal töfluna (töflurnar) í heilu lagi með eða án matar. Ekki tyggja, mylja eða brjóta töfluna vegna þess að hún er mjög beisk á bragðið.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf (lyf við brjóstsviða) skaltu taka það að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir Epclusa.

Ef þú tekur prótónpumpuhemil (lyf til að minnka sýruframleiðslu) skaltu taka Epclusa með mat 4 klst. áður en prótónpumpuhemill er notaður.

Ef þú kastar upp eftir töku Epclusa kann það að hafa áhrif á magn Epclusa í blóðinu. Þetta kann að skerða virkni Epclusa.

- Ef þú gubbar (kastar upp) **innan við 3 klst.** eftir töku Epclusa skaltu taka annan skammt.
- Ef þú kastar upp **meira en 3 klst.** eftir töku Epclusa þarftu ekki að taka annan skammt fyrir en komið er að næstu skammtatöku samkvæmt áætlun.

Ef tekinn er stærri skammtur Epclusa en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt skaltu hafa tafarlaust samband við lækninginn eða næstu bráðavakt til þess að fá ráðleggingar. Hafðu töfluglasið með þér svo auðvelt sé að lýsa því hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Epclusa

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti.

Ef þú gleymir skammti skaltu reikna út hversu langt er síðan þú tókst Epclusa síðast:

- **Ef það uppgötvast innan 18 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur venjulega Epclusa verður þú að taka skammtinn eins fljótt og mögulegt er. Síðan skal taka næsta skammt á þínum venjulegum tíma.
- **Ef liðið hafa 18 klst. eða meira** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Epclusa skaltu bíða og taka næsta skammt á sama tíma og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar með stuttu millibili).

Ekki má hætta að taka Epclusa

Ekki má hætta að taka lyfið nema lækningurinn gefi fyrirmæli um slíkt. Mjög mikilvægt er að klára alla meðferðina til þess að lyfin fái sem besta möguleika á því að virka og meðhöndla sýkinguna af völdum lifrabólguveiru C.

Leitið til lækningisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- uppköst (hafa komið fram hjá börnum á aldrinum 3 til < 6 ára)

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi (ofsabjúgur).

Önnur áhrif sem geta komið fram meðan á meðferð með sófosbúvíri stendur:

Tíðni eftirtalinna aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

- útbreidd alvarleg útbrot með flagnandi húð sem getur fylgt hiti, flensulík einkenni, blöðrun í munn, augum og/eða á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).

□ Látið lækninn vita um allar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Epclusa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Epclusa inniheldur

- **Virku innihaldsefnin eru** sófosbúvír og velpatasvír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur annað hvort 400 mg sófosbúvír og 100 mg velpatasvír eða 200 mg sófosbúvír og 50 mg velpatasvír.

- **Önnur innihaldsefni**

Töflukjarni:

Kópóvidon (E1208), örkristallaður sellulósi (E460), kroskarmellósanatríum (E468) (sjá kafla 2 í þessum fylgiseðli), magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð:

Pólý(vínýlalkóhól) (E1203), titantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), talkúm (E553b), rautt járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Epclusa og pakkningastærðir

Epclusa 400 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, tígullaga töflur, ígreyphtar með „GST“ á annarri hliðinni og „7916“ á hinn. Taflan er 20 mm löng og 10 mm breið.

Epclusa 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, sporöskjulaga töflur, ígreyphtar með „GST“ á annarri hliðinni og „S/V“ á hinn. Taflan er 14 mm löng og 7 mm breið.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fánlegar bæði fyrir 400 mg/100 mg og 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur:

- ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Epclusa 200 mg/50 mg húðað kyrni í skammtapoka
Epclusa 150 mg/37,5 mg húðað kyrni í skammtapoka
sófosbúvír/velpatasvír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Epclusa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Epclusa
3. Hvernig nota á Epclusa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Epclusa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ef barninu þínu hefur verið ávísað Epclusa skaltu hafa í huga að öllum upplýsingum í þessum fylgiseðli er beint til barnsins (í slíkum tilvikum skaltu lesa „barnið þitt“ í staðinn fyrir „þú“).

1. Upplýsingar um Epclusa og við hverju það er notað

Epclusa kyrni er lyf sem inniheldur virku innihaldsefnin sófosbúvír og velpatasvír á formi kynnis. Epclusa er gefið til þess að meðhöndla langvinna (langtíma) lifrabólgu C veirusýkingu hjá fullorðnum og börnum sem eru 3 ára og eldri.

Virku innihaldsefnin í lyfinu vinna saman með því að blokka tvö ólík prótín sem veiran þarf á að halda til þess að vaxa og fjölga sér og gera líkamanum þannig mögulegt að losna endanlega við sýkinguna.

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla með hinum lyfjunum sem þú munt taka með Epclusa. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á upplýsingum um notkun lyfsins.

2. Áður en byrjað er að nota Epclusa

Ekki má nota Epclusa

- **Ef um er að ræða ofnæmi** fyrir sófosbúvíri, velpatasvíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

Ef þetta á við um þig skaltu ekki taka Epclusa og láta lækinn vita tafarlaust.

- **Ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:**

- **rifampicín og rifabútín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berklum);
- **jóhannesarjurt** (jurtalyf notað við þunglyndi);
- **karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við lækinn ef þú:

- **ert með aðra lifrarkvilla** auk lifrabólgu C, t.d.
 - **ef þú ert með**, eða hefur verið með, **lifrabólgu B** veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér;
 - **ef þú hefur farið í lifrarígræðslu**;
- **ert með nýrnakvilla eða ef þú ert í blóðskilunarmeðferð**, þar sem Epclusa hefur ekki verið fyllilega prófað á sjúklingum með alvarlega nýrnakvilla;
- **ert í meðferð við HIV sýkingu**, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Epclusa er notað ef:

- þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíodarón til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt þar sem það getur valdið því að hjartslátturinn verði lífshættulega hægur. Lækinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf. Ef meðferð með Epclusa er nauðsynleg gæti þurft að fylgjast nánar með hjartastarfsemi.
- þú ert með sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá þér og/eða aðlaga sykursýkislyfjatöku þína eftir að þú byrjar að nota Epclusa. Hjá sumum sykursýkisjúklingum hafa sykursýki í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Epclusa er hafin.

Segðu læknum strax frá því ef þú tekur eða hefur tekið lyf við hjartakvillum á síðustu mánuðum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- hægán eða óreglulegan hjartslátt eða hjartsláttartruflanir;
- mæði eða versnandi mæði sem fyrir var;
- brjóstverk;
- sundl;
- hjartsláttarónot;
- næstum yfirlið eða yfirlið.

Blóðrannsóknir

Lækinn mun framkvæma blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með Epclusa. Þetta er til þess að:

- Gera læknum kleift að ákveða hvort þú skulir taka Epclusa og hversu lengi;
- Gera læknum kleift að staðfesta að meðferðin hafi virkað og að þú sért laus við lifrabólguveiru C.

Börn og unglíngar

Ekki má gefa börnum yngri en 3 ára lyfið. Notkun Epclusa hjá sjúklingum yngri en 3 ára hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Epclusa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að lækinn þurfi að taka blóðprufur oftast til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Meðferð við lifrabólgu C kann að hafa áhrif á lifrarstarfsemi og getur því haft áhrif á önnur lyf (t.d. lyf sem notuð eru til að bæla ónæmiskerfið o.s.frv.). Verið getur að lækinn þurfi að fylgjast náið með öðrum lyfjum sem þú tekur og gera breytingar eftir að meðferð með Epclusa er hafin.

Ef óvissa er um eitthvað skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Tiltekin lyf skal ekki taka með Epclusa.

- **Ekki má taka Epclusa með öðrum lyfjum sem innihalda sófosbúvír, eitt af virku efnunum í lyfinu.**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef einhver eftirtalinna lyfja eru tekin:

- **amíóðarón**, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt;
- **rífapentín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berkla);
- **oxkarbasepín** (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog);
- **tenófóvír dísóproxíl fúmarat** eða lyf sem innihalda tenófóvír dísóproxíl fúmarat, notað til að meðhöndla HIV sýkingu og langvinna lifrabólgu-B-sýkingu;
- **efavírenz** (lyf notað til að meðhöndla HIV sýkingu);
- **dígoxín**, notað til að meðhöndla hjartakvilla;
- **dabígafran**, notað til blóðþynningar;
- **módafíníl**, notað til að meðhöndla svefntruflanir;
- **rosuvastatín** eða **önnur statín**, notuð til að meðhöndla hátt kólesteról.

Ef Epclusa er tekið með einhverjum af þessum lyfjum getur það valdið því að lyf sem þú tekur virka ekki á réttan hátt eða aukaverkanir kunna að versna. Hugsanlegt er að læknirinn verði að gefa þér annað lyf eða aðlaga skammtinn af lyfinu sem þú tekur. Þessi lyfjabreyting gæti varðað Epclusa eða annað lyf sem þú tekur.

- **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi** ef þú tekur lyf sem eru notuð til þess að meðhöndla **magasár, brjóstsviða eða vélindabakflæði** þar sem þau geta minnkað magn velpatasvírs í blóði. Þar á meðal eru:
 - sýrubindandi lyf (svo sem ál-/magnesiumhýdroxíð eða kalsíumkarbónat). Þau skal taka að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 4 klst. eftir Epclusa;
 - prótónpumpuhemlar (svo sem ómeprazol, lansoprazól, rabeprazol, pantóprazol og esómeprazol). Epclusa skal taka með mat 4 klst. áður en prótónpumpuhemill er notaður
 - H₂-viðtakablokkar (svo sem famótídín, cimetidín, nizatídín eða ranitídín). Ef þú þarft að nota stóra skammta af þessum lyfjum gæti læknirinn látið þig fá annað lyf í staðinn eða aðlagað skammtinn af lyfinu sem þú tekur.

Þessi lyf kunna að draga úr magni velpatasvírs í blóðinu. Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja mun læknirinn annaðhvort láta þig fá annað lyf við magasárum, brjóstsviða eða vélindabakflæði, eða ráðleggja þér hvernig og hvenær megi taka lyfið.

Meðganga og getnaðarvarnir

Áhrif Epclusa á meðgöngu eru ekki þekkt. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Epclusa er stundum notað ásamt ríbavírini. Ríbavírinn getur skaðað ófætt barn þitt. Því er afar mikilvægt að þú (eða maki þinn) verðir ekki þunguð meðan á meðferðinni stendur eða í nokkurn tíma eftir að meðferðinni lýkur. Þú verður að lesa mjög vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Spurðu lækninn um örugga getnaðarvörn sem hentar þér og maka þínum.

Brjóstgjöf

Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur með Epclusa. Ekki er þekkt hvort sófosbúvír eða velpatasvír, virku innihaldsefni tvö í Epclusa, berast í brjóstamjólk hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Epclusa ætti ekki að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla.

Epclusa kyrni inniheldur laktósa

- Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Epclusa kyrni inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Epclusa

Taktu lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Nota skal Epclusa eins og lækningin hefur mælt fyrir um. Lækningin mun segja þér hve lengi þú átt að nota Epclusa og hversu marga skammtapoka þú átt að taka.

Ráðlagður skammtur er **allt innihald skammtapokans(-anna), einu sinni á dag** með eða án matar.

Notkun Epclusa kyrnis með mat til að auðvelda kyngingu:

1. Haldið á skammtapokanum og látið klippilínuna vísa upp
2. Hristið skammtapokann varlega til að innihaldið setjist neðst
3. Rífið upp skammtapokann við klippilínuna, eða notið skæri til að klippa eftir línunni
4. Hellið varlega öllu innihaldi skammtapokans í eina matskeið eða fleiri af mjúkum mat sem ekki er súr eins og súkkulaðisósu eða ís við eða undir stofuhita. **Notið ekki** mat sem inniheldur ávexti, svo sem eplamauk eða sorbet-ís því hann er súr
5. Tryggið að ekkert kyrni verði eftir í skammtapokanum
6. Takið inn allt kyrnið innan 15 mínútna eftir að hafa blandað því varlega við mat
7. Kyngið blöndu matar og kyrnis án þess að tryggja til að forðast beiskt bragð. Verið viss um að allur maturinn sé borðaður.

Notkun Epclusa kyrnis án matar eða vatns eða með vatni til að auðvelda kyngingu:

1. Haldið á skammtapokanum og látið klippilínuna vísa upp
2. Hristið skammtapokann varlega til að innihaldið setjist neðst
3. Rífið upp skammtapokann við klippilínuna, eða notið skæri til að klippa eftir línunni
4. Hægt er að taka kyrnið beint í munn og kyngja án þess að tryggja til að forðast beiskt bragð, eða með eða án drykkja sem ekki eru súrir á borð við vatn. **Notið ekki** ávaxtasafa, til dæmis epla-, trönuberja-, vínberja-, appelsínu- eða ananassafa þar þeim þeir eru súrir
5. Tryggið að ekkert kyrni verði eftir í skammtapokanum
6. Kyngið öllu kyrninu.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf (lyf við brjóstsviða) skaltu taka það að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir Epclusa.

Ef þú tekur prótónpumpuhemil (lyf til að minnka sýruframleiðslu) skaltu taka Epclusa með mat 4 klst. áður en prótónpumpuhemill er notaður.

Ef þú kastar upp eftir töku Epclusa kann það að hafa áhrif á magn Epclusa í blóðinu. Þetta kann að skerða virkni Epclusa.

- Ef þú gubbar (kastar upp) **innan við 3 klst.** eftir töku Epclusa skaltu taka annan skammt.
- Ef þú kastar upp **meira en 3 klst.** eftir töku Epclusa þarftu ekki að taka annan skammt fyrr en komið er að næstu skammtatöku samkvæmt áætlun.

Ef tekinn er stærri skammtur Epclusa en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt skaltu hafa tafarlaust samband við lækningunni eða næstu bráðavakt til þess að fá ráðleggingar. Hafðu pokann og öskjuna með þér svo auðvelt sé að lýsa því hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Epclusa

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti.

Ef þú gleymir skammti skaltu reikna út hversu langt er síðan þú tókst Epclusa síðast:

- **Ef það uppgötvast innan 18 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur venjulega Epclusa verður þú að taka skammtinn eins fljótt og mögulegt er. Síðan skal taka næsta skammt á þínum venjulegum tíma.
- **Ef liðið hafa 18 klst. eða meira** frá þeim tíma sem þú tekur venjulega Epclusa skaltu bíða og taka næsta skammt á sama tíma og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar með stuttu millibili).

Ekki má hætta að taka Epclusa

Ekki má hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi fyrirmæli um slíkt. Mjög mikilvægt er að klára alla meðferðina til þess að lyfin fái sem besta möguleika á því að virka og meðhöndla sýkinguna af völdum lifrabólguveiru C.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- uppköst (hafa komið fram hjá börnum á aldrinum 3 til < 6 ára)

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi (ofsabjúgur).

Önnur áhrif sem geta komið fram meðan á meðferð með sófosbúvíri stendur:

Tíðni eftirtalinnar aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- útbreidd alvarleg útbrot með flagnandi húð sem getur fylgt hiti, flensulík einkenni, blöðrur í munni, augum og/eða á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Epclusa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Epclusa inniheldur

Virku innihaldsefni eru sófosbúvír og velpatasvír.

- **Epclusa 150 mg/37,5 mg húðað kyrni í skammtapoka** inniheldur 150 mg af sófosbúvíri og 37,5 mg af velpatasvíri.
- **Epclusa 200 mg/50 mg húðað kyrni í skammtapoka** inniheldur 200 mg af sófosbúvíri og 50 mg af velpatasvíri.
- **Önnur innihaldsefni eru** kópóvidon (E1208), laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 í þessum fylgiseðli), örkristallaður sellulósi (E460), kroskarmellósanatríum (E468) (sjá kafla 2 í þessum fylgiseðli), vatnsfrí kísilkvoða (E551), magnesíumsterat (E470b), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), basísk metakrýlatsamfjölliða (E1205), talkúm (E553b), sterínsýra (E570), l-vínsteinssýra (E334).

Lýsing á útliti Epclusa og pakkningastærðir

Kyrnið er hvítt til beinhvítt í skammtapoka.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fánlegar:

- ytri öskjur sem innihalda 28 skammtapoka

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.