

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epclusa 400 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir og 100 mg velpatasvir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, diamantformede filmdrasjerte tabletter som måler 20 mm x 10 mm, med “GSI” gravert på den ene siden og “7916” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epclusa er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Epclusa skal igangsettes og overvåkes av en lege med erfaring innen håndtering av pasienter med HCV-infeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen av Epclusa er én tablett, tatt oralt, én gang daglig med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Tabell 1: Anbefalt behandling og varighet for alle HCV-genotyper

Pasientpopulasjon ^a	Behandling og varighet
Pasienter uten cirrhose og pasienter med kompensert cirrhose	Epclusa i 12 uker Tillegg av ribavirin kan vurderes for pasienter infisert med genotype 3 med kompensert cirrhose (se pkt. 5.1.)
Pasienter med dekompensert cirrhose	Epclusa + ribavirin i 12 uker

a. Omfatter pasienter koinferte med humant immunsviktvirus (HIV) og pasienter med tilbakevendende HCV etter levertransplantasjon (se pkt. 4.4.).

Ved bruk i kombinasjon med ribavirin, se også preparatomtalen til ribavirin.

Følgende dosering anbefales når ribavirin fordeles på to daglige doser og gis sammen med mat:

Tabell 2: Veiledning for dosering av ribavirin administrert med Epclusa til pasienter med dekompensert cirrhose

Pasient	Ribavirin-dose
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasse B-cirrhose før transplantasjon:	1000 mg per dag for pasienter < 75 kg og 1200 mg for de som veier ≥ 75 kg
CPT klasse C-cirrhose før transplantasjon	Startdose på 600 mg som kan opptitreres til maksimalt 1000/1200 mg (1000 mg for pasienter < 75 kg og 1200 mg for pasienter som veier ≥ 75 kg) hvis den tolereres godt. Hvis startdosen ikke tolereres godt, bør dosen reduseres som klinisk indisert basert på hemoglobinnivåene
CPT klasse B eller C etter transplantasjon	

Dersom ribavirin brukes hos pasienter infisert med genotype 3 med kompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon), er anbefalt dose av ribavirin 1000/1200 mg (1000 mg for pasienter som veier < 75 kg og 1200 mg for pasienter som veier ≥ 75 kg).

Se preparatomtalen for legemidlet som inneholder ribavirin for dosejusteringer av ribavirin.

Pasienter bør få instruksjoner om at dersom oppkast forekommer innen 3 timer etter dosering, skal en ny tablett med Epclusa tas. Dersom oppkast forekommer mer enn 3 timer etter dosering, trengs det ikke noen ekstra dose med Epclusa (se pkt. 5.1).

Hvis det glemmes en dose med Epclusa og det er innen 18 timer etter normal tid, skal pasienter instrueres om å ta tablettene så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Hvis det har gått mer enn 18 timer, skal pasienten instrueres om å vente og ta neste dose med Epclusa til vanlig tid. Pasienter skal instrueres om ikke å ta dobbelt dose med Epclusa.

Pasienter som tidligere har hatt behandlingssvikt med et regime som omfatter NS5A Epclusa + ribavirin i 24 uker kan vurderes (se pkt. 4.4).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Epclusa er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerheten og effekten til Epclusa har ikke blitt vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m²) eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Epclusa er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av Epclusa er vurdert hos pasienter med CPT klasse B-cirrhose, men ikke hos pasienter med CPT klasse C-cirrhose (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Epclusa hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pasienten bør instrueres om å svelge tablettene hel, med eller uten mat (se pkt. 5.2). På grunn av den bitre smaken anbefales det at den filmdrasjerte tablettene ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

Legemidler som er potente P-glykoprotein (P-gp)-induktorer eller potente cytokrom P450 (CYP)-induktorer (rifampicin, rifabutin, johannesurt [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital og fenytoin). Samtidig administrasjon vil redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir og velpatasvir signifikant og kan føre til tap av effekt av Epclusa (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Epclusa skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder sofosbuvir.

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når sofosbuvir i kombinasjon med et annet direktevirkende antiviralt middel (DAA) brukes samtidig med amiodaron, med eller uten andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Mekanismen er ikke klarlagt.

I de kliniske studiene som undersøkte kombinasjonsbehandlingen med sofosbuvir og de direktevirkende antivirale midler, var samtidig behandling med amiodaron begrenset. Tilfellene er potensielt livstruende, og derfor bør amiodaron kun brukes hos pasienter som behandles med Epclusa når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved oppstart med Epclusa. Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerlig i 48 timer i egnede kliniske omgivelser.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Epclusa, overvåkes på en egnet måte.

Alle pasienter som får Epclusa i kombinasjon med amiodaron, alene eller sammen med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen, bør i tillegg advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Pasienter som tidligere har hatt behandlingssvikt med et regime som omfatter NS5A

Det finnes ingen kliniske data som understøtter effekten av sofosbuvir/velpatasvir i behandlingen av pasienter som har hatt behandlingssvikt med et regime som inneholder en annen NS5A-hemmer. På grunnlag av NS5A-resistensassosierte varianter (RAV-er) som vanligvis ses hos pasienter som har behandlingssvikt på regimer med andre NS5A-hemmere, *in vitro*-farmakologien til velpatasvir og resultatet av behandling med sofosbuvir/velpatasvir hos NS5A-naive pasienter med NS5A RAV-er inkludert i ASTRAL-studiene, kan behandling med Epclusa + RBV i 24 uker vurderes for pasienter med behandlingssvikt med et regime som omfatter NS5A og som som antas å ha høy risiko for klinisk sykdomsprogresjon og som ikke har andre behandlingsalternativer.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Epclusa er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nettsatt nyrefunksjon. Sikkerheten til Epclusa har ikke blitt vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) eller ESRD som krever hemodialyse. Når Epclusa brukes sammen med ribavirin, se også preparatomtalen for ribavirin for pasienter med kreatininclearance < 50 ml/minutt (se pkt. 5.2).

Bruk sammen med moderate P-gp- og moderate CYP-induktorer

Legemidler som er moderate P-gp-induktorer eller moderate CYP-induktorer (f.eks. okskarbazepin, modafinil eller efavirenz) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir og velpatasvir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Epclusa. Samtidig administrasjon av slike legemidler og Epclusa anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Bruk sammen med visse antiretrovirale regimer mot HIV

Epclusa er vist å øke eksponeringen for tenofovir, spesielt når det brukes sammen med et HIV-regime som inneholder tenofovirdisoprosilfumarat og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller

kobicistat). Sikkerheten av tenofoviridisoproksilfumarat i bruk sammen med Epclusa og en farmakokinetisk forsterker har ikke blitt fastslått. De potensielle risikoene og fordelene tilknyttet administrasjon av Epclusa sammen med kombinasjonstabletten med fast dose som inneholder elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat eller tenofoviridisoproksilfumarat gitt sammen med en forsterket HIV-proteasehemmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) skal vurderes, spesielt hos pasienter med økt risiko for nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som får Epclusa samtidig med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat eller med tenofoviridisoproksilfumarat og en forsterket HIV-proteasehemmer, skal overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofovir. Se preparatomtalen for tenofoviridisoproksilfumarat, emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat for anbefalinger om nyreovervåking.

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C. Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler.

Koinfeksjon med HCV/HBV (hepatitt B-virus)

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

CPT klasse C-cirrhose

Sikkerheten og effekten til Epclusa har ikke blitt vurdert hos pasienter med CPT klasse C-cirrhose (pkt. 4.8 og 5.1).

Levertransplanterte pasienter

Sikkerhet og effekt av Epclusa i behandlingen av HCV-infeksjon hos levertransplanterte pasienter er ikke vurdert. Behandling med Epclusa i henhold til anbefalt dosering (se pkt. 4.2) skal vurderes ut fra potensielle fordeler og risiko for hver enkelte pasient.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ettersom Epclusa inneholder sofosbuvir og velpatasvir, vil alle interaksjoner som har blitt identifisert med disse virkestoffene individuelt kunne forekomme med Epclusa.

Potensial for at Epclusa påvirker andre legemidler

Velpatasvir er en hemmer av legemiddeltransportøren P-gp, brystkreftresistensprotein (BCRP), organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samtidig administrasjon av Epclusa og legemidler som er substrater for disse transportørene kan øke eksponeringen av slike legemidler. Se tabell 3 for eksempler på interaksjoner med sensitive substrater for P-gp (digoksin), BCRP (rosuvastatin) og OATP (pravastatin).

Potensial for at andre legemidler påvirker Epclusa

Sofosbuvir og velpatasvir er substrater for legemiddeltransportørene P-gp og BCRP. Velpatasvir er også et substrat for legemiddeltransportøren OATP1B. Langsom metabolisme av velpatasvir forårsaket av CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 ble observert *in vitro*. Legemidler som er potente induktorer av P-gp eller potente induktorer av CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin, johannesurt, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir og velpatasvir, og dette fører til redusert terapeutisk effekt av sofosbuvir/velpatasvir. Bruk av slike legemidler sammen med Epclusa er kontraindisert (se pkt. 4.3). Legemidler som er moderate P-gp-induktorer eller moderate CYP-induktorer (f.eks. okskarbazepin, modafinil eller efavirenz) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir og velpatasvir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Epclusa. Samtidig administrasjon av slike legemidler og Epclusa anbefales ikke (se pkt. 4.4). Samtidig administrasjon med legemidler som hemmer P-gp eller BCRP kan øke

plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir og velpatasvir. Legemidler som hemmer OATP, CYP2B6, CYP2C8 eller CYP3A4 kan øke plasmakonsentrasjonen av velpatasvir. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner med Epclusa mediert av P-gp-, BCRP-, OATP- eller CYP450-hemmere forventes ikke. Epclusa kan administreres samtidig med P-gp-, BCRP-, OATP- og CYP-hemmere.

Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

Ettersom leverfunksjonen kan forandre seg under behandling med Epclusa, er nøye overvåking av INR anbefalt.

Interaksjoner mellom Epclusa og andre legemidler

Tabell 3 gir en liste over etablerte eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner (hvor 90 % konfidensintervall [KI] av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold [GLSM, geometric least-squares mean] var innenfor “↔”, over “↑” eller under “↓” det forhåndsbestemte interaksjonsområdet). Legemiddelinteraksjonene som beskrives, er basert på studier utført med enten sofosbuvir/velpatasvir eller velpatasvir og sofosbuvir som enkeltstoffer, eller er forutsagte legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med sofosbuvir/velpatasvir. Tabellen er ikke altomfattende.

Tabell 3: Interaksjoner mellom Epclusa og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelevelvå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
SYREREDUSERENDE MIDLER					
					Velpatasvirs vannløselighet reduseres etterhvert som pH øker. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere konsentrasjonen av velpatasvir.
<i>Antacida</i>					
f.eks. Aluminium- eller magnesiumhydroksid; kalsiumkarbonat (Økt gastrisk pH)		Interaksjon ikke studert. <i>Forventet.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			Det anbefales å skille administrasjon av antacida og Epclusa med 4 timer.
<i>H₂-reseptorantagonister</i>					
Famotidin (40 mg enkeltdose)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkeltdose) ^c Famotidin dosert samtidig med Epclusa ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (Økt gastrisk pH)	Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -reseptorantagonister kan administreres samtidig med eller forskjøvet fra Epclusa i en dose som ikke overskrider doser tilsvarende famotidin 40 mg to ganger daglig.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Famotidin (40 mg enkeltdose)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkeltdose) ^c Famotidin dosert 12 timer før Epclusa ^d (Økt gastrisk pH)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Protonpumpehemmere</i>					
Omeprazol (20 mg én gang daglig)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkeltdose fastende) ^c Omeprazol dosert samtidig med Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Økt gastrisk pH)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Samtidig administrasjon med protonpumpehemmere anbefales ikke. Hvis det anses nødvendig å administrere samtidig, skal Epclusa administreres med mat og tas 4 timer før protonpumpehemmeren. Maksimal dose av protonpumpehemmer er tilsvarende omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Omeprazol (20 mg én gang daglig)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkeltdose med mat) ^c Omeprazol dosert 4 timer etter Epclusa ^d (Økt gastrisk pH)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Interaksjon ikke studert. Effekt på konsentrasjon av amiodaron, velpatasvir og sofosbuvir er ikke kjent.				Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåkning er anbefalt hvis dette legemidlet gis samtidig med Epclusa (se pkt. 4.4 og 4.8).
Digoksin	Interaksjon bare studert med velpatasvir. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administrasjon av Epclusa og digoksin kan øke konsentrasjonen av digoksin. Det må utvises forsiktighet, og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon anbefales ved samtidig administrasjon med Epclusa.
Digoksin (0,25 mg enkeltdose) ^f / velpatasvir (100 mg enkeltdose) ^h (Hemming av P-gp)	Effekt på eksponering av velpatasvir ikke studert <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observert:</i> Digoksin				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatraneteksilat (Hemming av P-gp)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Klinisk overvåkning for å se etter tegn på blødning og anemi anbefales når dabigatraneteksilat administreres samtidig med Epclusa. En koagulasjonstest bidrar til å identifisere pasienter med økt blødningsrisiko på grunn av økt eksponering av dabigatran.
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.				Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Epclusa.
ANTIKONVULSIVA					
Karbamazepin Fenytoin Fenobarbital (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa er kontraindisert sammen med karbamazepin, fenobarbital og fenytoin, potente P-gp- og CYP-induktorer (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Samtidig administrasjon av Epclusa og okskarbazepin forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og velpatasvir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Epclusa. Samtidig administrasjon anbefales ikke (se pkt. 4.4).
ANTIMYKOTIKA					
Ketokonazol	Interaksjon bare studert med velpatasvir. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir				Ingen dosejustering av Epclusa eller ketokonazol er nødvendig.
Ketokonazol (200 mg to ganger daglig)/velpatasvir (100 mg enkeltdose) ^d (Hemming av P-gp og CYP-er) Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Posakonazol ^e Isavukonazol ^e	Effekt på eksponering av ketokonazol ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Ketokonazol <i>Observert:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER					
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^d (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Effekt på eksponering av rifampicin ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Rifampicin <i>Observert:</i> Sofosbuvir				Epclusa er kontraindisert sammen med rifampicin, en potent P-gp- og CYP-induktor (se pkt. 4.3).
		↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/velpatasvir (100 mg enkeltdose) (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Effekt på eksponering av rifampicin ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Rifampicin <i>Observert:</i> Velpatasvir				
		↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutin Rifapentin (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa er kontraindisert sammen med rifabutin, en potent P-gp- og CYP-induktor (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av Epclusa og rifapentin forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og velpatasvir, og dette fører til redusert terapeutisk effekt av Epclusa. Samtidig administrasjon anbefales ikke (se pkt. 4.4).
ANTIVIRALE MIDLER MOT HIV: REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE					
Tenofoviridisoproksilfumarat	Det er vist at Epclusa kan øke eksponering av tenofovir (P-gp-hemming). Økningen i tenofovireksponeringen (AUC og C _{max}) var omtrent 40–80 % under behandling med Epclusa sammen med tenofoviridisoproksilfumarat/emtricitabin som del av forskjellige HIV-regimer. Pasienter som får tenofoviridisoproksilfumarat og Epclusa samtidig, bør overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproksilfumarat. Se preparatomtalen for legemidlet som inneholder tenofoviridisoproksilfumarat for anbefalinger om nyreovervåking (se pkt. 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (600/200/300 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Samtidig administrasjon av Epclusa med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat forventes å redusere konsentrasjonen av velpatasvir. Samtidig administrasjon av Epclusa med regimer med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoprosilfumarat (200/25/300 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av Epclusa eller emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoprosilfumarat er nødvendig.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ANTIVIRALE MIDLER MOT HIV: HIV-PROTEASEHEMMERE					
Atazanavir forsterket med ritonavir (300/100 mg én gang daglig) + emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat (200/300 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Ingen dosejustering av Epclusa, atazanavir (forsterket med ritonavir) eller emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat er nødvendig.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Darunavir forsterket med ritonavir (800 mg/100 mg én gang daglig) + emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat (200/300 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av Epclusa, darunavir (forsterket med ritonavir) eller emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat er nødvendig.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir forsterket med ritonavir (4 x 200 mg/50 mg én gang daglig) + emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat (200/300 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av Epclusa, lopinavir (forsterket med ritonavir) eller emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat er nødvendig.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
ANTIVIRALE MILDRE MOT HIV: INTEGRASEHEMMERE					
Raltegravir (400 mg to ganger daglig) ^{e,†} + emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat (200/300 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Ingen dosejustering av Epclusa, raltegravir eller emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat er nødvendig.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat (150/150/200 mg/10 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av Epclusa eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat er nødvendig.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Tenofoviralfenamid	↔	↔		
	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/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (150/150/200 mg/300 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av Epclusa eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat er nødvendig.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutegravir (50 mg én gang daglig)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av Epclusa eller dolutegravir er nødvendig.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
NATURMEDISIN					
Johannesurt (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa er kontraindisert sammen med johannesurt, en potent P-gp- og CYP-induktor (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE					
Rosuvastatin	Interaksjon bare studert med velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administrasjon av Epclusa med rosuvastatin kan øke konsentrasjonen av rosuvastatin, noe som er forbundet med en økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse. Rosuvastatin, med en dose på maksimalt 10 mg kan administreres med Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg enkeltdose)/velpatasvir (100 mg enkeltdose) ^d	<i>Observert:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
(Hemming av OATP1B og BCRP)	Effekt på eksponering av velpatasvir ikke studert <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir				

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelevelv. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Eplusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Pravastatin	Interaksjon bare studert med velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir				Ingen dosejustering av Eplusa eller pravastatin er nødvendig.
Pravastatin (40 mg enkeltdose)/velpatasvir (100 mg én gang daglig) ^d (Hemming av OATP1B)	<i>Observert:</i> Pravastatin	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Effekt på eksponering av velpatasvir ikke studert <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir				
Andre statiner	<i>Forventet:</i> ↑ Statiner				Det kan ikke utelukkes interaksjoner med andre HMG-CoA-reduktasehemmere. Ved samtidig administrasjon med Eplusa skal det foretas nøye overvåkning for bivirkninger av statiner, og det bør vurderes en redusert dose av statiner hvis nødvendig.
NARKOTISKE ANALGETIKA					
Metadon (Metadon vedlikeholdsbehandling [30 til 130 mg/daglig])/sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av Eplusa eller metadon er nødvendig.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Metadon	Interaksjon bare studert med sofosbuvir <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir				
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciklosporin (600 mg enkeltdose)/sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^f	Ciklosporin	↔	↔		Ingen dosejustering av Eplusa eller ciklosporin er nødvendig.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciklosporin (600 mg enkeltdose) ^f /velpatasvir (100 mg enkeltdose) ^d	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Epclusa
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Takrolimus (5 mg enkeltdose) ^f /sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^d	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Ingen dosejustering av Epclusa eller takrolimus er nødvendig.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Takrolimus	Effekt på eksponering av velpatasvir ikke studert <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir				
ORALE PREVENSMIDLER					
Norgestim/etinylostradiol (norgestim 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinylostradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av orale prevensjonsmidler er nødvendig.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Etinylostradiol	↔	↔	↔	
Norgestim/etinylostradiol (norgestim 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinylostradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg én gang daglig) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinylostradiol	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Gjennomsnittlig forhold (90 % KI) for de farmakokinetiske parametrene til legemidler samtidig administrert med bare ett studielegemiddel eller i kombinasjon. Ingen effekt = 1,00.

b. Alle interaksjonsstudier er gjort med friske forsøkspersoner.

c. Administrert som Epclusa.

d. Mangel på farmakokinetiske interaksjonsgrenser 70–143 %.

e. Dette er legemidler i klassen hvor lignende interaksjoner kunne forutsies.

f. Bioekvivalens/ekvivalensområde 80–125 %.

g. Mangel på farmakokinetiske interaksjonsgrenser 50–200 %.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av sofosbuvir, velpatasvir eller Epclusa hos gravide kvinner.

Sofosbuvir

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det har ikke vært mulig å estimere fullt ut eksponeringsmarginene som ble oppnådd for sofosbuvir hos rotter i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen (se pkt. 5.3).

Velpatasvir

Dyrestudier har vist en mulig sammenheng med reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Epclusa under graviditet.

Amming

Det er ukjent om sofosbuvir og dets metabolitter eller velpatasvir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av velpatasvir og metabolitter av sofosbuvir i melk.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Derfor skal Epclusa ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av Epclusa på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av sofosbuvir eller velpatasvir på fertilitet.

Hvis ribavirin administreres samtidig med Epclusa, se preparatomtalen for ribavirin for detaljerte anbefalinger med tanke på graviditet, prevensjon og amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Epclusa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsvurderingen av Epclusa var basert på samlede data fra kliniske fase III-studier av pasienter med genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6 HCV-infeksjon (med eller uten kompensert cirrhose) og omfattet 1035 pasienter som fikk Epclusa i 12 uker.

Andelen av pasienter som seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkninger var 0,2 %, og andelen av pasienter som opplevde alvorlige bivirkninger var 3,2 % for pasienter som fikk Epclusa i 12 uker. I kliniske studier var hodepine, tretthet og kvalme de vanligste (hyppighet ≥ 10 %) behandlingsrelaterte bivirkningene som ble rapportert hos pasienter som fikk 12 ukers behandling med Epclusa. Disse og andre bivirkninger ble rapportert like ofte hos placebogruppen som hos pasienter som ble behandlet med Epclusa.

Pasienter med dekompensert cirrhose

Sikkerhetsprofilen til Epclusa er vurdert i én åpen studie der pasienter med CPT klasse B-cirrhose fikk Epclusa i 12 uker (n = 90), Epclusa + RBV i 12 uker (n = 87) eller Epclusa i 24 uker (n = 90). Bivirkningene som ble observert var i samsvar med forventede kliniske følgesykdommer av dekompensert leversykdom og den kjente bivirkningsprofilen til ribavirin for pasienter som får Epclusa sammen med ribavirin.

Blant de 87 pasientene som ble behandlet med Epclusa + RBV i 12 uker, ble reduksjonen av hemoglobin til mindre enn 10 g/dl og 8,5 g/dl under behandlingen sett hos henholdsvis 23 % og 7 % av pasientene. Ribavirin ble seponert hos 15 % av pasientene som ble behandlet med Epclusa + RBV i 12 uker på grunn av bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Arytmi

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når sofosbuvir i kombinasjon med et annet direktevirkende antiviralt middel (DAA), brukes samtidig med amiodaron med eller uten andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

De høyeste dokumenterte dosene av sofosbuvir og velpatasvir var henholdsvis én enkeltdose på 1200 mg og én enkeltdose på 500 mg. I disse studiene av friske forsøkspersoner ble ingen uønskede effekter observert ved disse doseringsnivåene, og bivirkningene hadde tilsvarende frekvens og alvorlighetsgrad som de som ble rapportert i placebogruppene. Effektene av høyere doser/eksponeringer er ikke kjent.

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig ved overdosering med Epclusa. Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på forgiftning. Behandling av overdosering med Epclusa består av generelle støttetiltak, inkludert overvåkning av vitale tegn i tillegg til observasjon av pasientens kliniske tilstand. Hemodialyse kan effektivt fjerne den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir, GS-331007, med et ekstraksjonsforhold på 53 %. Det er ikke sannsynlig at hemodialyse resulterer i signifikant fjerning av velpatasvir ettersom velpatasvir er sterkt bundet til plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AP55

Virkningsmekanisme

Sofosbuvir er en pan-genotypisk hemmer av HCV NS5B RNA-avhengig RNA-polymerase, som er svært viktig for viral replikasjon. Sofosbuvir er et nukleotid prodrug som gjennomgår intracellulær metabolisme med dannelse av farmakologisk aktivt uridinanalogtrifosfat (GS-461203), som kan inkorporeres i HCV RNA av NS5B-polymerase og medføre kjedeterminering. GS-461203 (den aktive metabolitten til sofosbuvir) hemmer verken humane DNA- og RNA-polymeraser eller mitokondriell RNA-polymerase.

Velpatasvir er en HCV-hemmer som påvirker HCV NS5A-proteinet, som er svært viktig for både RNA-replikasjon og dannelsen av HCV-virioner. *In vitro*-studier av resistensseleksjon og kryssresistens indikerer at NS5A er målet for virkningsmekanismen til velpatasvir.

Antiviral aktivitet

50 % effektiv konsentrasjonsverdi (EC_{50}) for sofosbuvir og velpatasvir overfor fullengde- eller kimeriske replika som koder for NS5B- og NS5A-sekvenser fra laboriestammer er oppgitt i tabell 4. EC_{50} -verdiene for sofosbuvir og velpatasvir overfor kliniske isolater er oppgitt i tabell 5.

Tabell 4: Aktivitet av sofosbuvir og velpatasvir overfor fullengde- eller kimeriske laboriereplika

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

NA = Ikke tilgjengelig

a. Gjennomsnittsverdi fra flere eksperimenter med samme laboriereplikon.

b. Stabile kimeriske 1b-replika som er bærere av NS5B-gener fra genotype 2b, 5a eller 6a ble brukt til testing.

c. Data fra ulike stammer av fullengde NS5A-replika eller kimeriske NS5A-replika som er bærere av fullengde NS5A-gener som inneholder L31 og M31 polymorfismer.

d. Data fra et kimerisk NS5A-replikon som er bærer av NS5A-aminosyrene 9-184.

Tabell 5: Aktivitet av sofosbuvir og velpatasvir overfor flyktige replika som inneholder NS5A eller NS5B fra kliniske isolater

Replikagenotype	Replika som inneholder NS5B fra kliniske isolater		Replika som inneholder NS5A fra kliniske isolater	
	Antall kliniske isolater	Median sofosbuvir EC ₅₀ , nM (område)	Antall kliniske isolater	Median velpatasvir EC ₅₀ , nM (område)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)

NA = Ikke tilgjengelig

Forekomsten av 40 % humant serum hadde ingen effekt på anti-HCV-aktiviteten til sofosbuvir, men reduserte anti-HCV-aktiviteten til velpatasvir 13 ganger overfor genotype 1a HCV-replika.

Vurdering av sofosbuvir i kombinasjon med velpatasvir viste ingen antagonistisk effekt på reduksjon av HCV RNA-nivåer i replikaceller.

Resistens

I cellekultur

HCV-replika med redusert følsomhet for sofosbuvir har vært studert i cellekulturer av flere genotyper, inkludert 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Redusert følsomhet for sofosbuvir ble satt i sammenheng med den primære NS5B-substitusjonen S282T i alle replika av genotyper som ble undersøkt. Stedsrettet mutagenese med S282T-substitusjon i replika av genotypene 1 til 6 ga 2 til 18 ganger redusert følsomhet for sofosbuvir og reduserte den virale replikasjonskapasiteten med 89 % til 99 %, sammenlignet med den korresponderende villtypen. I biokjemiske analyser ble evnen til det aktive trifosfatet av sofosbuvir (GS-461203) til hemming av rekombinant NS5B-polymerase fra genotypene 1b, 2a, 3a og 4a som uttrykker S282T-substitusjonen redusert, sammenlignet med evnen til å hemme villtypen av rekombinant NS5B-polymerase, vist som en 8,5 til 24 ganger økning i 50 % hemmende konsentrasjon (IC₅₀).

In vitro-seleksjon av HCV-replika med redusert følsomhet for velpatasvir ble utført i cellekulturer av flere genotyper, inkludert 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a og 6a. Varianter ble selektert ved de NS5A-resistensassosierte posisjonene 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 og 93. De resistensassosierte variantene (RAV-er) som ble selektert i 2 eller flere genotyper var F28S, L31I/V og Y93H. Stedsrettet mutagenese av kjente NS5A RAV-er viste at substitusjoner som ga > 100 ganger reduksjon av følsomhet overfor velpatasvir er M28G, A92K og Y93H/N/R/W i genotype 1a, A92K i genotype 1b, C92T og Y93H/N i genotype 2b, Y93H i genotype 3 og L31V og P32A/L/Q/R i genotype 6. Ingen enkeltsubstitusjoner som ble testet i genotypene 2a, 4a og 5a ga en > 100 ganger reduksjon av følsomhet overfor velpatasvir. Kombinasjoner av disse variantene viste ofte større reduksjoner i følsomhet overfor velpatasvir enn enkle RAV-er alene.

I kliniske studier

Studier av pasienter uten cirrhose og pasienter med kompensert cirrhose

I en samlet analyse av pasienter uten cirrhose eller med kompensert cirrhose som fikk Epclusa i 12 uker i tre fase III-studier, var 12 pasienter (2 med genotype 1 og 10 med genotype 3) kvalifisert for resistensanalyse på grunn av virologisk svikt. Ytterligere én pasient med genotype 3 HCV-infeksjon ved baseline ble reinfisert med genotype 1a HCV ved virologisk svikt og ble ekskludert fra den

virologiske analysen. Ingen pasienter med genotype 2, 4, 5 eller 6 HCV-infeksjon opplevde virologisk svikt.

Av de 2 pasientene med genotype 1 virologisk svikt hadde én pasient virus med oppstått NS5A RAV Y93N, og den andre pasienten hadde virus med oppstått NS5A RAV-er L31I/V og Y93H ved virologisk svikt. Begge pasienter hadde virus ved baseline som inneholdt NS5A RAV-er. Det ble ikke observert noen NS5B-nukleosidhemmer (NI) RAV-er ved svikt hos de 2 pasientene.

Av de 10 genotype 3 pasientene med virologisk svikt ble Y93H observert hos alle 10 pasientene ved svikt (6 hadde Y93H som forekom etter behandling og 4 pasienter hadde Y93H ved baseline og etter behandling). Det ble ikke observert noen NS5B NI RAV-er ved svikt hos de 10 pasientene.

Studier av pasienter med dekompensert cirrhose

I en fase III-studie av pasienter med dekompensert cirrhose som fikk Epclusa + RBV i 12 uker, var 3 pasienter (1 med genotype 1 og 2 med genotype 3) kvalifisert for resistensanalyse på grunn av virologisk svikt. Ingen pasienter med genotype 2 eller 4 HCV-infeksjon i gruppen som fikk Epclusa + RBV i 12 uker opplevde virologisk svikt.

Den ene pasienten med genotype 1 HCV og virologisk svikt hadde ingen NS5A- eller NS5B RAV-er ved svikten.

Av de 2 pasientene med genotype 3 og virologisk svikt, hadde én NS5A RAV Y93H som forekom ved svikten. En annen pasient hadde virus med Y93H ved baseline og virologisk svikt, og utviklet også lave nivåer (< 5 %) av NS5B NI RAV-er N142T og E237G ved svikten. Farmakokinetiske data fra denne pasienten var konsistente med manglende etterlevelse av behandlingen.

I denne studien utviklet 2 pasienter behandlet med Epclusa i 12 eller 24 uker uten ribavirin NS5B S282T med lave nivåer (< 5 %) sammen med L159F.

Effekt av baseline HCV-resistensassosierte varianter på behandlingsresultat

Studier av pasienter uten cirrhose og pasienter med kompensert cirrhose

Det ble utført analyser for å utforske sammenhengen mellom allerede eksisterende NS5A RAV-er ved baseline og behandlingsresultat for pasienter uten cirrhose eller med kompensert cirrhose i tre kliniske fase III-studier (ASTRAL-1, ASTRAL-2 og ASTRAL-3). Av de 1035 pasientene som ble behandlet med sofosbuvir/velpatasvir i tre kliniske fase III-studier ble 1023 pasienter inkludert i analysen av NS5A RAV-er. 7 pasienter ble ekskludert da de verken oppnådde vedvarende virologisk respons (SVR12) eller hadde virologisk svikt, og ytterligere 5 pasienter ble ekskludert da gensekvenseringen for NS5A var mislykket. I den samlede analysen av fase III-studiene hadde 380/1023 (37 %) pasienters virus NS5A RAV-er ved baseline. Genotype 2, 4 og 6 HCV-infiserte pasienter hadde en høyere prevalens av NS5A RAV-er (henholdsvis 70 %, 63 % og 52 %), sammenlignet med genotype 1 (23 %), genotype 3 (16 %) og genotype 5 (18 %) HCV-infiserte pasienter.

Baseline RAV-er hadde ingen relevant innvirkning på SVR12-ratene hos pasienter med genotype 1, 2, 4, 5 og 6 HCV, slik det er oppsummert i tabell 6. Genotype 3-infiserte pasienter med NS5A RAV Y93H ved baseline hadde en lavere SVR12-rate enn pasienter uten Y93H etter behandling med Epclusa i 12 uker, slik det er oppsummert i tabell 7. I ASTRAL-3-studien ble Y93H RAV påvist ved baseline hos 9 % av pasientene som ble behandlet med Epclusa.

Tabell 6: SVR12 hos pasienter med eller uten NS5A RAV-er ved baseline etter HCV-genotype (studiene ASTRAL-1, ASTRAL-2 og ASTRAL-3)

	Epclusa 12 uker			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotype 2, 4, 5 eller 6	Totalt
Med enhver baseline NS5A RAV	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Uten baseline NS5A RAV-er	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabell 7: SVR12 hos pasienter med eller uten baseline Y93H, 1 % Cut-off (resistensanalysepopulasjonssett) ASTRAL-3

	Epclusa 12 uker		
	Alle pasienter (n = 274)	Cirrhotiske (n = 80)	Ikke-cirrhotiske (n = 197)
Totalt	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 % KI	92,9 % til 98,0 %	82,8 % til 96,4 %	92,8 % til 98,6 %
SVR med Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 % KI	63,9 % til 95,5 %	6,8 % til 93,2 %	69,6 % til 98,8 %
SVR uten Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 % KI	94,3 % til 98,9 %	85,3 % til 97,8 %	95,9 % til 99,9 %

NS5B NI RAV S282T ble ikke påvist i baseline NS5B-sekvensen hos pasienter i fase 3-studiene. SVR12 ble oppnådd hos alle 77 pasienter som hadde baseline NS5B NI RAV-er, inkludert N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I og S282G+V321I.

Studier av pasienter med dekompensert cirrhose (CPT klasse B)

Det ble utført analyser for å utforske sammenhengen mellom allerede eksisterende NS5A RAV-er ved baseline og behandlingsresultat for pasienter med kompensert cirrhose i én fase III-studie (ASTRAL-4). Av de 87 pasientene som ble behandlet med Epclusa + RBV, ble 85 pasienter inkludert i analysen av NS5A RAV-er. 2 pasienter ble ekskludert da de verken oppnådde SVR12 eller hadde virologisk svikt. Av de pasientene som fikk behandling med Epclusa + RBV i 12 uker, hadde 29 % (25/85) av pasientene baseline virus med NS5A RAV-er: 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) og 50 % (1/2) for pasienter med henholdsvis genotype 1, 2, 3 og 4 HCV.

SVR12 hos pasienter med eller uten baseline NS5A RAV-er i gruppen med Epclusa + RBV i 12 uker i denne studien vises i tabell 8.

Tabell 8: SVR12 hos pasienter med eller uten NS5A RAV-er ved baseline etter HCV-genotype (ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 uker			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotype 2 og 4	Totalt
Med enhver baseline NS5A RAV	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Uten baseline NS5A RAV-er	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Den ene pasienten med genotype 3 som hadde NS5A RAV-er ved baseline og ikke oppnådde SVR12 hadde NS5A-substitusjonen Y93H ved baseline. Farmakokinetiske data var konsistente med manglende etterlevelse av behandlingen.

Tre pasienter i gruppen med Epclusa + RBV i 12 uker hadde baseline NS5B NI RAV-er (N142T og L159F), og alle tre pasientene oppnådde SVR12.

Kryssresistens

In vitro-data antyder at de fleste NS5A RAV-er som gir resistens mot ledipasvir og daklatasvir forble følsomme overfor velpatasvir. Velpatasvir var fullstendig aktiv overfor den sofosbuvir-resistensassosierte substitusjonen S282T i NS5B, mens alle velpatasvir-resistensassosierte substitusjoner i NS5A var fullstendig følsomme overfor sofosbuvir. Både sofosbuvir og velpatasvir var fullstendig aktive overfor substitusjoner assosiert med resistens mot andre direkte virkende antivirale legemidler med andre virkningsmekanismer, som NS5B ikke-nukleosidhemmere og NS3-proteasehemmere. Effekten av Epclusa er ikke vurdert hos pasienter som tidligere har hatt behandlingssvikt med andre regimer som inkluderer en NS5A-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Epclusa ble evaluert i tre fase III-studier av pasienter med genotype 1 til 6 HCV-infeksjon med eller uten kompensert cirrhose, én fase III-studie av pasienter med genotype 1 til 6 HCV-infeksjon med dekompensert cirrhose, og én fase III-studie av pasienter med genotype 1 til 6 HCV-infeksjon med samtidig HCV/HIV-1-infeksjon, slik det er sammenfattet i tabell 9.

Tabell 9: Studier utført med Epclusa hos pasienter med genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 HCV-infeksjon

Studie	Populasjon	Studiearmer (Antall pasienter behandlet)
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5 og 6 TN og TE, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Epclusa 12 uker (624) Placebo 12 uker (116)
ASTRAL-2	Genotype 2 TN og TE, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Epclusa 12 uker (134) SOF+RBV 12 uker (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 TN og TE, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Epclusa 12 uker (277) SOF+RBV 24 uker (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6 TN og TE, med CPT klasse B dekompensert cirrhose	Epclusa 12 uker (90) Epclusa + RBV 12 uker (87) Epclusa 24 uker (90)
ASTRAL-5	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6 TN og TE, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose, med HCV/HIV-1-koinfeksjon	Epclusa 12 uker (106)

TN = behandlingsnaive pasienter; TE = behandlingserfarne pasienter (inkludert de som hadde behandlingssvikt med et regime basert på peginterferon alfa + ribavirin, med eller uten en HCV-proteasehemmer)

Ribavirindosen var vektbasert (1000 mg daglig, fordelt på to doser for pasienter < 75 kg og 1200 mg for de ≥ 75 kg) og fordelt på to doser når det ble brukt i kombinasjon med sofosbuvir i studiene ASTRAL-2 og ASTRAL-3 eller i kombinasjon med Epclusa i ASTRAL-4-studien. Dosejusteringer av ribavirin ble utført i henhold til preparatomtalen for ribavirin. Serum HCV RNA-nivåer ble målt i de kliniske studiene ved bruk av COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (versjon 2.0) med laveste grense for kvantifisering (LLOQ) på 15 IE/ml. Vedvarende virologisk respons (SVR12), definert som HCV RNA mindre enn LLOQ 12 uker etter avsluttet behandling, var det primære endepunktet for å bestemme helbredelsesraten av HCV.

Kliniske studier av pasienter uten cirrhose og pasienter med kompensert cirrhose

Genotype 1, 2, 4, 5 og 6 HCV-infiserte voksne – ASTRAL-1 (studie 1138)

ASTRAL-1 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som evaluerte 12 ukers behandling med Epclusa, sammenlignet med 12 uker med placebo hos pasienter med genotype 1, 2, 4, 5 eller 6 HCV-infeksjon. Pasienter med genotype 1, 2, 4 eller 6 HCV-infeksjon ble randomisert i forholdet 5:1 til behandling med Epclusa i 12 uker eller placebo i 12 uker. Pasienter med genotype 5 HCV-infeksjon ble inkludert i gruppen med Epclusa. Randomisering ble stratifisert etter HCV genotype (1, 2, 4, 6 og ubestemmelig) og nærvær eller fravær av cirrhose.

Demografi og karakteristika ved baseline ble balansert på tvers av Epclusa- og placebogruppen. Hos de 740 pasientene som ble behandlet var median alder 56 år (område: 18 til 82); 60 % av pasientene var menn; 79 % var hvite, 9 % var svarte; 21 % hadde en kroppsmasseindeks ved baseline på minst 30 kg/m²; andelen av pasientene som hadde genotype 1, 2, 4, 5 eller 6 HCV-infeksjon var henholdsvis 53 %, 17 %, 19 %, 5 % og 7 %; 69 % hadde ikke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); 74 % hadde baseline HCV RNA-nivåer på minst 800 000 IE/ml; 19 % hadde kompensert cirrhose og 32 % var behandlingserfarne.

Tabell 10 viser SVR12 for ASTRAL-1-studien etter HCV-genotype. Ingen pasienter i placebogruppen oppnådde SVR12.

Tabell 10: SVR12 i studien ASTRAL-1 etter HCV-genotype

	Epclusa 12 uker (n = 624)							
	Totalt (alle GT-er) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Totalt (n = 328)				
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Resultat for pasienter uten SVR12								
Virologisk svikt under behandling	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Tilbakefall ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Annet ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotype

a. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR12, og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt.

Genotype 2 HCV-infiserte voksne – ASTRAL-2 (studie 1139)

ASTRAL-2 var en randomisert, åpen studie som evaluerte 12 ukers behandling med Epclusa, sammenlignet med 12 ukers behandling med SOF+RBV hos pasienter med genotype 2 HCV-infeksjon. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til behandling med Epclusa i 12 uker eller SOF+RBV i 12 uker. Randomisering ble stratifisert etter nærvær eller fravær av cirrhose og tidligere behandlingserfaring (behandlingsnaive *versus* behandlingserfarne).

Demografi og karakteristika ved baseline ble balansert på tvers av de to behandlingsgruppene. Hos de 266 pasientene som ble behandlet var median alder 58 år (område: 23 til 81); 59 % av pasientene var menn; 88 % var hvite, 7 % var svarte; 33 % hadde en kroppsmasseindeks ved baseline på minst 30 kg/m²; 62 % hadde ikke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); 80 % hadde baseline HCV RNA-nivåer på minst 800 000 IE/ml; 14 % hadde kompensert cirrhose og 15 % var behandlingserfarne.

Tabell 11 viser SVR12 for ASTRAL-2-studien.

Tabell 11: SVR12 i studien ASTRAL-2 (HCV-genotype 2)

	Epclusa 12 uker (n = 134)	SOF+RBV 12 uker (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Resultat for pasienter uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0/134	0/132
Tilbakefall ^a	0/133	5 % (6/132)
Annet ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR12, og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt.

Behandling med Epclusa i 12 uker viste statistisk overlegenhet ($p = 0,018$) over behandling med SOF+RBV i 12 uker (behandlingsforskjell +5,2 %; 95 % konfidensintervall: +0,2 % til +10,3 %)

Genotype 3 HCV-infiserte voksne – ASTRAL-3 (studie 1140)

ASTRAL-3 var en randomisert, åpen studie som evaluerte 12 ukers behandling med Epclusa, sammenlignet med 24 ukers behandling med SOF+RBV hos pasienter med genotype 3 HCV-infeksjon. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til behandling med Epclusa i 12 uker eller SOF+RBV i 24 uker. Randomisering ble stratifisert etter nærvær eller fravær av cirrhose og tidligere behandlingserfaring (behandlingsnaive *versus* behandlingserfarne).

Demografi og karakteristika ved baseline ble balansert på tvers av de to behandlingsgruppene. Hos de 552 pasientene som ble behandlet var median alder 52 år (område: 19 til 76); 62 % av pasientene var menn; 89 % var hvite, 9 % var asiatiske; 1 % var svarte; 20 % hadde en kroppsmasseindeks ved baseline på minst 30 kg/m²; 61 % hadde ikke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); 70 % hadde baseline HCV RNA-nivåer på minst 800 000 IE/ml; 30 % hadde kompensert cirrhose og 26 % var behandlingserfarne.

Tabell 12 viser SVR12 for ASTRAL-3-studien.

Tabell 12: SVR12 i studien ASTRAL-3 (HCV-genotype 3)

	Epclusa 12 uker (n = 277)	SOF+RBV 24 uker (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Resultat for pasienter uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0/277	< 1 % (1/275)
Tilbakefall ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Annet ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR12, og som ikke tilfredstilte kriteriene for virologisk svikt.

Behandling med Epclusa i 12 uker viste statistisk overlegenhet ($p < 0,001$), sammenlignet med behandling med SOF+RBV i 24 uker (behandlingsforskjell +14,8 %; 95 % konfidensintervall: +9,6 % til +20,0 %).

SVR 12 for utvalgte undergrupper er fremstilt i tabell 13.

Tabell 13: SVR12 for utvalgte undergrupper i studien ASTRAL-3 (HCV-genotype 3)

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

a. Fem pasienter med manglende cirrhosestatus i gruppen med SOF+RBV 24 uker ble ekskludert fra denne undergruppeanalysen.

Kliniske studier av pasienter med dekompensert cirrhose– ASTRAL-4 (studie 1137)

ASTRAL-4 var en randomisert, åpen studie av pasienter med genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 HCV-infeksjon og CPT klasse B cirrhose. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1:1 til behandling med Epclusa i 12 uker, Epclusa + RBV i 12 uker eller Epclusa i 24 uker. Randomisering ble stratifisert etter HCV genotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 og ubestemmelig).

Demografi og karakteristika ved baseline ble balansert på tvers av behandlingsgruppene. Hos de 267 pasientene som ble behandlet var median alder 59 år (område: 40 til 73); 70 % av pasientene var menn; 90 % var hvite, 6 % var svarte; 42 % hadde en kroppsmasseindeks ved baseline på minst 30 kg/m². Andelen av pasientene med genotype 1, 2, 3, 4 og 6 HCV var henholdsvis 78 %, 4 %, 15 %, 3 % og < 1 % (1 pasient). Ingen pasienter med genotype 5 HCV-infeksjon ble inkludert. 76 % av pasientene hadde ikke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); 56 % hadde baseline HCV RNA-nivåer på minst 800 000 IE/ml, 55 % var behandlingserfarne; henholdsvis 90 % og 95 % av pasientene hadde CPT klasse B cirrhose og MELD (Model for End Stage Liver Disease)-skår ≤ 15 ved baseline.

Tabell 14 viser SVR12 for ASTRAL-4-studien etter HCV-genotype.

Tabell 14: SVR12 i studien ASTRAL-4 etter HCV-genotype

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

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

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

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

Tabell 15 viser virologisk resultat for pasienter med genotype 1 og 3 HCV-infeksjon i ASTRAL-4-studien.

Ingen pasienter med genotype 2, 4 eller 6 HCV-infeksjon opplevde virologisk svikt.

Tabell 15: Virologisk resultat for pasienter med genotype 1 og 3 HCV-infeksjon i ASTRAL-4-studien

	Epclusa 12 uker	Epclusa + RBV 12 uker	Epclusa 24 uker
Virologisk svikt (tilbakefall og behandlingssvikt)			
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)
Annet^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Ingen pasienter med genotype 1 HCV-infeksjon opplevde virologisk svikt.

b. Én pasient hadde virologisk svikt under behandlingen; farmakokinetiske data fra denne pasienten var konsistente med manglende etterlevelse av behandlingen.

c. Én pasient hadde virologisk svikt under behandlingen.

d. Andre inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR12, og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt.

Endringer i parametrene funnet i CPT-skårssystemet hos pasienter som oppnådde SVR12 i ASTRAL-4 (alle 3 regimer) er vist i tabell 16.

Tabell 16: Endringer i CPT-skårparametrene fra baseline til uke 12 og 24 etter behandling hos pasienter som oppnådde SVR12, ASTRAL-4

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

Merk: Baselinefrekvens av ascites var: 20 % ingen, 77 % mild/moderat, 3 % alvorlig

Baselinefrekvens av encefalopati var: 38 % ingen, 62 % grad 1–2.

Kliniske studier av pasienter med HCV/HIV-1-koinfeksjon – ASTRAL-5 (studie 1202)

ASTRAL-5 evaluerte 12 ukers behandling med Epclusa hos pasienter med genotype 1, 2, 3 eller 4 HCV-infeksjon med samtidig HIV-1-infeksjon (HCV-genotype 5 og 6 tillatt, men ingen slike pasienter ble inkludert). Pasientene fikk stabil HIV-1-antiretroviral behandling som inkluderte emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat eller abacavir/lamivudin administrert med en ritonavir-

forsterket proteasehemmer (atazanavir, darunavir eller lopinavir), rilpivirin, raltegravir eller emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat/elvitegravir/kobicistat.

Hos de 106 pasientene som ble behandlet var median alder 57 år (område: 25 til 72); 86 % av pasientene var menn; 51 % var hvite; 45 % var svarte; 22 % hadde en kroppsmasseindeks ved baseline $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 19 pasienter (18 %) hadde kompensert cirrhose og 29 % var behandlingserfarne. Totalt gjennomsnittlig CD4+-tall var 598 celler/ μl (område: 183–1513 celler/ μl).

Tabell 17 viser SVR12 for ASTRAL-5-studien etter HCV-genotype.

Tabell 17: SVR12 i studie ASTRAL-5 etter HCV-genotype

	Epclusa 12 uker (n = 106)						
	Totalt (alle GT-er) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Totalt (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Resultat for pasienter uten SVR							
Virologisk svikt under behandling	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Tilbakefall ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Annet ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotype

a. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer pasienter som ikke oppnådde SVR12, og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt.

SVR12 ble oppnådd hos 19/19 pasienter med cirrhose. Ingen pasienter hadde HIV-1-tilbakefall i løpet av studiens varighet, og CD4+-tallene var stabile under behandlingen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Epclusa i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Eldre

Kliniske studier av Epclusa omfattet 156 pasienter i alderen fra 65 år og oppover (12 % av totalt antall pasienter i de kliniske fase III-studiene). Responsratene som ble observert for forsøkspersoner ≥ 65 år var de samme som hos pasienter < 65 år i alle behandlingsgrupper.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

De farmakokinetiske egenskapene til sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir er evaluert hos friske, voksne forsøkspersoner og hos pasienter med kronisk hepatitt C. Etter oral administrasjon av Epclusa, ble sofosbuvir raskt absorbert og maksimal median plasmakonsentrasjon ble observert 1 time etter dosering. Median maksimal plasmakonsentrasjon av GS-331007 ble observert 3 timer etter dosering. Median maksimal plasmakonsentrasjon av velpatasvir ble observert 3 timer etter dosering.

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter, var gjennomsnittlig steady-state AUC_{0-24} for sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1428) og velpatasvir (n = 1425) henholdsvis 1260, 13 970 og 2970 $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{ml}$. Steady-state C_{max} for sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir var henholdsvis 566, 868 og 259 ng/ml . Sofosbuvir og GS-331007 AUC_{0-24} og C_{max} var tilsvarende hos friske voksne forsøkspersoner og pasienter med HCV-infeksjon. I forhold til friske

forsøkspersoner (n = 331) var velpatasvir AUC₀₋₂₄ og C_{max} henholdsvis 37 % lavere og 41 % lavere hos HCV-infiserte pasienter.

Effekten av mat

I forhold til fastende tilstand ga administrasjonen av en enkeltdose med Epclusa med et måltid med moderat fettinnhold (~600 kcal, 30 % fett) eller et måltid med høyt fettinnhold (~800 kcal, 50 % fett) en økning av AUC_{0-inf} for velpatasvir på henholdsvis 34 % og 21 % og en økning av C_{max} for velpatasvir på henholdsvis 31 % og 5 %. Måltidene med moderat eller høyt fettinnhold økte AUC_{0-inf} for sofosbuvir med henholdsvis 60 % og 78 %, men det var ingen betydelig påvirkning av C_{max} for sofosbuvir. Måltidene med moderat eller høyt fettinnhold endret ikke AUC_{0-inf} for GS-331007, men medførte reduksjon av C_{max} på henholdsvis 25 % og 37 %. Responsratene i fase III-studiene var de samme hos HCV-infiserte pasienter som fikk Epclusa med mat eller uten mat. Epclusa kan administreres uten å ta hensyn til mat.

Distribusjon

Ca. 61–65 % av sofosbuvir er bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 1 mikrog/ml til 20 mikrog/ml. Proteinbindingen av GS-331007 var minimal i humant plasma. Etter en enkeltdose på 400 mg med [¹⁴C]-sofosbuvir hos friske forsøkspersoner, var forholdet blod/plasma for [¹⁴C]-radioaktivitet ca. 0,7.

Velpatasvir er > 99,5 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 0,09 mikrog/ml til 1,8 mikrog/ml. Etter en enkeltdose på 100 mg med [¹⁴C]-velpatsvir hos friske forsøkspersoner, var forholdet blod/plasma for [¹⁴C]-radioaktivitet mellom 0,52 og 0,67.

Biotransformasjon

Sofosbuvir metaboliseres i stor grad i leveren til farmakologisk aktivt nukleosidanalogtrifosfat GS-461203. Den metabolske aktiveringsmekanismen omfatter sekvensiell hydrolyse av karboksylesterenheten katalysert av humant katepsin A (CatA) eller karboksylesterase 1 (CES1) og fosforamidatspalting av histidintriad-nukleotidbindingsprotein 1 (HINT1) etterfulgt av fosforylering via pyrimidinnukleotidbiosynteseveien. Defosforylering resulterer i dannelsen av nukleosidmetabolitten GS-331007 som ikke effektivt kan refosforyleres og mangler anti-HCV-aktivitet *in vitro*. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke substrater eller hemmere av UGT1A1- eller CYP3A4-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2D6-enzymene. Etter en enkelt oral dose med 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, sto GS-331007 for ca. > 90 % av den totale systemiske eksponeringen.

Velpatasvir er et substrat for CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 ved langsom metabolisme. Etter en enkelt dose med 100 mg [¹⁴C]-velpatsvir, var mesteparten (> 98 %) av radioaktiviteten i plasma fra modersubstansen. Metabolittene som ble identifisert i humant plasma var monohydroksylert og desmetylert velpatsvir. Uendret velpatsvir er hovedformen som er tilstede i feces.

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose med 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, var den totale gjennomsnittlige utskillelsen av [¹⁴C]-radioaktivitet mer enn 92 %, med ca. 80 %, 14 % og 2,5 % utskilt i henholdsvis urin, feces og utåndet luft. Mesteparten av sofosbuvirdosen som ble utskilt i urinen var GS-331007 (78 %) mens 3,5 % ble utskilt som sofosbuvir. Disse dataene indikerer at nyreclearance er den viktigste eliminasjonsveien for GS-331007. Median terminal halveringstid for sofosbuvir og GS-331007 etter administrasjon av Epclusa var henholdsvis 0,5 og 25 timer.

Etter en oral enkeltdose med 100 mg [¹⁴C]-velpatsvir, var den totale gjennomsnittlige utskillelsen av [¹⁴C]-radioaktivitet 95 %, med ca. 94 % og 0,4 % utskilt i henholdsvis feces og urin. Uendret velpatsvir var hovedformen tilstede i feces og sto for gjennomsnittlig 77 % av den administrerte dosen, etterfulgt av monohydroksylert velpatsvir (5,9 %) og desmetylert velpatsvir (3,0 %). Disse dataene indikerer at galleutskillelse av modersubstansen er en viktig eliminasjonsvei for velpatsvir. Median terminal halveringstid for velpatsvir etter administrasjon av Epclusa var ca. 15 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Velpatasvir AUC øker på en nesten doseproporsjonal måte i doseområdet 25 til 150 mg. AUC for sofosbuvir og GS-331007 er nesten doseproporsjonal i doseområdet 200 mg til 1200 mg.

In vitro-potensial for legemiddelinteraksjoner med sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir og velpatasvir er substrater for legemiddeltransportørene P-gp og BCRP, mens GS-331007 ikke er det. Velpatasvir er også et substrat for OATP1B. Langsom metabolisme av velpatasvir forårsaket av CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 ble observert *in vitro*.

Velpatasvir er en hemmer av legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3, og dets påvirkning av disse transportørene er primært begrenset til absorpsjonsprosessen. Ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner er velpatasvir ikke en hemmer av levertransportører av gallsalter (BSEP), natriumtaurokolat kotransportørprotein (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 eller organisk kation-transportør (OCT) 1, nyretransportørene OCT2, OAT1, OAT3, multiresistensprotein 2 (MRP2) eller multi- og toksinekstruderingsprotein (MATE) 1 eller CYP eller uridylglukuronosyltransferase-(UGT) 1A1-enzymet.

Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hemmere av legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. GS-331007 er ikke en hemmer av OAT1, OCT2 og MATE1.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Rase og kjønn

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller som har med rase eller kjønn å gjøre er identifisert for sofosbuvir, GS-331007 eller velpatasvir.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter viste at innenfor det analyserte aldersområdet (18 til 82 år) hadde ikke alder klinisk relevant effekt på eksponeringen av sofosbuvir, GS-331007 eller velpatasvir.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert hos HCV-negative pasienter med lett ($eGFR \geq 50$ og < 80 ml/minutt/1,73 m²), moderat ($eGFR \geq 30$ og < 50 ml/minutt/1,73 m²) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 30$ ml/minutt/1,73 m²) og pasienter med ESRD som trengte hemodialyse, etter en enkeltdose med 400 mg sofosbuvir. I forhold til pasienter med normal nyrefunksjon ($eGFR > 80$ ml/minutt/1,73 m²) var sofosbuvirs AUC_{0-inf} 61 %, 107 % og 171 % høyere ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, mens GS-331007s AUC_{0-inf} var henholdsvis 55 %, 88 % og 451 % høyere. Hos pasienter med ESRD var sofosbuvirs AUC_{0-inf} 28 % høyere når sofosbuvir ble dosert 1 time før hemodialyse, sammenlignet med 60 % høyere når sofosbuvir ble dosert 1 time etter hemodialyse. AUC_{0-inf} for GS-331007 hos pasienter med ESRD som fikk administrert sofosbuvir henholdsvis 1 time før eller 1 time etter hemodialyse var minst 10 ganger og 20 ganger høyere. GS-331007 fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på ca. 53 %. Etter en enkeltdose på 400 mg sofosbuvir, fjernet en 4 timers hemodialyse 18 % av administrert dose (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken til velpatasvir ble studert med en enkeltdose på 100 mg velpatasvir hos HCV-negative pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 30$ ml/minutt ved Cockcroft-Gault). I forhold til personer med normal nyrefunksjon var AUC_{inf} for velpatasvir 50 % høyere hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert etter 7-dagers dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-infiserte pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse B eller C). I forhold til pasienter med normal leverfunksjon var sofosbuvirs AUC_{0-24} 126 % og 143 % høyere ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens GS-331007s AUC_{0-24} var henholdsvis 18 % og 9 % høyere. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter indikerte at cirrhose

(inkludert dekompensert cirrhose) ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen av sofosbuvir og GS-331007.

Farmakokinetikken til velpatasvir ble studert med en enkeltdose med 100 mg velpatasvir hos HCV-infiserte pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse B eller C). Sammenlignet med personer med normal leverfunksjon var total plasmaeksponering (AUC_{inf}) for velpatasvir den samme hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter indikerte at cirrhose (inkludert dekompensert cirrhose) ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen av velpatasvir (se pkt. 4.2).

Kroppsvekt

Kroppsvekt hadde ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen av sofosbuvir eller velpatasvir i henhold til en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sofosbuvir

I studier med gnagere kunne ikke eksponering for sofosbuvir påvises, sannsynligvis på grunn av høy esteraseaktivitet, og eksponering for hovedmetabolitten GS-331007 ble i stedet anvendt for å estimere eksponeringsmarginer.

Sofosbuvir var ikke gentoksisk ved *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo*-mikronukleusanalyser hos mus. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotter og kaniner i studier av utviklingstoksisitet med sofosbuvir. Sofosbuvir hadde ingen negative effekter på atferd, reproduksjon eller utvikling av avkom i studier av pre- og postnatal utvikling hos rotter.

Sofosbuvir var ikke karsinogent i 2-års karsinogenitetsstudier av mus og rotte med eksponeringer av GS-331007 opptil henholdsvis 15 og 9 ganger høyere enn human eksponering.

Velpatasvir

Velpatasvir var ikke gentoksisk ved *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo*-mikronukleusanalyser hos rotter.

Velpatasvir var ikke karsinogent i 6-måneders karsinogenitetsstudien av rasH2-transgene mus og 2-års karsinogenitetsstudien på rotter ved eksponeringer henholdsvis minst 50 ganger og 5 ganger høyere enn human eksponering.

Velpatasvir har ingen bivirkninger ved parring og fertilitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos mus og rotter i studier av utviklingstoksisitet med velpatasvir ved AUC-eksponeringer henholdsvis ca. 31 og 6 ganger høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose. Derimot ble en teratogen effekt indikert hos kaniner hvor man så en økning i totale viscerale misdannelser blant eksponerte dyr ved AUC-eksponeringer på opptil 0,7 ganger human eksponering ved anbefalt klinisk dose. Relevansen av disse resultatene for mennesker er ikke kjent. Velpatasvir hadde ingen negative effekter på atferd, reproduksjon eller utvikling av avkom i studier av pre- og postnatal utvikling hos rotter ved AUC-eksponeringer som var ca. 5 ganger høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Kopovidon
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid
Polyetylenglykol
Talkum
Jernoksid, rødt

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Epclusa tabletter er pakket i bokser av høytetthetspolyetylen (HDPE) med barnesikret lukkeanordning i polypropylen, som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter og polyestervatt.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: ytteresker som inneholder 1 boks med 28 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1116/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06 juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carringtonhill
County Cork
IRLAND

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency),
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å evaluere tilbakefall av hepatocellulært karsinom som er assosiert med Epcclusa, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv sikkerhetsstudie med data fra en kohort av en veldefinert gruppe pasienter, basert på en avtalt protokoll. Den endelige studierapporten skal sendes inn innen:	Andre kvartal 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epclusa 400 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte
sofosbuvir/velpatasvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir og 100 mg velpatasvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1116/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epclusa [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Epclusa 400 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte sofosbuvir/velpatasvir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Epclusa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Epclusa
3. Hvordan du bruker Epclusa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Epclusa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Epclusa er og hva det brukes mot

Epclusa er et legemiddel som inneholder virkestoffene sofosbuvir og velpatasvir i én enkelt tablett. Den gis som behandling av en kronisk (langvarig) virusinfeksjon i leveren kalt hepatitt C hos voksne som er 18 år og eldre.

Virkestoffene i dette legemidlet fungerer sammen ved å blokkere to ulike proteiner som viruset trenger for å vokse og reproducere seg selv, noe som gjør det mulig å fjerne infeksjonen permanent fra kroppen.

Epclusa brukes noen ganger sammen med et annet legemiddel, ribavirin.

Det er svært viktig at du også leser pakningsvedleggene til ethvert annet legemiddel du skal ta sammen med Epclusa. Dersom du har spørsmål vedrørende legemidlene dine, rådfør deg med lege eller apotek.

2. Hva du må vite før du bruker Epclusa

Bruk ikke Epclusa

- **Dersom du er allergisk** overfor sofosbuvir, velpatasvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ Hvis dette gjelder deg, **må du ikke ta Epclusa, og fortelle det til legen din umiddelbart.**

- **Hvis du tar noen av følgende legemidler:**

- **rifampicin** og **rifabutin** (antibiotika som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose),
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum* – naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon),

- **karbamazepin, fenobarbital og fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og forebygge krampeanfoll),

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din dersom du:

- **har andre leverproblemer** enn hepatitt C, for eksempel
 - **dersom du har eller har hatt** en infeksjon med **hepatitt B-virus**, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyere;
 - **dersom du har hatt en levertransplantasjon**
- **har nyreproblemer**, ettersom Epclusa ikke er fullstendig undersøkt hos pasienter med alvorlige nyreproblemer;
- **får behandling for humant immunsviktvirus (HIV)-infeksjon**, ettersom legen kanskje ønsker å overvåke deg tettere.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Epclusa hvis:

- du for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt, legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme (legen din kan vurdere andre behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet).
- du har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som Epclusa.

Informér legen din umiddelbart dersom du bruker et legemiddel mot hjerterytme problemer og under behandling opplever følgende:

- kortpustethet
- ørhet
- hjertebank
- besvimelsesanfoll

Blodprøver

Legen vil ta blodprøver av deg før, under og etter behandling med Epclusa. Dette er for at:

- legen skal kunne bestemme om du skal ta Epclusa og hvor lenge.
- legen skal kunne bekrefte at behandlingen har virket og at du ikke lenger har hepatitt C-viruset.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Bruk av Epclusa hos barn og ungdom er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Epclusa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Blodfortynnende legemidler som warfarin og andre liknende legemidler (såkalte vitamin K-antagonister). Legen din kan trenge å ta hyppigere blodprøver av deg for å undersøke i hvilken grad blodet ditt leverer seg.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du er usikker.

Noen legemidler må ikke tas sammen med Epclusa.

- **Ikke ta noen andre legemidler som inneholder sofosbuvir, et av virkestoffene i Epclusa.**

Si fra til legen eller apoteket dersom du tar noen av legemidlene nedenfor:

- **amiodaron** som brukes mot uregelmessig hjerterytme,
- **rifapentin** (antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose),

- **okskarbazepin** (legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og forebygge krampeanfall),
- **tenofoviridisoproksilfumarat** eller andre legemidler som inneholder tenofoviridisoproksilfumarat, som brukes til å behandle HIV-infeksjon,
- **efavirenz** som brukes til behandling av HIV-infeksjon,
- **digoksin** som brukes til å behandle hjertelidelser,
- **dabigatran** som brukes til å fortynne blodet,
- **modafinil** som brukes til behandling av søvnforstyrrelser,
- **rosuvastatin** eller **andre statiner** som brukes til å behandle høyt kolesterol.

Bruk av Epclusa sammen noen av disse kan hindre legemidlene dine fra å virke som de skal, eller gjøre bivirkningene verre. Det kan hende at legen din er nødt til å gi deg et annet legemiddel eller justere dosen av legemidlet du tar. Denne endringen kan gjelde Epclusa eller et annet legemiddel du tar.

- **Rådfør deg med lege eller apotek** dersom du bruker legemidler som brukes til å behandle **magesår, halsbrann eller sure oppstøt**, da de kan minske mengden velpatasvir i blodet ditt. Disse legemidlene inkluderer:
 - syrenøytraliserende midler (f.eks. aluminium/magnesiumhydroksid eller kalsiumkarbonat). Disse skal tas minst 4 timer før eller 4 timer etter Epclusa;
 - protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Epclusa bør tas sammen med mat 4 timer før du bruker en protonpumpehemmer.
 - H₂-reseptorantagonister (som f.eks. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Dersom du trenger høye doser av disse legemidlene kan det hende legen din gir deg et annet legemiddel eller justerer dosen av legemidlet du tar.

Disse legemidlene kan redusere mengden velpatasvir i blodet. Hvis du tar ett eller flere av disse legemidlene, vil legen enten gi deg et annet legemiddel for magesår, halsbrann eller sure oppstøt, eller anbefale hvordan og når du skal ta det legemidlet.

Graviditet og prevensjon

Effektene av Epclusa under graviditet er ikke kjent. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Epclusa brukes noen ganger sammen med ribavirin. Ribavirin kan skade ditt ufødte barn. Det er derfor svært viktig at du (eller partneren din) ikke blir gravid under denne behandlingen eller i en periode etter fullført behandling. Du må lese avsnittet "Graviditet" i pakningsvedlegget til ribavirin svært nøye. Spør legen om effektive prevensjonsmetoder som passer for deg og partneren din.

Amming

Du må ikke amme under behandling med Epclusa. Det er ukjent om sofosbuvir eller velpatasvir, de to virkestoffene i Epclusa, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Epclusa påvirker sannsynligvis ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Epclusa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose

Den anbefalte dosen er **én tablett daglig i 12 uker.**

Svelg tablettene hel med eller uten mat. Ikke tygg, knus eller del tablettene, da den smaker svært bittert.

Dersom du tar et syrenøytraliserende middel, må du ta det minst 4 timer før eller minst 4 timer etter Epclusa.

Dersom du bruker en protonpumpehemmer, skal du ta Epclusa sammen med mat 4 timer før du bruker en protonpumpehemmer.

Dersom du kaster opp etter at du har tatt Epclusa, kan det påvirke mengden av Epclusa i blodet. Dette kan gjøre at Epclusa ikke virker som det skal.

- Dersom du kaster opp **mindre enn 3 timer etter** at du har tatt Epclusa, skal du ta en ny tablett.
- Dersom du kaster opp **mer enn 3 timer etter** at du har tatt Epclusa, trenger du ikke ta en ny tablett før den neste tablett skal tas.

Dersom du tar for mye av Epclusa

Dersom du tar mer enn anbefalt dose, skal du kontakte lege eller nærmeste akuttmottak umiddelbart for å få råd om hva du skal gjøre. Ha boksen med deg slik at du enkelt kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Epclusa

Det er viktig å ikke glemme en dose med dette legemidlet.

Dersom du glemmer en dose, beregn hvor lenge det er siden du sist tok Epclusa:

- **Hvis du husker det innen 18 timer** etter at du skulle ha tatt Epclusa, må du ta tablett så raskt som mulig. Ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er 18 timer eller mer** etter at du skulle ha tatt Epclusa, vent og ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser rett etter hverandre) som erstatning for en glemt dose.

Ikke avbryt behandling med Epclusa

Ikke avbryt behandling med dette legemidlet med mindre legen din sier at du skal gjøre det. Det er svært viktig at du fullfører hele behandlingsforløpet slik at legemidlet får best mulig sjans til å kurere hepatitt C-virusinfeksjonen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

→ **Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Epclusa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Epclusa

- **Virkestoffer er** sofosbuvir og velpatasvir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir og 100 mg velpatasvir.

- **Andre innholdsstoffer er**

Tablettkjerne:

Kopovidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, magnesiumstearat

Filmdrasjering:

PolyvinyLalkohol, titandioksid, polyetyLenglykol, talkum, rødt jernoksid

Hvordan Epclusa ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, diamantformede tabletter, med "GSI" gravert på den ene siden og "7916" på den andre siden. Tabletten er 20 mm lang og 10 mm bred.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- ytteresker som inneholder 1 boks med 28 filmdrasjerte tabletter

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.