

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epclusa 400 mg/100 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ruitvormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 20 mm x 10 mm, met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “7916” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epclusa is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Epclusa moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie.

Dosering

De aanbevolen dosering van Epclusa is één tablet oraal eenmaal daags met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

Tabel 1: Aanbevolen behandeling en duur voor alle HCV genotypes

Patiëntenpopulatie ^a	Behandeling en duur
Patiënten zonder cirrose en patiënten met gecompenseerde cirrose	Epclusa gedurende 12 weken Toevoeging van ribavirine kan worden overwogen voor patiënten met infectie met genotype 3 met gecompenseerde cirrose (zie rubriek 5.1).
Patiënten met gedecompenseerde cirrose	Epclusa + ribavirine gedurende 12 weken

a. Omvat gelijktijdig met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) geïnfecteerde patiënten en patiënten met een recidiverende HCV-infectie na een levertransplantatie (zie rubriek 4.4).

Raadpleeg bij gebruik in combinatie met ribavirine ook de Samenvatting van de productkenmerken van het geneesmiddel dat ribavirine bevat.

De volgende dosering wordt aanbevolen in geval dat ribavirine wordt verdeeld in twee doses per dag en met voedsel wordt gegeven:

Tabel 2: Richtsnoer voor dosering van ribavirine bij toediening met Epclusa aan patiënten met gedecompenseerde cirrose

Patiënt	Dosis ribavirine
Cirrose Child-Pugh-Turcotte- (CPT-) klasse B vóór transplantatie:	1.000 mg per dag voor patiënten < 75 kg en 1.200 mg voor degenen met een gewicht van \geq 75 kg
Cirrose CPT-klasse C vóór transplantatie CPT-klasse B of C na transplantatie	Startdosis 600 mg, die kan worden getitreerd tot maximaal 1.000/1.200 mg (1.000 mg voor patiënten met een gewicht van < 75 kg en 1.200 mg voor patiënten met een gewicht van \geq 75 kg) indien deze goed wordt verdragen. Als de startdosis niet goed wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd zoals klinisch geïndiceerd op basis van het hemoglobinegehalte.

Als ribavirine wordt gebruikt bij patiënten geïnfecteerd met genotype 3 met gecompenseerde cirrose (voor of na transplantatie), is de aanbevolen dosis ribavirine 1.000/1.200 mg (1.000 mg voor patiënten met een gewicht van < 75 kg en 1.200 mg voor patiënten met een gewicht van \geq 75 kg).

Raadpleeg voor dosisaanpassingen van ribavirine de Samenvatting van de productkenmerken van het geneesmiddel dat ribavirine bevat.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat, indien zij binnen 3 uur na inname van de dosis overgeven, zij een extra tablet van Epclusa moeten innemen. Indien zij na meer dan 3 uur na inname van de dosis overgeven, is geen extra dosis van Epclusa nodig (zie rubriek 5.1).

Als er een dosis van Epclusa is overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om de tablet zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Als het overslaan van een dosis later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om te wachten en de volgende dosis van Epclusa op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Patiënten moeten erop gewezen worden geen dubbele dosis van Epclusa in te nemen.

Patiënten bij wie eerdere behandeling met een NS5A-bevattend regime heeft gefaald
Epclusa + ribavirine gedurende 24 weken kan worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Epclusa noodzakelijk voor patiënten met een lichte of matig-ernstige nierfunctiestoornis. De veiligheid en werkzaamheid van Epclusa zijn niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) of terminale nierinsufficiëntie (*end stage renal disease*, ESRD) die hemodialyse vereist (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Epclusa noodzakelijk voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse A, B of C) (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van Epclusa zijn beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse B, maar niet bij patiënten met cirrose CPT-klasse C (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Epclusa bij kinderen en adolescenten in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten moeten erop gewezen worden de tablet in zijn geheel door te slikken, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet te kauwen op de filmomhulde tablet en de tablet niet fijn te maken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik met krachtige P-gp- en krachtige CYP-inductoren

Geneesmiddelen die krachtige inductoren zijn van P-glycoproteïne (P-gp) of van cytochroom P450 (CYP) (rifampicine, rifabutine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne). Gelijktijdige toediening zal leiden tot een significante daling van de plasmaconcentratie van sofosbuvir of velpatasvir en kan resulteren in verlies van werkzaamheid van Epclusa (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Epclusa mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten.

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Het mechanisme hiervan is niet vastgesteld.

Het gelijktijdige gebruik van amiodaron was niet nader onderzocht tijdens de klinische ontwikkeling van sofosbuvir. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Epclusa gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten nauwlettend te controleren wanneer begonnen wordt met Epclusa. Patiënten van wie is vastgesteld dat ze een hoog risico op bradyaritmie hebben, dienen gedurende 48 uur continu gecontroleerd te worden in een passende klinische setting.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient ook geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Epclusa.

Alle patiënten die Epclusa in combinatie met amiodaron krijgen, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen, dienen ook gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NS5A-bevattend regime heeft gefaald

Er zijn geen klinische gegevens die de werkzaamheid van sofosbuvir/velpatasvir ondersteunen voor de behandeling van patiënten bij wie een regime met een andere NS5A-remmer heeft gefaald. Op grond van NS5A-resistentie-geassocieerde varianten (RAV's) die vaak voorkomen bij patiënten bij wie behandeling met een regime met een andere NS5A-remmer heeft gefaald, de *in-vitro*-farmacologie van velpatasvir en de uitkomsten van behandeling met sofosbuvir/velpatasvir bij NS5A-naïeve patiënten met NS5A-RAV's bij aanvang opgenomen in de ASTRAL-onderzoeken, kan behandeling met Epclusa + RBV gedurende 24 weken echter in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NS5A-bevattend regime heeft gefaald en bij wie naar verwachting sprake is van een hoog risico op klinische ziekteprogressie en die geen alternatieve behandelingsopties hebben.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Epclusa vereist. De veiligheid van Epclusa is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige

nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) of ESRD die hemodialyse vereist. Wanneer Epclusa wordt gebruikt in combinatie met ribavirine, raadpleeg dan ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min (zie rubriek 5.2).

Gebruik met matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren

Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren zijn (bijv. oxcarbazepine, modafinil of efavirenz), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van sofosbuvir of velpatasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Epclusa. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen met Epclusa wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV

Het is gebleken dat Epclusa de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovirdisoproxilfumaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Epclusa en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Epclusa met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat bevat of tenofovirdisoproxilfumaraat toegediend in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Epclusa gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of met tenofovirdisoproxilfumaraat en een gebooste HIV-proteaseremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovirgerelateerde bijwerkingen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van tenofovirdisoproxilfumaraat, emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat voor aanbevelingen over niercontrole.

Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling met direct werkende antivirale middelen moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesmedicatie worden aangepast. Wanneer een behandeling met direct werkende antivirale middelen wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

Gelijktijdige infectie met HCV/HBV (hepatitis B-virus)

Gevallen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), waarvan enkele fataal, zijn gemeld gedurende of na behandeling met direct werkende antivirale middelen. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een HBV-HCV-co-infectie lopen risico op HBV-reactivatie en dienen daarom zorgvuldig gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

Cirrose CPT-klasse C

De veiligheid en werkzaamheid van Epclusa zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van Epclusa bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. Behandeling met Epclusa dient plaats te vinden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2) op basis van een beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat Epclusa sofosbuvir en velpatasvir bevat, kunnen interacties die met elk van deze werkzame stoffen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Epclusa optreden.

Potentiële effecten van Epclusa op andere geneesmiddelen

Velpatasvir is een remmer van geneesmiddeltransporteiwit P-gp, borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein, BCRP*), organisch aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1 en OATP1B3. Gelijktijdige toediening van Epclusa met geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporteiwitten, kan de blootstelling aan deze geneesmiddelen verhogen. Zie tabel 3 voor voorbeelden van interacties met gevoelige substraten van P-gp (digoxine), BCRP (rosuvastatine) en OATP (pravastatine).

Potentiële effecten van andere geneesmiddelen op Epclusa

Sofosbuvir en velpatasvir zijn substraten van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp en BCRP. Velpatasvir is ook een substraat van geneesmiddeltransporteiwit OATP1B. *In vitro* werd een langzame metabole omzetting van velpatasvir door CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4 waargenomen. Geneesmiddelen die krachtige inductoren zijn van P-gp of van CYP2B6, CYP2C8 of CYP3A4 (bijv. rifampicine, rifabutine, sint-janskruid, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentratie van sofosbuvir of velpatasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van sofosbuvir/velpatasvir. Het gebruik van dergelijke geneesmiddelen samen met Epclusa is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Geneesmiddelen die matige inductoren zijn van P-gp of van CYP (bijv. oxcarbazepine, modafinil of efavirenz), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentratie van sofosbuvir of velpatasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Epclusa. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen samen met Epclusa (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die P-gp of BCRP remmen, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van sofosbuvir of velpatasvir. Geneesmiddelen die OATP, CYP2B6, CYP2C8 of CYP3A4 remmen, kunnen leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van velpatasvir. Klinisch significante geneesmiddelinteracties met Epclusa gemedieerd door P-gp, BCRP, OATP of CYP450-remmers worden niet verwacht; Epclusa kan gelijktijdig worden toegediend met P-gp, BCRP, OATP en CYP-remmers.

Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten

Aangezien de leverfunctie tijdens de behandeling met Epclusa mogelijk verandert, wordt nauwlettende controle van de waarden van de internationale genormaliseerde ratio (INR) aanbevolen.

Interacties tussen Epclusa en andere geneesmiddelen

Tabel 3 bevat een lijst van vastgestelde of potentieel klinisch significante geneesmiddelinteracties (waarbij het 90%-betrouwbaarheidsinterval [BI] voor de verhouding van de kleinste kwadraat geometrische gemiddelden [*geometric least-squares mean, GLSM*] binnen “↔”, boven “↑” of onder “↓” de vooraf bepaalde interactiegrenzen viel). De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met ofwel sofosbuvir/velpatasvir ofwel velpatasvir en sofosbuvir als afzonderlijke middelen, of zijn voorspelde geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met sofosbuvir/velpatasvir. De tabel is onvolledig.

Tabel 3: Interacties tussen Epclusa en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Epclusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ZUURVERLAGENDE MIDDELEN					
					De oplosbaarheid van velpatasvir neemt af naarmate de pH stijgt. Geneesmiddelen die de pH van de maag verhogen, leiden naar verwachting tot een daling van de concentratie van velpatasvir.
<i>Antacida</i>					
bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide; calciumcarbonaat (Verhoging van de pH van de maag)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Het wordt aanbevolen om antacida en Epclusa afzonderlijk toe te dienen met minstens 4 uur ertussen.
<i>H₂-receptorantagonisten</i>					
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (enkelvoudige dosis van 400/100 mg) ^c Gelijktijdige toediening van famotidine met Epclusa ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e (Verhoging van de pH van de maag)	Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -receptorantagonisten kunnen gelijktijdig of alternerend worden toegediend met Epclusa in een dosis die niet hoger is dan de doses die vergelijkbaar zijn met 40 mg famotidine tweemaal daags.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (enkelvoudige dosis van 400/100 mg) ^c Famotidine toegediend 12 uur vóór Epclusa ^d (Verhoging van de pH van de maag)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Eplusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Protonpompremmers</i>					
Omeprazol (20 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (enkelvoudige dosis van 400/100 mg op de nuchtere maag) ^c Gelijktijdige toediening van omeprazol met Eplusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Verhoging van de pH van de maag)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Gelijktijdige toediening met protonpompremmers wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk wordt geacht, moet Eplusa worden toegediend met voedsel en 4 uur vóór de protonpompremmer worden ingenomen in maximale doses die vergelijkbaar zijn met 20 mg omeprazol.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (enkelvoudige dosis van 400/100 mg na een maaltijd) Omeprazol toegediend 4 uur na Eplusa ^d (Verhoging van de pH van de maag)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARITMICA					
Amiodaron	Interactie niet onderzocht. Effect op de concentraties van amiodaron, velpatasvir en sofosbuvir niet bekend.				Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met Eplusa wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.8).
Digoxine	Interactie alleen onderzocht met velpatasvir. <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir				Gelijktijdige toediening van Eplusa met digoxine kan leiden tot een stijging van de concentratie van digoxine. Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische concentratie van digoxine wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Eplusa.
Digoxine (enkelvoudige dosis van 0,25 mg) ^f /velpatasvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) (Remming van P-gp)	Effect op blootstelling aan velpatasvir niet onderzocht <i>Verwachting:</i> ↔ Velpatasvir <i>Waargenomen:</i> Digoxine				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Eplusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTICOAGULANTIA					
Dabigatranetexilaat (Remming van P-gp)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Klinische controle, met het oog op tekenen van bloeding en anemie, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en Eplusa. Een stollingstest kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogde kans op bloedingen veroorzaakt door verhoogde blootstelling aan dabigatran.
Vitamine K-antagonisten	Interactie niet onderzocht.				Nauwlettende controle van INR wordt aanbevolen voor alle vitamine K-antagonisten. Dit wordt gedaan met het oog op veranderingen van de leverfunctie tijdens de behandeling met Eplusa.
ANTI-EPILEPTICA					
Carbamazepine Fenytoïne Fenobarbital (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Eplusa is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne, en krachtige P-gp- en CYP-inductoren (zie rubriek 4.3).
Oxcarbazepine (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Gelijktijdige toediening van Eplusa met oxcarbazepine leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van sofosbuvir en velpatasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Eplusa. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ANTIMYCOTICA					
Ketoconazol	Interactie alleen onderzocht met velpatasvir <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir				Er is geen dosisaanpassing van Eplusa of ketoconazol vereist.
Ketoconazol (200 mg tweemaal daags)/velpatasvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^d (Remming van P-gp en CYP's) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e	Effect op blootstelling aan ketoconazol niet onderzocht <i>Verwachting:</i> ↔ Ketoconazol <i>Waargenomen:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Epclusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN					
Rifampicine (600 mg eenmaal daags)/sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) ^d (Inductie van P-gp en CYP's)	Effect op blootstelling aan rifampicine niet onderzocht <i>Verwachting:</i> ↔ Rifampicine <i>Waargenomen:</i> Sofosbuvir				Epclusa is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifampicine, een krachtige P-gp- en CYP-inductor (zie rubriek 4.3).
	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)			
Rifampicine (600 mg eenmaal daags)/velpatasvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) (Inductie van P-gp en CYP's)	Effect op blootstelling aan rifampicine niet onderzocht <i>Verwachting:</i> ↔ Rifampicine <i>Waargenomen:</i> Velpatasvir				
	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)			
Rifabutine Rifapentine (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifabutine, een krachtige P-gp- en CYP-inductor (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van Epclusa met rifapentine leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van sofosbuvir en velpatasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Epclusa. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Epclusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS					
Tenofoviridisoproxilfumaraat	Het is gebleken dat Epclusa de blootstelling aan tenofovir verhoogt (P-gp-remming). De toename in de blootstelling aan tenofovir (AUC en C _{max}) bedroeg ongeveer 40-80% tijdens gelijktijdige behandeling met Epclusa en tenofoviridisoproxilfumaraat/emtricitabine als onderdeel van diverse HIV-regimes. Patiënten die gelijktijdig tenofoviridisoproxilfumaraat en Epclusa krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxilfumaraat. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van het middel dat tenofoviridisoproxilfumaraat bevat voor aanbevelingen over niercontrole (zie rubriek 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (600/200/300 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Gelijktijdige toediening van Epclusa met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van Epclusa met regimes die efavirenz bevatten, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxilfumaraat (200/25/300 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	Er is geen dosisaanpassing van Epclusa of emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxilfumaraat vereist.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: HIV-PROTEASEREMMERS					
Atazanavir met ritonavir als booster (300/100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (200/300 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Er is geen dosisaanpassing van Epclusa, atazanavir (met ritonavir als booster) of emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat vereist.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Epclusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir met ritonavir als booster (800 mg/100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (200/300 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Er is geen dosisaanpassing van Epclusa, darunavir (met ritonavir als booster) of emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat vereist.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir met ritonavir als booster (4x200 mg/50 mg eenmaal daags) + emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (200/300 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Er is geen dosisaanpassing van Epclusa, lopinavir (met ritonavir als booster) of emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat vereist.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: INTEGRASEREMMERS					
Raltegravir (400 mg tweemaal daags) ^e + emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (200/300 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42 ; 1,5)	Er is geen dosisaanpassing van Epclusa, raltegravir of emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat vereist.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamidefumaraat (150/150/200 mg/10 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Er is geen dosisaanpassing van Epclusa of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamidefumaraat vereist.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir-alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (150/150/200 mg/300 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Er is geen dosisaanpassing van Epclusa of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat vereist.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Epclusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
Dolutegravir (50 mg eenmaal daags)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Er is geen dosisaanpassing van Epclusa of dolutegravir vereist.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
KRUIDENSUPPLEMENTEN					
Sint-janskruid (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met sint-janskruid, een krachtige P-gp- en CYP-inductor (zie rubriek 4.3).
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS					
Rosuvastatine	Interactie alleen onderzocht met velpatasvir <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir				Gelijktijdige toediening van Epclusa met rosuvastatine leidt tot een stijging van de concentratie van rosuvastatine, wat gepaard gaat met een verhoogd risico van myopathie, waaronder rabdomyolyse. Rosuvastatine kan, in een dosis die niet hoger is dan 10 mg, gelijktijdig met Epclusa worden toegediend.
Rosuvastatine (enkelvoudige dosis van 10 mg)/velpatasvir (100 mg eenmaal daags) ^d	<i>Waargenomen:</i> Rosuvastatine	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Remming van OATP1B en BCRP)	Effect op blootstelling aan velpatasvir niet onderzocht <i>Verwachting:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatine	Interactie alleen onderzocht met velpatasvir <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir				Er is geen dosisaanpassing van Epclusa of pravastatine vereist.
Pravastatine (enkelvoudige dosis van 40 mg)/velpatasvir (100 mg eenmaal daags) ^d	<i>Waargenomen:</i> Pravastatine	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Remming van OATP1B)	Effect op blootstelling aan velpatasvir niet onderzocht <i>Verwachting:</i> ↔ Velpatasvir				

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Eplusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
Andere statines	<i>Verwachting:</i> ↑ Statines				Interacties kunnen niet worden uitgesloten met andere HMG-CoA-reductaseremmers. Bij gelijktijdige toediening met Eplusa moet zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van statines en moet zo nodig een lagere dosis statines worden overwogen.
NARCOTISCHE ANALGETICA					
Methadon (Onderhoudstherapie met methadon [30 tot 130 mg/dag])/sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) ^d	R-methadon	↔	↔	↔	Er is geen dosisaanpassing van Eplusa of methadon vereist.
	S-methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Methadon	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir <i>Verwachting:</i> ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSUPPRESSIVA					
Ciclosporine (enkelvoudige dosis van 600 mg)/sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) ^f	Ciclosporine	↔	↔		Er is geen dosisaanpassing van Eplusa of ciclosporine vereist.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporine (enkelvoudige dosis van 600 mg) ^f /velpatsvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^d	Ciclosporine	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatsvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg) ^f /sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Er is geen dosisaanpassing van Eplusa of tacrolimus vereist.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolimus	Effect op blootstelling aan velpatsvir niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Velpatsvir				

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Epclusa
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ORALE ANTICONCEPTIVA					
Norgestimaat/ethinyloestradiol (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ethinyloestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) ^d	Norel-gestromine	↔	↔	↔	Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiva vereist.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Ethinylo-estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimaat/ethinyloestradiol (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ethinyloestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg eenmaal daags) ^d	Norel-gestromine	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylo-estradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Gemiddelde verhouding (90%-BI) van de farmacokinetische parameters van de geneesmiddelen wanneer gelijktijdig toegediend met één onderzoeksgeneesmiddel alleen of beide in combinatie. Geen effect = 1,00.

b. Alle onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.

c. Toegediend in de vorm van Epclusa.

d. Bereik waarbinnen geen farmacokinetische interacties optreden: 70-143%.

e. Dit zijn geneesmiddelen binnen de klasse waarbij soortgelijke interacties konden worden voorspeld.

f. Bio-equivalentie-/equivalentiegrenzen 80-125%.

g. Bereik waarbinnen geen farmacokinetische interacties optreden: 50-200%.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van sofosbuvir, velpatasvir of Epclusa bij zwangere vrouwen.

Sofosbuvir

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het was niet mogelijk om de bij ratten bereikte blootstellingsmarges voor sofosbuvir in verhouding tot de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis goed te schatten (zie rubriek 5.3).

Velpatasvir

Uit dieronderzoek is een mogelijk verband gebleken met reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg wordt het gebruik van Epclusa niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sofosbuvir, metabolieten van sofosbuvir of velpatasvir in de moedermelk worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat velpatasvir en metabolieten van sofosbuvir in melk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag Epclusa niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Epclusa op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van sofosbuvir of velpatasvir op de vruchtbaarheid.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor gedetailleerde aanbevelingen met betrekking tot zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding als ribavirine gelijktijdig wordt toegediend met Epclusa.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Epclusa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsbeoordeling van Epclusa werd gebaseerd op gepoolde gegevens van klinische fase 3-onderzoeken van patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 (met of zonder gecompenseerde cirrose), onder wie 1.035 patiënten die gedurende 12 weken werden behandeld met Epclusa.

Het percentage patiënten dat de behandeling definitief staakte als gevolg van bijwerkingen bedroeg 0,2% en het percentage patiënten bij wie zich ernstige bijwerkingen voordeden, bedroeg 3,2% voor patiënten die gedurende 12 weken met Epclusa werden behandeld. In klinische onderzoeken waren hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid de meest gemelde (incidentie $\geq 10\%$) bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij patiënten die gedurende 12 weken met Epclusa werden behandeld. Deze en andere bijwerkingen werden bij met placebo behandelde patiënten en bij met Epclusa behandelde patiënten met een vergelijkbare frequentie gemeld.

Patiënten met gedecompenseerde cirrose

Het veiligheidsprofiel van Epclusa is beoordeeld in één open-label onderzoek waarin patiënten met cirrose CPT-klasse gedurende 12 weken Epclusa kregen toegediend (n = 90), Epclusa + RBV gedurende 12 weken (n = 87) of Epclusa gedurende 24 weken (n = 90). De waargenomen bijwerkingen kwamen overeen met de verwachte klinische gevolgen van een gedecompenseerde leveraandoening of met het bekende toxiciteitsprofiel van ribavirine voor patiënten die werden behandeld met Epclusa in combinatie met ribavirine.

Bij de 87 patiënten die gedurende 12 weken werden behandeld met Epclusa + RBV daalde tijdens de behandeling de hemoglobineconcentratie tot minder dan 6,2 mmol/l en 5,3 mmol/l bij respectievelijk 23% en 7% van de patiënten. Vanwege bijwerkingen werd ribavirine gestaakt bij 15% van de patiënten die gedurende 12 weken werden behandeld met Epclusa + RBV.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hartritme stoornissen

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Huidaandoeningen

Frequentie niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De hoogste gedocumenteerde doses van sofosbuvir en velpatasvir waren respectievelijk een enkelvoudige dosis van 1.200 mg en een enkelvoudige dosis van 500 mg. In deze onderzoeken met gezonde vrijwilligers werden geen bijwerkingen waargenomen bij deze dosisniveaus; de bijwerkingen waren in frequentie en ernst vergelijkbaar met de bijwerkingen gemeld in de placebogroepen. De effecten van hogere doses/blootstellingen zijn niet bekend.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met Epclusa. Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gevolgd voor verschijnselen van toxiciteit. Behandeling van overdosering met Epclusa bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische status van de patiënt. Hemodialyse kan op doeltreffende wijze de belangrijkste circulerende metabooliet van sofosbuvir, GS-331007, verwijderen met een extractieverhouding van 53%. Het is onwaarschijnlijk dat hemodialyse in significante mate velpatasvir verwijdert, aangezien velpatasvir in hoge mate gebonden is aan plasma-eiwitten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AP55

Werkingsmechanisme

Sofosbuvir is een pan-genotypische remmer van het RNA-afhankelijke RNA-polymerase van HCV NS5B, dat van essentieel belang is voor virale replicatie. Sofosbuvir is een nucleotide prodrug die na intracellulaire metabolisatie het farmacologisch actieve uridineanalogon-trifosfaat (GS-461203) vormt dat door het NS5B-polymerase ingebouwd wordt in HCV-RNA en tot ketenterminatie leidt. GS-461203 (de actieve metabooliet van sofosbuvir) remt noch humane DNA- en RNA-polymerasen noch mitochondriaal RNA-polymerase.

Velpatasvir is een HCV-remmer die zich richt op het HCV-NS5A-eiwit, dat van essentieel belang is voor zowel RNA-replicatie als de vorming van HCV-virions. *In-vitro*-onderzoeken naar resistentieselectie en kruisresistentie wijzen uit dat het werkingsmechanisme van velpatasvir zich richt op NS5A.

Antivirale werking

De waarden voor de effectieve concentratie 50% (EC₅₀) van sofosbuvir en velpatasvir tegen replicons met volledige lengte of chimere replicons die voor NS5B- en NS5A-sequenties uit de laboratoriumstammen codeerden, worden in tabel 4 weergegeven. De EC₅₀-waarden van sofosbuvir en velpatasvir tegen klinische isolaten worden in tabel 5 weergegeven.

Tabel 4: Werking van sofosbuvir en velpatasvir tegen laboratoriumreplicons met volledige lengte of chimere laboratoriumreplicons

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

n.b. = niet beschikbaar

a. Gemiddelde waarde van meerdere experimenten met hetzelfde laboratoriumreplicon.

b. Voor het testen werden stabiele chimere 1b-replicons gebruikt die NS5B-genen van genotype 2b, 5a of 6a dragen.

c. Gegevens van diverse stammen NS5A-replicons met volledige lengte of chimere NS5A-replicons die NS5A-genen met volledige lengte dragen die L31- of M31-polymorfismen bevatten.

d. Gegevens van een chimeer NS5A-replicon dat NS5A-aminozuren 9-184 draagt.

Tabel 5: Werking van sofosbuvir en velpatasvir tegen transiënte replicons die NS5A of NS5B uit klinische isolaten bevatten

Replicongenotype	Replicons die NS5B uit klinische isolaten bevatten		Replicons die NS5A uit klinische isolaten bevatten	
	Aantal klinische isolaten	Mediane EC ₅₀ voor sofosbuvir, nM (spreiding)	Aantal klinische isolaten	Mediane EC ₅₀ voor velpatasvir, nM (spreiding)
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	n.b.	n.b.	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	n.b.	n.b.	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	n.b.	n.b.	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	n.b.	n.b.	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	n.b.	n.b.	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	n.b.	n.b.	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	n.b.	n.b.	15	0,024 (0,005-0,433)

n.b. = niet beschikbaar

De aanwezigheid van 40% humaan serum had geen effect op de anti-HCV-activiteit van sofosbuvir maar verlaagde de anti-HCV-activiteit van velpatasvir tegen HCV-replicons van genotype 1a met een factor 13.

Bij beoordeling van sofosbuvir in combinatie met velpatasvir werd geen antagonistisch effect aangetoond wat betreft verlaging van de HCV-RNA-concentraties in repliconcellen.

Resistentie

In celkweken

In celkweken zijn HCV-replicons met verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir geselecteerd voor diverse genotypes, waaronder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a en 6a. Verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir was bij alle onderzochte replicongenotypes gerelateerd aan de primaire NS5B-substitutie S282T. Plaatsgerichte mutagenese van de S282T-substitutie in replicons van genotype 1 tot en met 6 leidde tot een 2- tot 18-voudig verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir en tot een daling van de virale replicatiecapaciteit met 89% tot 99% vergeleken met het overeenkomstige wildtype. In biochemische tests was het vermogen van het actieve trifosfaat van sofosbuvir (GS-461203) om recombinant NS5B-polymerase te remmen van genotypes 1b, 2a, 3a en 4a met expressie van S282T-substitutie lager dan het vermogen ervan om wildtype recombinant NS5B-polymerase te remmen, wat blijkt uit een 8,5- tot 24-voudige toename van de remmende concentratie 50% (IC₅₀).

In celkweken is *in vitro* selectie van HCV-replicons met verminderde gevoeligheid voor velpatasvir uitgevoerd voor diverse genotypes, waaronder 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a en 6a. Varianten werden geselecteerd op NS5A-resistentie-geassocieerde posities 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 en 93. De resistentie-geassocieerde varianten (*resistance associated variants*, RAV's) geselecteerd bij twee of meer genotypes waren F28S, L31I/V en Y93H. Plaatsgerichte mutagenese van bekende NS5A-RAV's toonde aan dat de volgende substituties leiden tot afname van de gevoeligheid voor velpatasvir met een factor > 100: M28G, A92K en Y93H/N/R/W bij genotype 1a, A92K bij genotype 1b, C92T en Y93H/N bij genotype 2b, Y93H bij genotype 3 en L31V en P32A/L/Q/R bij genotype 6. Geen van de individuele substituties getest bij genotypes 2a, 4a of 5a leidde tot afname in de gevoeligheid voor velpatasvir met een factor > 100. Combinaties van deze varianten vertoonden vaak een sterkere afname in de gevoeligheid voor velpatasvir dan enkelvoudige RAV's alleen.

In klinisch onderzoek

Onderzoeken bij patiënten zonder cirrose en bij patiënten met gecompenseerde cirrose

In een gepoolde analyse van patiënten zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose die gedurende 12 weken Epclusa kregen in drie fase 3-onderzoeken, kwamen 12 patiënten (twee met genotype 1 en tien met genotype 3) in aanmerking voor analyse van de resistentie als gevolg van virologisch falen. Eén extra patiënt geïnfecteerd met HCV genotype 3 bij aanvang liep bij virologisch falen opnieuw een infectie op maar nu met HCV genotype 1a en werd uitgesloten van de virologische analyse. Bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 2, 4, 5 of 6 was geen sprake van virologisch falen.

Van de twee patiënten met genotype 1 en virologisch falen was één patiënt geïnfecteerd met virus met opgekomen NS5A-RAV Y93N en de andere patiënt met virus met opgekomen NS5A-RAV's L31I/V en Y93H bij virologisch falen. Beide patiënten waren geïnfecteerd met een virus met bij aanvang NS5A-RAV's. Er werden bij de twee patiënten bij falen geen NS5B-nucleosideremmer- (NI-) RAV's waargenomen.

Van de tien patiënten met genotype 3 en virologisch falen werd bij alle tien patiënten bij falen Y93H waargenomen (bij zes patiënten trad Y93H op na de behandeling en vier patiënten hadden Y93H bij aanvang en na behandeling). Er werden bij falen bij de tien patiënten geen NS5B-NI-RAV's waargenomen.

Onderzoeken bij patiënten met gedecompenseerde cirrose

In één fase 3-onderzoek bij patiënten met gedecompenseerde cirrose die gedurende 12 weken Epclusa + RBV kregen, kwamen drie patiënten (één met genotype 1 en twee met genotype 3) in aanmerking voor analyse van de resistentie als gevolg van virologisch falen. Bij geen patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 2 of 4 in de groep met Epclusa + RBV gedurende 12 weken was sprake van virologisch falen.

De enige patiënt met HCV genotype 1 en virologisch falen had bij falen geen NS5A- of NS5B-RAV's.

Van de twee patiënten met genotype 3 en virologisch falen verscheen bij één patiënt bij falen de NS5A-RAV Y93H. Een andere patiënt had een virus met Y93H bij aanvang en virologisch falen en ontwikkelde bij falen ook lage waarden (< 5%) voor de NS5B-NI-RAV's N142T en E237G. De farmacokinetische gegevens van deze patiënt kwamen overeen met die van therapieontrouw.

In dit onderzoek kwam bij twee patiënten behandeld met Epclusa gedurende 12 of 24 weken zonder ribavirine de NS5B S282T op in lage waarden (< 5%) samen met L159F.

Effect van met resistentie geassocieerde HCV-varianten bij aanvang op het resultaat van de behandeling

Onderzoeken bij patiënten zonder cirrose en bij patiënten met gecompenseerde cirrose

Om het verband te onderzoeken tussen reeds bestaande NS5A-RAV's bij aanvang en het resultaat van de behandeling bij patiënten zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose zijn in drie klinische fase 3-onderzoeken (ASTRAL-1, ASTRAL-2 en ASTRAL-3) analyses uitgevoerd. Van de 1.035 met sofosbuvir/velpatasvir behandelde patiënten in de drie klinische fase 3-onderzoeken werden 1.023 patiënten opgenomen in de analyse van de NS5A-RAV's; zeven patiënten werden uitgesloten

omdat ze geen aanhoudende virologische respons (SVR12) bereikten of omdat bij hen geen sprake was van virologisch falen en nog eens vijf patiënten werden uitgesloten omdat NS5A-gensequentiëring mislukte. In de gepoolde analyse van de fase 3-onderzoeken werden in het virus van 380/1.023 (37%) van de patiënten bij aanvang NS5A-RAV's vastgesteld. Met HCV genotype 2, 4 en 6 geïnfecteerde patiënten hadden een hogere prevalentie van NS5A-RAV's (respectievelijk 70%, 63% en 52%) dan met HCV genotype 1 (23%), genotype 3 (16%) en genotype 5 (18%) geïnfecteerde patiënten.

RAV's bij aanvang hadden geen relevante invloed op het SVR12-percentage bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 2, 4, 5 en 6, zoals samengevat in tabel 6. Met genotype 3 geïnfecteerde patiënten met de NS5A-RAV Y93H bij aanvang hadden een lager SVR12-percentage dan patiënten zonder Y93H na behandeling met Epclusa gedurende 12 weken, zoals samengevat in tabel 7. In het ASTRAL-3-onderzoek werd de RAV Y93H bij aanvang gevonden bij 9% van de patiënten behandeld met Epclusa.

Tabel 6: SVR12 bij patiënten met of zonder NS5A-RAV's bij aanvang per HCV genotype (onderzoeken ASTRAL-1, ASTRAL-2 en ASTRAL-3)

	Epclusa 12 weken			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotype 2, 4, 5 of 6	Totaal
Met NS5A-RAV's bij aanvang	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Zonder NS5A-RAV's bij aanvang	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tabel 7: SVR12 bij patiënten met en zonder Y93H bij aanvang, 1% afkapwaarde (populatiegroep voor resistentie-analyse) ASTRAL 3

	Epclusa 12 weken		
	Alle proefpersonen (n=274)	Cirrotisch (n=80)	Niet-cirrotisch (n=197)
Totaal	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95%-BI	92,9% tot 98,0%	82,8% tot 96,4%	92,8% tot 98,6%
SVR met Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95%-BI	63,9% tot 95,5%	6,8% tot 93,2%	69,6% tot 98,8%
SVR zonder Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95%-BI	94,3% tot 98,9%	85,3% tot 97,8%	95,9% tot 99,9%

Bij geen enkele patiënt in de fase 3-onderzoeken werd de NS5B-NI-RAV S282T in de NS5B-sequentie bij aanvang gevonden. SVR12 werd bereikt bij alle 77 patiënten met NS5B-NI-RAV's bij aanvang met inbegrip van N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I en S282G+V321I.

Onderzoeken bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (CPT-klasse B)

Bij patiënten met gedecompenseerde cirrose zijn in één klinisch fase 3-onderzoek (ASTRAL-4) analyses uitgevoerd om het verband te onderzoeken tussen reeds bestaande NS5A-RAV's bij aanvang en het resultaat van de behandeling. Van de 87 met Epclusa + RBV behandelde patiënten werden 85 patiënten opgenomen in de analyse van de NS5A-RAV's; twee patiënten werden uitgesloten omdat ze geen SVR12 bereikten of omdat bij hen geen sprake was van virologisch falen. Van de patiënten die werden behandeld met Epclusa + RBV gedurende 12 weken, had 29% (25/85) van de patiënten bij aanvang een virus met NS5A-RAV's: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) en 50% (1/2) voor patiënten met respectievelijk HCV genotype 1, 2, 3 en 4.

SVR12 bij patiënten met of zonder NS5A-RAV's bij aanvang in de groep met Epclusa + RBV gedurende 12 weken voor dit onderzoek staat weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: SVR12 bij patiënten met of zonder NS5A-RAV's bij aanvang per HCV genotype (onderzoek ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 weken			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotype 2 of 4	Totaal
Met NS5A-RAV's bij aanvang	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Zonder NS5A-RAV's bij aanvang	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

De enige patiënt met genotype 3 met bij aanvang NS5A-RAV's en bij wie geen SVR12 werd bereikt, had NS5A-substitutie Y93H bij aanvang; de farmacokinetische gegevens van deze patiënt kwamen overeen met die van therapieontrouw.

Drie patiënten in de groep met 12 weken Epclusa + RBV hadden bij aanvang NS5B-NI-RAV's (N142T en L159F) en alle drie patiënten bereikten SVR12.

Kruisresistentie

In-vitro-gegevens duiden erop dat de meeste NS5A-RAV's die leiden tot resistentie tegen ledipasvir en daclatasvir, gevoelig bleven voor velpatasvir. Velpatasvir was volledig werkzaam tegen de met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T in NS5B, terwijl alle met resistentie tegen velpatasvir geassocieerde substituties in NS5A volledig gevoelig waren voor sofosbuvir. Zowel sofosbuvir als velpatasvir was volledig werkzaam tegen substituties geassocieerd met resistentie tegen andere klassen van direct werkende antivirale middelen met een ander werkingsmechanisme, zoals NS5B-niet-nucleosideremmers en NS3-proteaseremmers. De werkzaamheid van Epclusa is niet beoordeeld bij patiënten bij wie eerder een behandeling met andere regimes met onder meer een NS5A-remmer had gefaald.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Epclusa werd beoordeeld in drie fase 3-onderzoeken bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1 tot en met 6 met of zonder gecompenseerde cirrose, in één fase 3-onderzoek bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1 tot en met 6 met gedecompenseerde cirrose en in één fase 3-onderzoek bij patiënten die gelijktijdig met HIV-1 en HCV genotype 1 tot en met 6 waren geïnfecteerd, zoals samengevat in tabel 9.

Tabel 9: Onderzoeken uitgevoerd met Epclusa bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6

Onderzoek	Populatie	Onderzoekarmen (Aantal behandelde patiënten)
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5 en 6 NEB en EB, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose	Epclusa 12 weken (624) Placebo 12 weken (116)
ASTRAL-2	Genotype 2 NEB en EB, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose	Epclusa 12 weken (134) SOF+RBV 12 weken (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 NEB en EB, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose	Epclusa 12 weken (277) SOF+RBV 24 weken (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 en 6 NEB en EB, met gedecompenseerde cirrose CPT-klasse B	Epclusa 12 weken (90) Epclusa + RBV 12 weken (87) Epclusa 24 weken (90)
ASTRAL-5	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 en 6 NEB en EB, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose, met gelijktijdige infectie met HIV-1 en HCV	Epclusa 12 weken (106)

NEB = niet eerder behandelde patiënten; EB = eerder behandelde patiënten (met inbegrip van degenen bij wie een regime gebaseerd op peginterferon alfa + ribavirine met of zonder HCV-proteaseremmer had gefaald)

De dosis ribavirine werd op het lichaamsgewicht gebaseerd (1.000 mg dagelijks toegediend verdeeld in twee doses voor patiënten van < 75 kg en 1.200 mg voor patiënten van ≥ 75 kg) en toegediend verdeeld in twee doses bij gebruik in combinatie met sofosbuvir in de ASTRAL-2- en ASTRAL-3-onderzoeken of in combinatie met Epclusa in het ASTRAL-4-onderzoek. Dosisaanpassingen van

ribavirine werden uitgevoerd volgens de voorschrijfinformatie van ribavirine. De waarden van het HCV-RNA in serum werden tijdens de klinische onderzoeken gemeten met gebruikmaking van de COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (versie 2.0) met een ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification*, LLOQ) van 15 IE/ml. Een aanhoudende virologische respons (SVR12), gedefinieerd als HCV-RNA minder dan LLOQ 12 weken na beëindiging van de behandeling, was het primaire eindpunt voor bepaling van het HCV-genezingspercentage

Klinische onderzoeken bij patiënten zonder cirrose en bij patiënten met gecompenseerde cirrose

Met HCV genotype 1, 2, 4, 5 en 6 geïnfecteerde volwassenen – ASTRAL-1 (onderzoek 1138)

ASTRAL-1 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin 12 weken behandeling met Epclusa werd vergeleken met 12 weken placebo bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 2, 4, 5 of 6. Patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 2, 4 of 6 werden gerandomiseerd in een verhouding van 5:1 naar behandeling met Epclusa gedurende 12 weken of placebo gedurende 12 weken. Patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 5 werden opgenomen in de Epclusa-groep. Randomisatie werd gestratificeerd naar HCV genotype (1, 2, 4, 6 en onbepaald) en de aan- of afwezigheid van cirrose.

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk voor de Epclusa- en placebogroep. Van de 740 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 56 jaar (spreiding: 18 tot 82); 60% van de patiënten was man; 79% was blank, 9% was zwart; 21% had bij aanvang een 'body mass index' van ten minste 30 kg/m²; het percentage van de patiënten met een infectie met HCV genotype 1, 2, 4, 5 of 6 was respectievelijk 53%, 17%, 19%, 5% en 7%; 69% had non-CC IL28B-allelen (CT of TT); 74% had bij aanvang HCV-RNA-concentraties van ten minste 800.000 IE/ml; 19% had gecompenseerde cirrose en 32% was eerder behandeld geweest.

Tabel 10 geeft de SVR12 weer voor het ASTRAL-1-onderzoek per HCV genotype. In de placebogroep bereikte geen van de patiënten SVR12.

Tabel 10: SVR12 in onderzoek ASTRAL-1 per HCV genotype

	Epclusa 12 weken (n = 624)							
	Totaal (alle GT's) (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)	Totaal (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)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12								
Virologisch falen tijdens behandeling	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recidief ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Overige ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotype

a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

b. 'Overige' omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen.

Met HCV genotype 2 geïnfecteerde volwassenen – ASTRAL-2 (onderzoek 1139)

ASTRAL-2 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek waarin 12 weken behandeling met Epclusa werd vergeleken met 12 weken behandeling met SOF+RBV bij patiënten een infectie met HCV genotype 2. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar behandeling met Epclusa gedurende 12 weken of met SOF+RBV gedurende 12 weken. Randomisatie was gestratificeerd naar de aan- of afwezigheid van cirrose en naar behandelingsgeschiedenis (niet eerder behandeld *versus* eerder behandeld).

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk voor de twee behandelingsgroepen. Van de 266 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 58 jaar (spreiding: 23 tot 81); 59% van de patiënten was man; 88% was blank, 7% was zwart; 33% had bij aanvang een 'body mass index' van ten minste 30 kg/m²; 62% had non-CC IL28B-allelen (CT of TT); 80% had bij aanvang HCV-RNA-concentraties van ten minste 800.000 IE/ml; 14% had gecompenseerde cirrose en 15% was eerder behandeld geweest.

Tabel 11 geeft de SVR12 weer voor het ASTRAL-2-onderzoek.

Tabel 11: SVR12 in onderzoek ASTRAL-2 (HCV genotype 2)

	Epclusa 12 weken (n = 134)	SOF+RBV 12 weken (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12		
Virologisch falen tijdens behandeling	0/134	0/132
Recidief ^a	0/133	5% (6/132)
Overige ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

b. 'Overige' omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen.

Behandeling met Epclusa gedurende 12 weken bleek statistisch superieur te zijn ($p = 0,018$) aan behandeling met SOF+RBV gedurende 12 weken (behandelingsverschil +5,2%; 95%-betrouwbaarheidsinterval: +0,2% tot +10,3%).

Met HCV genotype 3 geïnfecteerde volwassenen – ASTRAL-3 (onderzoek 1140)

ASTRAL-3 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek waarin 12 weken behandeling met Epclusa werd vergeleken met 24 weken behandeling met SOF+RBV bij patiënten met een infectie met HCV genotype 3. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar behandeling met Epclusa gedurende 12 weken of met SOF+RBV gedurende 24 weken. Randomisatie was gestratificeerd naar de aan- of afwezigheid van cirrose en naar behandelingsgeschiedenis (niet eerder behandeld *versus* eerder behandeld).

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk voor de twee behandelingsgroepen. Van de 552 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 52 jaar (spreiding: 19 tot 76); 62% van de patiënten was man; 89% was blank, 9% was Aziatisch, 1% was zwart; 20% had bij aanvang een 'body mass index' van ten minste 30 kg/m²; 61% had non-CC IL28B-allelen (CT of TT); 70% had bij aanvang HCV-RNA-concentraties van ten minste 800.000 IE/ml; 30% had gecompenseerde cirrose en 26% was eerder behandeld geweest.

Tabel 12 geeft de SVR12 weer voor het ASTRAL-3-onderzoek.

Tabel 12: SVR12 in onderzoek ASTRAL-3 (HCV genotype 3)

	Epclusa 12 weken (n = 277)	SOF+RBV 24 weken (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12		
Virologisch falen tijdens behandeling	0/277	< 1% (1/275)
Recidief ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Overige ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

b. 'Overige' omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen.

Behandeling met Epclusa gedurende 12 weken bleek statistisch superieur te zijn ($p < 0,001$) aan behandeling met SOF+RBV gedurende 24 weken (behandelingsverschil +14,8%; 95%-betrouwbaarheidsinterval: +9,6% tot +20,0%).

SVR12 voor geselecteerde subgroepen is in tabel 13 weergegeven.

Tabel 13: SVR12 voor geselecteerde subgroepen in onderzoek ASTRAL-3 (HCV genotype 3)

	Epclusa 12 weken		SOF+RBV 24 weken ^a	
	Niet eerder behandeld (n = 206)	Eerder behandeld (n = 71)	Niet eerder behandeld (n = 201)	Eerder behandeld (n = 69)
SVR12				
Zonder cirrose	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Met cirrose	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Vijf patiënten in de groep met SOF+RBV gedurende 24 weken van wie de cirrosestatus ontbrak, werden uitgesloten van deze subgroepenanalyse.

Klinische onderzoeken bij patiënten met gedecompenseerde cirrose – ASTRAL-4 (onderzoek 1137)

ASTRAL-4 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek bij patiënten met een infectie met HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 en cirrose CPT-klasse B. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar behandeling met Epclusa gedurende 12 weken, Epclusa + RBV gedurende 12 weken of Epclusa gedurende 24 weken. Randomisatie werd gestratificeerd naar HCV genotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 en onbepaald).

Demografische gegevens en aanvangskenmerken waren gelijk voor de twee behandelingsgroepen. Van de 267 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 59 jaar (spreiding: 40 tot 73); 70% van de patiënten was man; 90% was blank, 6% was zwart; 42% had bij aanvang een 'body mass index' van ten minste 30 kg/m². De percentages patiënten met HCV genotype 1, 2, 3, 4 of 6 waren respectievelijk 78%, 4%, 15%, 3% en < 1% (1 patiënt). Er werden geen patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 5 in het onderzoek opgenomen. 76% van de patiënten had non-CC IL28B-allelen (CT of TT); 56% had bij aanvang HCV-RNA-concentraties van ten minste 800.000 IE/ml, 55% was eerder behandeld geweest; 90% en 95% van de patiënten hadden bij aanvang respectievelijk cirrose CPT-klasse B en een 'Model for End Stage Liver Disease' (MELD)-score ≤ 15.

Tabel 14 geeft de SVR12 weer voor het ASTRAL-4-onderzoek per HCV genotype.

Tabel 14: SVR12 in onderzoek ASTRAL-4 per HCV genotype

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

a. n = 4 voor genotype 2 en n = 4 voor genotype 4

b. n = 4 voor genotype 2 en n = 2 voor genotype 4

c. n = 4 voor genotype 2, n = 2 voor genotype 4 en n = 1 voor genotype 6.

Tabel 15 geeft de virologische uitkomst weer voor patiënten met een infectie met HCV genotype 1 of 3 in het ASTRAL-4-onderzoek.

Bij geen van de patiënten met een infectie met HCV genotype 2, 4, of 6 was sprake van virologisch falen.

Tabel 15: Virologische uitkomst voor patiënten met een infectie met HCV genotype 1 en 3 in onderzoek ASTRAL-4

	Epclusa 12 weken	Epclusa + RBV 12 weken	Epclusa 24 weken
Virologisch falen (recidief en falen tijdens behandeling)			
Genotype 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotype 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotype 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotype 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Overige^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Bij geen enkele patiënt met HCV genotype 1 was tijdens behandeling sprake van virologisch falen.

b. Bij één patiënt was tijdens behandeling sprake van virologisch falen; de farmacokinetische gegevens van deze patiënt kwamen overeen met die van therapieconrouw.

c. Bij één patiënt was tijdens behandeling sprake van virologisch falen.

d. 'Overige' omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen.

Wijzigingen in de parameters gevonden in het CPT-scoresysteem bij patiënten die in ASTRAL-4 (alle drie regimes) SVR12 bereikten, worden in tabel 16 weergegeven.

Tabel 16: Wijzigingen in parameters voor de CPT-score vanaf de aanvang tot week 12 en 24 na behandeling bij patiënten die SVR12 bereiken, ASTRAL-4

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascites	Encefalopathie
Week 12 na behandeling (N=236), % (n/N)					
Lagere score (verbetering)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Geen verandering	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Hogere score (verslechtering)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Geen beoordeling	7	7	7	7	7
Week 24 na behandeling (N=236), % (n/N)					
Lagere score (verbetering)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Geen verandering	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Hogere score (verslechtering)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Geen beoordeling	23	23	23	23	23

N.B.: Frequentie bij aanvang van ascites: 20% geen, 77% licht/matig-ernstig, 3% ernstig

Frequentie bij aanvang van encefalopathie was: 38% geen, 62% graad 1-2.

Klinische onderzoeken bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV-1 en HCV – ASTRAL-5 (onderzoek I202)

In het ASTRAL-5-onderzoek is onderzoek gedaan naar 12 weken behandeling met Epclusa bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV-1 en HCV genotype 1, 2, 3 of 4 (patiënten met HCV genotype 5 of 6 mochten in het onderzoek worden opgenomen, maar dat is niet gebeurd). De patiënten waren stabiel op een antiretrovirale therapie voor HIV-1 die bestond uit emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat of abacavir/lamivudine toegediend met een door ritonavir versterkte proteaseremmer (atazanavir, darunavir of lopinavir), rilpivirine, raltegravir of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat.

Van de 106 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 57 jaar (spreiding: 25 tot 72); was 86% van de patiënten man; was 51% blank; was 45% zwart; had 22% bij aanvang van het onderzoek een 'body mass index' van ≥ 30 kg/m²; hadden 19 patiënten (18%) gecompenseerde cirrose en was 29% eerder behandeld. Het gemiddelde totale aantal CD4+ T-cellen was 598 cellen/ μ l (spreiding: 183 tot 1.513 cellen/ μ l).

Tabel 17 geeft de SVR12 weer voor het ASTRAL-5-onderzoek per HCV genotype.

Tabel 17: SVR12 in onderzoek ASTRAL-5 per HCV genotype

	Epclusa 12 weken (n = 106)						
	Totaal (alle GT's) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Totaal (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Resultaat voor patiënten zonder SVR							
Virologisch falen tijdens behandeling	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidief ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Overige ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotype

a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

b. 'Overige' omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen.

SVR12 werd bereikt bij 19/19 patiënten met cirrose. Bij geen enkele patiënt trad een virologische rebound voor HIV-1 op en het aantal CD4+ T-cellen was stabiel tijdens de behandeling.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Epclusa in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van chronische hepatitis C (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Ouderen

Klinische onderzoeken met Epclusa omvatten 156 patiënten van 65 jaar en ouder (12% van het totale aantal patiënten in de klinische fase 3-onderzoeken). De responspercentages waargenomen voor patiënten \geq 65 jaar waren vergelijkbaar met die voor patiënten < 65 jaar voor de verschillende behandelingsgroepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van sofosbuvir, GS-331007 en velpatasvir zijn beoordeeld bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met chronische hepatitis C. Na orale toediening van Epclusa werd sofosbuvir snel geabsorbeerd; de mediane piekplasmaconcentratie werd 1 uur na toediening waargenomen. De mediane piekplasmaconcentratie van GS-331007 werd 3 uur na toediening waargenomen. De mediane piekconcentraties van velpatasvir werden 3 uur na toediening waargenomen.

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten geïnfecteerd met HCV waren de gemiddelde AUC₀₋₂₄-waarden bij steady-state voor sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) en velpatasvir (n = 1.425) respectievelijk 1.260, 13.970 en 2.970 ng•uur/ml. De steady-state C_{max} voor sofosbuvir, GS-331007 en velpatasvir was respectievelijk 566, 868 en 259 ng/ml. De AUC₀₋₂₄ en C_{max} van sofosbuvir en GS-331007 waren vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met HCV-infectie. Ten opzichte van gezonde proefpersonen (n = 331) waren de AUC₀₋₂₄ en C_{max} voor velpatasvir respectievelijk 37% lager en 41% lager bij patiënten met een HCV-infectie.

Effecten van voedsel

In vergelijking met toediening in nuchtere toestand leidde toediening van een enkelvoudige dosis Epclusa met een matig-vetrijke (~600 kcal, 30% vet) of vetrijke maaltijd (~800 kcal, 50% vet) tot een stijging van de AUC_{0-inf} van velpatasvir met respectievelijk 34% en 21% en in een toename in de C_{max} van velpatasvir van respectievelijk 31% en 5%. De matig-vetrijke of vetrijke maaltijd verhoogde de AUC_{0-inf} van sofosbuvir met respectievelijk 60% en 78%, maar had geen substantieel effect op de C_{max} van sofosbuvir. De matig-vetrijke of vetrijke maaltijd leidde niet tot een verandering in de AUC_{0-inf}

van GS-331007 maar resulteerde in een afname van respectievelijk 25% en 37% van zijn C_{max} . De responspercentages in de fase 3-onderzoeken waren vergelijkbaar bij met HCV geïnfecteerde patiënten die Epclusa toegediend kregen met of zonder voedsel. Epclusa kan worden toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Sofosbuvir wordt voor ongeveer 61-65% gebonden aan humane plasma-eiwitten; de binding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het bereik van 1 µg/ml tot 20 µg/ml. De eiwitbinding van GS-331007 was minimaal in humaan plasma. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir bij gezonde proefpersonen bedroeg de ratio van [¹⁴C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma ongeveer 0,7.

Velpatasvir wordt voor > 99,5% gebonden aan humane plasma-eiwitten; de binding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het bereik van 0,09 µg/ml tot 1,8 µg/ml. Na een enkelvoudige dosis van 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir bij gezonde proefpersonen varieerde de ratio van [¹⁴C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma tussen 0,52 en 0,67.

Biotransformatie

Sofosbuvir wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever waarbij het farmacologisch actieve nucleosideanalogon trifosfaat-GS-461203 wordt gevormd. De metabole activeringsroute betreft sequentiële hydrolyse van de carboxylestergroep, gekatalyseerd door humaan cathepsine A (CatA) of carboxylesterase 1 (CES1), en afsplitsen van fosforamidaat door *histidine triad nucleotide-binding protein 1* (HINT1) gevolgd door fosforylering via de pyrimidinenucleotide-biosyntheseroute. Defosforylering resulteert in de vorming van nucleosidemetaboliet GS-331007 die niet efficiënt gerefosforyleerd kan worden en *in vitro* geen anti-HCV-activiteit vertoont. Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen substraten of remmers van UGT1A1- of CYP3A4-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- en CYP2D6-enzymen. Na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir was GS-331007 verantwoordelijk voor ongeveer > 90% van de totale systemische blootstelling

Velpatasvir is een substraat van CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4 met een langzame omzetting. Na een enkelvoudige dosis van 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir was het onveranderde geneesmiddel grotendeels (> 98%) verantwoordelijk voor de radioactiviteit in plasma. Monogehydroxyleerd en gedemethyleerd velpatasvir waren de metabolieten die in humaan plasma werden geïdentificeerd. Onveranderd velpatasvir is de belangrijkste vorm die aanwezig is in feces.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir werd gemiddeld meer dan 92% van de [¹⁴C]-radioactiviteit volledig teruggevonden, bestaande uit ongeveer 80%, 14% en 2,5% in respectievelijk urine, feces en uitgedemde lucht. Het grootste gedeelte van de dosis sofosbuvir die in de urine werd teruggevonden, bestond uit GS-331007 (78%), terwijl 3,5% werd teruggevonden in de vorm van sofosbuvir. Deze gegevens wijzen uit dat renale klaring de belangrijkste eliminatieroute is voor GS-331007. De mediane terminale halfwaardetijden van sofosbuvir en GS-331007 na toediening van Epclusa bedroegen respectievelijk 0,5 uur en 25 uur.

Na een enkelvoudige orale dosis van 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir werd gemiddeld meer dan 95% van de [¹⁴C]-radioactiviteit volledig teruggevonden, bestaande uit ongeveer 94% en 0,4% in respectievelijk de feces en de urine. Onveranderd velpatasvir was de belangrijkste vorm in de feces en maakte gemiddeld 77% van de toegediende dosis uit, gevolgd door monogehydroxyleerd velpatasvir (5,9%) en gedemethyleerd velpatasvir (3,0%). Deze gegevens wijzen uit dat uitscheiding in de gal van het onveranderde middel een belangrijke eliminatieroute voor velpatasvir was. De mediane terminale halfwaardetijd van velpatasvir na toediening van Epclusa bedroeg ongeveer 15 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van velpatasvir neemt vrijwel dosisproportioneel toe in het dosisbereik van 25 mg tot 150 mg. De AUC's van sofosbuvir en GS-331007 zijn vrijwel dosisproportioneel in het dosisbereik van 200 mg tot 1.200 mg.

In-vitro-potentieel voor geneesmiddelinteracties met sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir en velpatasvir zijn substraten van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp en BCRP, GS-331007 daarentegen niet. Velpatasvir is ook een substraat van OATP1B. *In vitro* werd een langzame metabole turnover van velpatasvir door CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4 waargenomen.

Velpatasvir is een remmer van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1 en OATP1B3 en zijn betrokkenheid bij geneesmiddelinteracties met deze transporteiwitten blijft voornamelijk beperkt tot het absorptieproces. Bij een klinisch relevante plasmaconcentratie is velpatasvir geen remmer van de levertransporteiwitten galzouttransporterend eiwit (BSEP), natriumtaurocholaatcotransporteiwit (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 of organisch kationtransporteiwit (OCT) 1, renale transporteiwitten OCT2, OAT1, OAT3, 'multidrug resistance-associated protein 2' (MRP2) of 'multidrug and toxin extrusion protein' (MATE) 1, of CYP- of uridineglucuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymen.

Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen remmers van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, en OCT1. GS-331007 is geen remmer van OAT1, OCT2 en MATE1.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Ras en geslacht

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen ten gevolge van ras of geslacht vastgesteld voor sofosbuvir, GS-331007 of velpatasvir.

Ouderen

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie bleek dat binnen het geanalyseerde leeftijdsbereik (18 tot 82 jaar) de leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan sofosbuvir, GS-331007 of velpatasvir.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir onderzocht bij HCV-negatieve patiënten met een lichte (eGFR ≥ 50 en < 80 ml/min/1,73 m²), matig-ernstige (eGFR ≥ 30 en < 50 ml/min/1,73 m²) of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten met ESRD die hemodialyse vereist. Ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) was de AUC_{0-inf} van sofosbuvir 61%, 107% en 171% hoger bij respectievelijk een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis, terwijl de AUC_{0-inf} van GS-331007 respectievelijk 55%, 88% en 451% hoger was. Bij patiënten met ESRD was de AUC_{0-inf} van sofosbuvir 28% hoger wanneer sofosbuvir 1 uur vóór hemodialyse werd toegediend vergeleken met 60% hoger wanneer sofosbuvir 1 uur na hemodialyse werd toegediend. De AUC_{0-inf} van GS-331007 was bij patiënten met ESRD die sofosbuvir 1 uur vóór of 1 uur na hemodialyse kregen toegediend, respectievelijk ten minste 10- en 20-voudig hoger. GS-331007 wordt op doeltreffende wijze verwijderd door hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 53%. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir verwijderde een hemodialyse van 4 uur 18% van de toegediende dosis (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van velpatasvir werd met een enkelvoudige dosis van 100 mg velpatasvir onderzocht bij HCV-negatieve patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min volgens Cockcroft-Gault). Ten opzichte van proefpersonen met een normale nierfunctie was de AUC_{inf} van velpatasvir 50% hoger bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd onderzocht na toediening van 400 mg sofosbuvir gedurende 7 dagen bij met HCV geïnfecteerde patiënten en een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B en C). Ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie was de AUC₀₋₂₄ van sofosbuvir respectievelijk 126% en 143% hoger bij een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis, terwijl de AUC₀₋₂₄ van GS-331007 respectievelijk 18% en 9% hoger was. Een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie wees uit dat cirrose (met inbegrip van

gedecompenseerde cirrose) geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan sofosbuvir en GS-331007.

De farmacokinetiek van velpatasvir werd met een enkelvoudige dosis van 100 mg velpatasvir onderzocht bij HCV-negatieve patiënten met een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B en C). Vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie was de totale plasmablootstelling (AUC_{inf}) aan velpatasvir vergelijkbaar bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis. Een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie wees uit dat cirrose (met inbegrip van gedecompenseerde cirrose) geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan velpatasvir (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

Volgens een farmacokinetische populatieanalyse had het lichaamsgewicht geen klinisch significant effect op de blootstelling aan sofosbuvir of velpatasvir.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van sofosbuvir, GS-331007 en velpatasvir bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Sofosbuvir

In onderzoeken met knaagdieren kon geen blootstelling aan sofosbuvir worden waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van hoge esteraseactiviteit; in plaats daarvan werd blootstelling aan de belangrijkste metaboliet GS-331007 gebruikt voor schatting van de blootstellingsmarges.

Sofosbuvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifere bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij muizen. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken met sofosbuvir naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen. In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten vertoonde sofosbuvir geen bijwerkingen met betrekking tot het gedrag, de reproductie of de ontwikkeling van nakomelingen.

Sofosbuvir was niet carcinogeen in de twee jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen en ratten bij blootstelling aan GS-331007 tot respectievelijk 15 en 9 keer hoger dan de blootstelling bij de mens.

Velpatasvir

Velpatasvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifere bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten.

Velpatasvir was niet carcinogeen in het zes maanden durende onderzoek bij transgene rasH2-muizen en twee jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten bij blootstellingen die respectievelijk ten minste 50 keer en 5 keer hoger waren dan de blootstelling bij de mens.

Velpatasvir had geen nadelige effecten op het paren en de vruchtbaarheid. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken met velpatasvir naar ontwikkelingstoxiciteit bij muizen en ratten bij AUC-blootstellingen respectievelijk ongeveer 31- en 6-voudig hoger dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis. Bij konijnen waren echter aanwijzingen voor een mogelijk teratogeen effect waarbij een toename in het totale aantal orgaanmisvormingen werd waargenomen bij blootgestelde dieren bij AUC-blootstellingen tot 0,7-voudig hoger dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen dosis. De relevantie voor de mens van deze bevinding is niet bekend. In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten vertoonde velpatasvir geen bijwerkingen met betrekking tot het gedrag, de reproductie of de ontwikkeling van nakomelingen bij AUC-blootstellingen ongeveer 5-voudig hoger dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Copovidon
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Titaandioxide
Polyethyleenglycol
Talk
Rood ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Epclusa-tabletten worden geleverd in flessen van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 28 filmomhulde tabletten, en een polyester spiraal.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 28 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1116/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de terugkeer van hepatocellulair carcinoom in relatie tot Eplusa te evalueren, moet de vergunninghouder een prospectief veiligheidsonderzoek uitvoeren, met behulp van gegevens die voortvloeien uit een cohort van een goed gedefinieerde groep patiënten, gebaseerd op een overeengekomen protocol, en de resultaten indienen. Het definitieve onderzoeksrapport dient uiterlijk te worden ingediend in:	Q2 2021

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKETTERING VAN FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epclusa 400 mg/100 mg filmomhulde tabletten
sofosbuvir/velpatasvir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1116/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epclusa [Alleen buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Epclusa 400 mg/100 mg filmomhulde tabletten sofosbuvir/velpatasvir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Epclusa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Epclusa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Epclusa is een geneesmiddel dat de werkzame stoffen sofosbuvir en velpatasvir in een enkele tablet bevat. Het wordt gebruikt voor de behandeling van een chronische (langdurige) virusinfectie van de lever genaamd hepatitis C bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

De werkzame stoffen in dit geneesmiddel werken samen door twee verschillende eiwitten te blokkeren die het virus nodig heeft om te groeien en zichzelf te vermenigvuldigen, waardoor de infectie definitief uit het lichaam kan worden verwijderd.

Epclusa wordt soms ingenomen samen met een ander geneesmiddel, ribavirine.

Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de andere geneesmiddelen die u samen met Epclusa inneemt. Als u vragen heeft over uw geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

→ Als dit op u van toepassing is, **neem Epclusa dan niet in en licht onmiddellijk uw arts in.**

- **U neemt op dit moment een van de volgende geneesmiddelen in:**
 - **rifampicine en rifabutine** (antibiotica die worden gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose);
 - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum* – een kruidengeneesmiddel gebruikt voor de behandeling van depressie);
 - **carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne** (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen);

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts als u:

- **andere leverproblemen heeft** dan hepatitis C, bijvoorbeeld
 - **als u een** huidige of een eerdere infectie met het **hepatitis B-virus heeft** (gehad), omdat uw arts u mogelijk nauwkeuriger wil controleren;
 - **als bij u een levertransplantatie is uitgevoerd;**
- **nierproblemen heeft**, omdat Epclusa nog niet volledig onderzocht is bij patiënten met bepaalde ernstige nierproblemen;
- **in behandeling bent voor een humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie**, omdat uw arts u dan mogelijk nauwlettender wil controleren.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Epclusa inneemt als:

- u op dit moment (of in de afgelopen maanden) het geneesmiddel amiodaron (heeft) gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (uw arts kan alternatieve behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel heeft gebruikt).
- u diabetes hebt. Na start van de behandeling met Epclusa moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesmedicatie worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals Epclusa een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u geneesmiddelen voor hartproblemen gebruikt en tijdens de behandeling last krijgt van:

- kortademigheid
- een licht gevoel in het hoofd
- hartkloppingen
- flauwvallen

Bloedonderzoek

Uw arts zal uw bloed onderzoeken voor, tijdens en na uw behandeling met Epclusa. Dit gebeurt omdat:

- uw arts dan kan bepalen of u Epclusa moet gebruiken en hoelang;
- uw arts dan kan bevestigen dat uw behandeling heeft gewerkt en dat u geen hepatitis C-virus meer heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Epclusa bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Epclusa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

Warfarine en andere vergelijkbare geneesmiddelen aangeduid als vitamine K-antagonisten die worden gebruikt om het bloed dunner te maken. Mogelijk moet uw arts de frequentie van uw bloedonderzoeken verhogen om te controleren hoe goed uw bloed stolt.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Enkele geneesmiddelen mag u niet samen met Epclusa innemen.

- **Neem geen ander geneesmiddel in dat sofosbuvir bevat, een van de werkzame stoffen in Epclusa.**

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de onderstaande geneesmiddelen inneemt:

- **amiodaron**, gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag;
- **rifapentine**, antibioticum gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose;
- **oxcarbazepine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen;
- **tenofoviridisoproxilfumaraat** of een geneesmiddel dat tenofoviridisoproxilfumaraat bevat, gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie;
- **efavirenz**, gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie;
- **digoxine**, gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen;
- **dabigatran**, gebruikt voor het verdunnen van het bloed;
- **modafinil**, gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen;
- **rosuvastatine** of **andere statines**, gebruikt voor de behandeling van hoog cholesterol.

Inname van Epclusa met een van deze middelen kan ertoe leiden dat uw geneesmiddelen niet goed werken of dat bijwerkingen verergeren. Het is mogelijk dat uw arts u een ander geneesmiddel moet geven of de dosis moet aanpassen van de geneesmiddelen die u inneemt. Deze verandering kan worden gedaan voor Epclusa of voor een ander geneesmiddel dat u inneemt.

- **Vraag advies aan een arts of apotheker** als u geneesmiddelen inneemt die worden gebruikt voor de behandeling van **maagzweren, brandend maagzuur of zure reflux** aangezien ze de hoeveelheid velpatasvir in uw bloed kunnen verlagen. Deze geneesmiddelen omvatten:
 - maagzuurremmers (zoals aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat). Deze moeten ten minste 4 uur vóór of 4 uur na Epclusa worden ingenomen;
 - protonpompremmers (zoals omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol en esomeprazol). Epclusa moet met voedsel worden ingenomen 4 uur voordat een protonpompremmer wordt gebruikt;
 - H₂-receptorantagonisten (zoals famotidine, cimetidine, nizatidine of ranitidine). Als u hoge doses van deze geneesmiddelen nodig heeft, is het mogelijk dat uw arts u in plaats daarvan een ander geneesmiddel geeft of de dosis aanpast van het geneesmiddel dat u inneemt.

Deze geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat de hoeveelheid velpatasvir in uw bloed afneemt. Als u een van deze geneesmiddelen inneemt, zal uw arts u ofwel een ander geneesmiddel geven voor maagzweren, brandend maagzuur of zure reflux, of aanbevelen hoe en wanneer u dat geneesmiddel moet innemen.

Zwangerschap en anticonceptie

De effecten van Epclusa tijdens de zwangerschap zijn niet bekend. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Epclusa wordt soms samen met ribavirine gebruikt. Ribavirine kan een schadelijk effect hebben op uw ongeboren baby. Daarom is het erg belangrijk dat u (of uw partner) niet zwanger wordt tijdens deze behandeling of gedurende een periode na voltooiing van de behandeling. U moet de rubriek “Zwangerschap” in de bijsluiters van ribavirine heel goed lezen. Bespreek met uw arts welke effectieve anticonceptiemethode voor u en uw partner geschikt is.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Epclusa. Het is niet bekend of sofosbuvir of velpatasvir, de twee werkzame stoffen van Epclusa, in de moedermelk worden uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Epclusa zou geen invloed moeten hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschap of machines te gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering is **één tablet eenmaal daags gedurende 12 weken**.

Slik de tablet in zijn geheel in, met of zonder voedsel. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door, want hij smaakt heel bitter.

Als u een maagzuurremmer inneemt, neem deze dan ten minste 4 uur vóór of ten minste 4 uur na Epclusa in.

Als u een protonpompremmer inneemt, neem Epclusa dan met voedsel in 4 uur voordat u die protonpompremmer inneemt.

Als u overgeeft na het innemen van Epclusa, kan dit invloed hebben op de hoeveelheid Epclusa in uw bloed. Dit kan ertoe leiden dat Epclusa minder goed werkt.

- Als u **binnen 3 uur** na het innemen van Epclusa overgeeft, neem dan een nieuwe tablet in.
- Als u **meer dan 3 uur na** het innemen van Epclusa heeft overgegeven, hoeft u geen nieuwe tablet in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis heeft ingenomen, moet u onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp raadplegen. Houd de fles met tabletten bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen, ga dan na hoelang het geleden is dat u Epclusa voor het laatst heeft ingenomen:

- **Als u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Epclusa gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem daarna de volgende dosis op het voor u gebruikelijke tijdstip.
- **Als er 18 uur of langer is verstreken** na het tijdstip waarop u Epclusa gewoonlijk inneemt, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis in (twee doses kort na elkaar).

Stop niet met het innemen van Epclusa

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, behalve wanneer uw arts u zegt dat u moet stoppen. Het is erg belangrijk dat u de behandelingskuur volledig afmaakt, want zo kan het geneesmiddel uw infectie met het hepatitis C-virus het best bestrijden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Andere effecten die kunnen worden gezien tijdens behandeling met sofosbuvir:

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- een uitgebreide ernstige huiduitslag met afschilferen van de huid, hetgeen gepaard kan gaan met koorts, griepachtige symptomen, blaren in de mond, ogen en/of genitaliën (Stevens-Johnson-syndroom).

→Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stoffen in dit middel zijn** sofosbuvir en velpatasvir. Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir.
- **De andere stoffen in dit middel zijn**
Tabletkern:
Copovidon, microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol, titaandioxide, polyethyleenglycol, talk, rood ijzeroxide.

Hoe ziet Epclusa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn roze, ruitvormige tabletten met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant "7916" gegraveerd. De tablet is 20 mm lang en 10 mm breed.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- dozen met 1 fles à 28 filmomhulde tabletten

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.