

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Epclusa 400 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Epclusa er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (HCV) hjá fullorðnum (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 er ein tafla, til inntöku, einu sinni á dag, með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Tafla 1: Ráðlögð meðferð og lengd fyrir allar HCV arfgerðir

Sjúklingahópur ^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).

Við samhliða notkun með ríbavírini, sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem innihalda ríbavírín.

Eftirfarandi skömmtun er ráðlögð þegar ribavírini er skipt í tvo skammta á dag með mat:

Tafla 2: Leiðbeiningar fyrir skömmtun ribavírins við gjöf þess ásamt Epclusa hjá sjúklingum með vantempraða skorpulífur

Sjúklingur	Skammtur af ribavírini
Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorpulífur af flokki B fyrir lifrari-græðslu	1.000 mg á dag fyrir sjúklinga < 75 kg og 1.200 mg fyrir þá sem vega ≥ 75 kg
CPT skorpulífur af flokki C fyrir lifrari-græðslu	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 lifrari-græðslu	

Ef ribavírinn er notað fyrir sjúklinga með sýkingu af arfgerð 3 með tempraða skorpulífur (fyrir eða eftir lifrari-græðslu) er ráðlagður skammtur ribavírins 1.000-1.200 mg (1.000 mg fyrir sjúklinga sem vega < 75 kg og 1.200 mg fyrir sjúklinga sem vega ≥ 75 kg).

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

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 biða og taka næsta skammt af Epclusa á venjulegum tíma. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt af Epclusa.

Sjúklingar sem hafa áður ekki svarað 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. Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun Epclusa hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gauklasiunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) eða lokastigs nýrnabilun (ESRD, end stage renal disease) sem krefst blóðskilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrari-starfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta af Epclusa hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrari-starfsemi (CPT flokkur A, B eða C) (sjá kafla 5.2). Öryggi og verkun Epclusa hafa verið metin hjá sjúklingum með skorpulífur af CTP flokki B en ekki hjá sjúklingum með skorpulífur af CPT flokki C (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Epclusa hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

4.3 Frábendingar

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

Notkun ásamt öflugum P-gp og öflugum CYP virkjum

Lyf sem eru öflugir P-glýkóprótín (P-gp) eða öflugir cytókróm P450 (CYP) virkjar (rifampicín, rifabútín, jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín). Samhliða lyfjagjöf mun draga verulega úr þéttni sófosbúvírs eða velpatasvírs í blóðvökva sem getur leitt til minnkaðrar verkunar Epclusa (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

Tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír sem notað er í samsettri meðferð með öðrum veirulyfjum með beina verkun (DAA), er notað samhliða amíódaróni með eða án annarra lyfja sem minnka hjartsláttarhraða. Verkunarhátturinn hefur ekki verið staðfestur.

Samhliða notkun amíódaróns var takmörkuð í klínískra fasanum við þróun sófosbúvírs ásamt DAA. Tilvikin eru hugsanlega lífshættuleg og því skal aðeins nota amíódarón 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 nánu eftirliti með sjúklingum við upphaf notkunar Epclusa. Sjúklingar sem staðfest hefur verið að séu í mikilli hættu á að fá hægtaktur skulu vera undir stöðugu eftirliti í 48 klst. við viðunandi aðstæður fyrir klínískt eftirlit.

Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem hafa hætt að nota amíódarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Epclusa.

Einnig skal vara alla sjúklinga sem fá Epclusa í samsetningu með amíódaróni með eða án annarra lyfja sem minnka hjartsláttarhraða við einkennum hægtakts og gáttasleglarofs og ráðleggja þeim að leita læknaaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

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

Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun af Epclusa fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki hefur verið lagt mat á öryggi Epclusa hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) eða lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar. Við samhliða notkun Epclusa með ríbavírini, sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

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

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar eða miðlungi öflugir CYP virkjar (t.d. oxkarbasepín, módaflíníl eða efavírenz) 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 bættri blóðsykursstjórn, 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 lyfjameðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækninginn, sem hefur umsjá með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

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.

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 4.8 og 5.1).

Lifrarigræðsluþegar

Öryggi og verkun Epclusa við meðferð á HCV sýkingu hjá sjúklingum eftir lifrarigræðslu 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.

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 anjónaflutningsfjölpéptíðin (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samhliða gjöf Epclusa með lyfjum sem eru hvarfefni þessara flutningsprótína geta aukið útsetningu fyrir slíkum lyfjum. Sjá dæmi í töflu 3 um milliverkanir við næm hvarfefni P-gp (dígoxín), BCRP (rosuvastatín) og OATP (pravastatín).

Möguleikar á því að önnur lyf hafi áhrif á Eplusa

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

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með INR-gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Eplusa stendur.

Milliverkanir Eplusa og annarra lyfja

Tafla 3 sýnir lista yfir viðurkenndar eða hugsanlega klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir (þar sem 90% öryggismörk [CI] hlutfalls margfeldismeðaltals 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 3: Milliverkanir milli Eplusa og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verknarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Eplusa
	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.
<u>Sýrubindandi lyf</u> T.d. ál- eða magnesiumhýdroxíð; kalsíumkarbónat (Hækkun pH gildis í maga)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð.</i> ↔ Sófosbúvir ↓ Velpatasvír				Mælt er með að gefa sýrubindandi lyf og Eplusa með 4 klst. millibili.

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}	
<i>H₂-viðtakablokkar</i>					
Famótídín (40 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur) ^c	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.
Famótídín skammtað samtímis Epclusa ^d	Velpatasvír	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidín ^e Nizatidín ^e Ranitidín ^e (Hækkun pH gildis í maga)					
Famótídín (40 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur) ^c	Sófosbúvír	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famótídín skammtað 12 klst. fyrir Epclusa ^d (Hækkun pH gildis í maga)	Velpatasvír	↔	↔		
<i>Prótonpumpuhemlar</i>					
Ómeprazól (20 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur á fastandi maga) ^c	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.
Ómeprazól skammtað samtímis Epclusa ^d	Velpatasvír	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Lansóprazól ^e Rabeprazól ^e Pantóprazól ^e Esómeprazól ^e (Hækkun pH gildis í maga)					
Ómeprazól (20 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg stakur skammtur, ekki fastandi) ^c	Sófosbúvír	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
Ómeprazól skammtað 4 klst. eftir Epclusa ^d (Hækkun pH gildis í maga)	Velpatasvír	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

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}	
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM					
Amíódarón	Milliverkun ekki rannsökuð. Áhrif á styrk amíódaróns, velpatasvírs og sófosbúvírs óþekkt.				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. Áætlun: ↔ 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) (Hemlun P-gp)	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri ekki rannsökuð Áætlun: ↔ Velpatasvír				
	Staðfest: Dígoxín	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
SEGAVERNARLYF					
Dabígotran etexílat (Hemlun P-gp)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlun: ↑ Dabígotran ↔ Sófosbúvír ↔ Velpatasvír				Mælt er með klínísku eftirliti, þar sem fylgst er með merkjum um blæðingu og blóðleysi, þegar dabígotran etexílat er gefið samhliða Epclusa. Blóðstorkupróf hjálpar til við að auðkenna sjúklinga með aukna hættu á blæðingu vegna aukinnar útsetningar fyrir dabígotrani.
K-vítamínhemlar	Milliverkun ekki rannsökuð.				Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Epclusa stendur.
KRAMPASTILLANDI LYF					
Karbamasepín Fenýtóín Fenóbarbítal (Virkjun P-gp og CYP)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlun: ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Notkun Epclusa með karbamasepíni, fenóbarbítali, fenýtóíni, öflugum P-gp og CYP virkjum er frábending (sjá kafla 4.3).
Oxkarbasepín (Virkjun P-gp og CYP)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlun: ↓ 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).

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Epclusa
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
SVEPPALYF					
Ketókónazól	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír				Engrar skammtaaðlögunar Epclusa 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 ^e Vorikónazól ^e Posakónazól ^e Ísavúkónazól ^e	<i>Staðfest:</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 Epclusa með rifampicíni, öflugum P-gp og CYP virkjum er frábending (sjá kafla 4.3).
(Virkjun P-gp og CYP)	<i>Staðfest:</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>Staðfest:</i> Velpatasvír	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabútín Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Notkun Epclusa með rifabútíni, öflugum P-gp og CYP virkjum er frábending (sjá kafla 4.3). 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).
(Virkjun P-gp og CYP)					
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/emtricitatíni 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)				

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}	
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 Eplusa með efavírenz/emtricitabíni/ tenófóvír dísóproxíl fúmarati er talin draga úr styrk velpatasvírs. Ekki er mælt með gjöf Eplusa 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 Eplusa 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 Eplusa, 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)	
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 Eplusa, darunavírs (örvaðs með ritonavíri) 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)	↔	↔	
Lopinavír örvað með ritonavíri (4x200 mg/50 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}	Lopinavír	↔	↔	↔	Engrar skammtaaðlögunar Eplusa, lopinavírs (örvaðs með ritonavíri) eða emtricitabíns/tenófóvír 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)	

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: INTEGRASAHEMLAR					
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag) ^g + emtricitabín/tenófóvír 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/tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	
Elvitegravír/kóbístat/ emtricitabín/tenófóvír 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/kóbístats/emtricitabíns/tenófóvír alafenamíð fúmarats er þörf.
	Kóbístat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenófóvír 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/kóbístat/ emtricitabín/tenófóvír 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/kóbístats/emtricitabíns/tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
	Kóbístat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sófosbúvír	↔	↔		
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. <i>Áætlun:</i> ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír				Notkun Epclusa með jóhannesarjurt, öflugum P-gp og CYP virkja, er frábending (sjá kafla 4.3).

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}	
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR					
Rósúvastatín	Milliverkun aðeins rannsökuð með velpatasvíri Áætluð: ↔ 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)	Staðfest: 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 Epclusa eða pravastatíns er þörf.
Pravastatín (40 mg stakur skammtur)/velpatasvír (100 mg einu sinni á dag) ^d (Hemlun OATP1B)	Staðfest: 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 Epclusa, skal framkvæma vandlegt eftirlit með aukaverkunum af völdum statína og íhuga að minnka skammt statína er þörf krefur.
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 Áætluð: ↔ 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}	
ÓNÆMISBÆLANDI LYF					
Cíklósporín (600 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^f	Cíklósporín	↔	↔		Engrar skammtaaðlögunar Eplusa eða cíklósporíns er þörf.
	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)		Engrar skammtaaðlögunar Eplusa eða takrólímus er þörf.
	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 Eplusa eða takrólímus er þörf.
	Sófosbúvír	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrólímus	Áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri hafa ekki verið rannsökuð. Áætluð: ↔ 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 Eplusa.

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

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 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. 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

Mat á öryggi Epclusa byggðist á sameinuðum 3. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 (með eða án tempraðrar skorpulifrar), þ.m.t. hjá 1.035 sjúklingum sem fengu Epclusa í 12 vikur.

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð varanlega vegna aukaverkana var 0,2% og hlutfall sjúklinga sem fengu alvarlegar aukaverkanir var 3,2% hjá sjúklingum sem fengu Epclusa í 12 vikur. Í klínískum rannsóknum voru höfuðverkur, þreyta og ógleði algengustu (tíðni $\geq 10\%$) meðferðartengdu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Epclusa í 12 vikur. Tilkynnt var um þessar og aðrar aukaverkanir með svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu borið saman við sjúklinga sem fengu meðferð með Epclusa.

Sjúklingar með vantempraða skorpulifur

Öryggissnið Epclusa hefur verið metið í einni opinni rannsókn þar sem sjúklingar með skorpulifur úr CPT flokki B fengu Epclusa í 12 vikur (n = 90), Epclusa + RBV í 12 vikur (n = 87) eða Epclusa í 24 vikur (n = 90). Aukaverkanir sem komu fram voru í samræmi við áætlaðar klínískar afleiðingar af vantempruðum lifrarsjúkdómi eða þekktar eiturvekanir ríbavírins hjá sjúklingum sem fengu Epclusa í samsetningu með ríbavírini.

Meðal þeirra 87 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Epclusa + RBV í 12 vikur, kom fram blóðrauðalækkun niður fyrir 10 g/dl hjá 23% sjúklinga og niður fyrir 8,5 g/dl hjá 7% sjúklinga meðan á meðferð stóð. Notkun ribavírins var hætt hjá 15% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Epclusa + RBV í 12 vikur vegna aukaverkana.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Taktruflanir

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír er notað í samsettri meðferð með öðrum veirulyfjum með beina verkun samhliða amíóðaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

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 sjálfboðaliðum varð ekki vart við nein óæskileg áhrif við þessa skammta og aukaverkanir voru af svipaðri tíðni og alvarleika og tilkynnt var um í hópunum sem fengu lyfleysu. 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 eiturvekanir 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 prótínum í blóðvökva.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf 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 úridínþrifosfats (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 4. EC₅₀ gildi sófosbúvírs og velpatasvírs gegn klínískum stofnum eru talin upp í töflu 5.

Tafla 4: 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

a. Meðalgildi margra tilrauna á sömu rannsóknarstofueftirmyndunareiningu.

b. Stöðugar 1b blendingseftirmyndunareingar sem bera NS5B gen af arfgerð 2b, 5a eða 6a voru notaðar við prófunina.

c. 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.

d. Gögn frá NS5A blendingseftirmyndunareiningum sem flytja NS5A aminosýrur 9-184.

Tafla 5: Virkni sófosbúvírs og velpatasvírs gegn skammtíma eftirmyndunareiningum sem innihalda NS5A eða NS5B úr klínískum stofnum

Arfgerð eftirmyndunareininga	Eftirmyndunareingar sem innihalda NS5B úr klínískum stofnum		Eftirmyndunareingar 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 eftirmyndunareingar 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 veirufjöldun sem nam 89% til 99% samanborið við samsvarandi villigerð. Í lífefnafræðilegum 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 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 nukleósíðahemla (NI) 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 NI 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 Eplusa + 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 Eplusa + RBV hópnnum 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 NI 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 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 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 veirusvörum (SVR12) né fengu veirufræðilegan 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 6. 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 7. Í ASTRAL-3 rannsókninni greindist Y93H RAV við grunnildi hjá 9% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Eplusa.

Tafla 6: 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 7: 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 skorpulifur (n=80)	Án skorpulifrar (n=197)
Heildarsvörun	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% CI	92,9% til 98,0%	82,8% til 96,4%	92,8% til 98,6%
SVR með Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% CI	63,9% til 95,5%	6,8% til 93,2%	69,6% til 98,8%
SVR án Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% CI	94,3% til 98,9%	85,3% til 97,8%	95,9% til 99,9%

NS5B NI RAV S282T greindist ekki í NS5B röð við grunnildi hjá neinum sjúklingi í 3. stigs rannsóknunum. Allir 77 sjúklingarnir sem höfðu NS5B NI 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 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 veirufæðilegan 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 8.

Tafla 8: 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.

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

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 núkleósíðahemlar 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 og einni 3. stigs rannsókn á sjúklingum með samhliða sýkingu HCV og HIV-1 með HCV-sýkingu af arfgerð 1 til 6, sem fram kemur í töflu 9.

Tafla 9: Rannsóknir með Epclusa hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6

Rannsókn	Sjúklingahópur	Rannsóknarmur (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)

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 rannsóknum

þar sem stuðst var við COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV próf (útgáfu 2.0) með lægri magngreiningarmörkin (LLOQ) 15 a.e./ml. Varanleg veirusvörur (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 skorpulífrar og sjúklingum með tempraða skorpulífur
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 skorpulífur 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 skorpulífur og 32% höfðu áður fengið meðferð.

Tafla 10 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-1 rannsóknina eftir HCV arfgerðum. Enginn sjúklingur í lyfleysuhópnum náði SVR12.

Tafla 10: 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								
Veirufræðilegur 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 veirufræðilegan 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 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 11 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-2 rannsóknina.

Tafla 11: 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 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 12 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-3 rannsóknina.

Tafla 12: 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 13.

Tafla 13: 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 hópnunum voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum með vantempraða 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 líkamspyngdarstuðul 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 14 sýnir SVR12 fyrir ASTRAL-4 rannsóknina eftir HCV arfgerð.

Tafla 14: 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 15 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 15: 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)

a. Enginn sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 1 upplifði veirufræðilegan brest.

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

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

d. 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 16.

Tafla 16: 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 samhliða 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/kóbícístati.

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

Tafla 17: 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							
Veirufraðilegur 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 stöðust ekki viðmið varðandi veirufraðilegan 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.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Epclusa hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð langvinnrar lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

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 sófosbúvir 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 AUC₀₋₂₄ við stöðugt ástand fyrir sófosbúvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) og velpatasvir (n = 1.425) 1.260, 13.970 og 2.970 ng•klst./ml, í þessari röð. C_{max} við stöðugt ástand fyrir sófosbúvir, GS-331007 og velpatasvir var 566, 868 og 259 ng/ml, í þessari röð. Sófosbúvir 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 velpatasvir 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 velpatasvir, í þessari röð, og 31% og 5% hækkunar á C_{max} fyrir velpatasvir, í þessari röð. Máltíð með miðlungsmikilli eða mikilli fitu jók AUC_{0-inf} fyrir sófosbúvir um 60% og 78%, í þessari röð, en hafði ekki veruleg áhrif á C_{max} fyrir sófosbúvir. 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 núkleósíðahlíðstæðuþrifosfat GS-461203. Virkjunarleið umbrota felur í sér raðvatnsrof karboxýester hlutans sem hvatast fyrir tilstilli manna katepsíns A (CatA) eða karboxýlesterasa 1 (CES1) og klofnun fosfóramídati fyrir tilstilli histidíntríad núkleótíðbindipróteins 1 (HINT1) og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pírimídín núkleótíða. Affosfórun veldur myndun núkleósíðaumbrotsefnisins GS-331007 sem ekki getur endurfosfórást 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 lyfjaflutningspróteinanna 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 lifrænna katjóna (OCT) 1, nýrnaflutningsprótínin OCT2, OAT1, OAT3, fjöllyfja ónæmispolið 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.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kynþáttur og kyn

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

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum 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

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum 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), voru AUC_{0-inf} gildi fyrir sófosbúvír 61%, 107% og 171% hærra við vægt, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, en AUC_{0-inf} gildi fyrir GS-331007 voru 55%, 88% og 451% hærra, í þessari röð. Hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD), reyndust AUC_{0-inf} gildi fyrir sófosbúvír vera 28% hærra þegar sófosbúvír var skammtað 1 klst. fyrir blóðskilun samanborið við 60% hærra þegar sófosbúvír var skammtað 1 klst. eftir blóðskilun, í þessari röð. AUC_{0-inf} fyrir GS-331007 hjá sjúklingum með lokastig nýrnabilunar (ESRD), skammtað ásamt sófosbúvíri 1 klst. fyrir eða 1 klst. eftir blóðskilun var að minnsta kosti 10-falt og 20-falt hærra, í þessari röð. 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 (sjá kafla 4.2).

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). Samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi var AUC_{inf} velpatasvírs 50% hærra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrastarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi, voru AUC₀₋₂₄ gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærra við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrastarfsemi, en AUC₀₋₂₄ gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærra, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulifur (þ.m.t. vantempruð skorpulifur) 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 sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrastarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi, var heildarútsetning fyrir velpatasvíri í blóðvökva (AUC_{inf}) svipuð hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrastarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulifur

(þ.m.t. vantempruð skorpulifur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir velpatasvíri (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Líkamsþyngd hafði ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri eða velpatasvíri samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum.

Börn

Lyfjahlvörf sófosbúvírs, GS-331007 og velpatasvírs hafa ekki verið staðfest hjá börnum (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sófosbúvír

Ekki var hægt að greina útsetningu fyrir sófosbúvíri í rannsóknnum 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 eiturveknum á erfðafni 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 músum. Ekki varð vart við nein fósturskemmandi áhrif í rannsóknnum á eiturveknum 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 músum 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 eiturveknum á erfðafni 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 músum 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 rannsóknnum á eiturveknum 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

Örkristallaður sellúlósi

Króskarmellósanatríum

Magnesiumsterat

Filmuhúð
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð
Pólýetýlenglýkól
Talkúm
Rautt járnoxíð

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

Eplusa töflur fást í glösum úr þéttu pólýetýleni (HDPE) með pólýprópýlen barnaöryggisloki sem innihalda 28 filmuhúðaðar töflur með pólýestertróði.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum.

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 06. júlí 2016

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)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins 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.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

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 lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja mat á endurkomu lifrarfrumukrabbameins sem tengist Eþclusa verður markaðsleyfishafinn að gera og senda inn niðurstöður framsýnnar öryggisrannsóknar með gögnum úr þýði (cohort) sem inniheldur vel skilgreindan hóp sjúklinga, á grunni samþykkrar rannsóknaráætlunar. Leggja skal fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar fyrir:	annan ársfjórðung 2021

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. HJÁLPAREFNI

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 [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:

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Epclusa 400 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur sófosbúvír/velpatasvír

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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 lækninn 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

1. Upplýsingar um Epclusa og við hverju það er notað

Epclusa er lyf sem inniheldur virku innihaldsefni sófosbúvír og velpatasvír í stakri töflu. Það er gefið til þess að meðhöndla langvinna (langtíma) veirusýkingu í lifur sem kallast lifrabólga C hjá fullorðnum einstaklingum 18 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.

Epclusa er stundum tekið með öðru lyfi, ribavírini.

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 lækninn vita tafarlaust.

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

- **rifampicín og rifabútín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berklum);
- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum* – 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 lifrarbólgu C, t.d.
 - **ef þú ert með**, eða hefur verið með, **lifrarbólgu B** veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér;
 - **ef þú hefur farið í lifrarígræðslu**;
- **ert með nýrnakvilla**, 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 (lækinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf).
- 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 sykursýkissjúklingum hafa sykurgildi í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Epclusa er hafin.

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

- mæði
- sundl
- hjartsláttarónot
- 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 lifrarbólguveiru C.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum yngri en 18 ára lyfið. Notkun Epclusa hjá börnum og unglungum hefur enn 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.

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

Tiltekin lyf skal ekki taka með Epclusa.

- **Ekki má taka önnur lyf sem innihalda sófosbúvír, eitt virku efnanna í Epclusa.**

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

- **amíódarón**, 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;
- **efavírenz** (lyf notað til að meðhöndla HIV sýkingu);

- **dígoxín**, notað til að meðhöndla hjartakvilla;
- **dabígaþran**, 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 lækningin 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 ranítídín). Ef þú þarft að nota stóra skammta af þessum lyfjum gæti lækningin 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 lækningin annað hvort 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 lækningu 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 brjóstamjólki hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

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

3. Hvernig nota á Epclusa

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

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur er **ein tafla einu sinni á dag í 12 vikur.**

Gleypa skal töfluna 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 skaltu taka það að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir Epclusa.

Ef þú tekur prótónpumpuhemil 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 hefur uppsölur (kastar upp) **innan við 3 klst.** eftir töku Epclusa skaltu taka aðra töflu.
- Ef þú kastar upp **meira en 3 klst.** eftir töku Epclusa þarftu ekki að taka aðra töflu fyrr en komið er að næstu töflutöku 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 lækinn 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.** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Epclusa verður að taka töfluna 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 skal 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 lækinn 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.

→**Látið lækinn vita um allar aukaverkanir.**

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn 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 frárennslislagnir 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. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg sófosbúvír og 100 mg velpatasvír.
- **Önnur innihaldsefni**
Töflukjarni:
Kópóvidon, örkristallaður sellúlósi, króskarmellósanatríum, magnesíumsterat

Filmuhúð:
Pólývínýlalkóhól, titantvíoxíð, pólýetýlenglýkól, talkúm, rautt járnnoxíð

Lýsing á útliti Epclusa og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar, tígullaga töflur, ígreypstar með „GSI“ á annarri hliðinni og „7916“ á hinni. Taflan er 20 mm löng og 10 mm breið.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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