

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epclusa 400 mg/100 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir och 100 mg velpatasvir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, diamantformad, filmdragerad tablett med måtten 20 mm x 10 mm, präglad på den ena sidan med "GSI" och med "7916" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epclusa är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Epclusa ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med HCV-infektion.

Dosering

Rekommenderad dos av Epclusa är en tablett som tas oralt, en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Tabell 1: Rekommenderad behandling och behandlingstid för alla HCV-genotyper

Patientpopulation ^a	Behandling och behandlingstid
Patienter utan cirros och patienter med kompenserad cirros	Epclusa i 12 veckor Tillägg av ribavirin kan övervägas hos genotyp 3-infekterade patienter med kompenserad cirros (se avsnitt 5.1)
Patienter med dekompenenserad cirros	Epclusa + ribavirin i 12 veckor

a. Inkluderar patienter med samtidig infektion med humant immunbristvirus (HIV) och patienter med återkommande HCV efter levertransplantation (se avsnitt 4.4).

Vid användning i kombination med ribavirin, se även produktresumén för läkemedlet som innehåller ribavirin.

Följande dosering rekommenderas då ribavirin fördelas på två dagliga doser tillsammans med föda:

Tabell 2: Riktlinjer för dosering av ribavirin vid samtidig administrering av Epclusa till patienter med dekompenenserad cirros

Patient	Ribavirindos
Cirros Child-Pugh-Turcotte (CPT) av klass B före transplantation	1 000 mg per dag för patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg för patienter som väger ≥ 75 kg
Cirros CPT klass C före transplantation CPT klass B eller C efter transplantation	Startdos på 600 mg som kan titreras upp till högst 1 000/1 200 mg (1 000 mg för patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg för patienter som väger ≥ 75 kg) om dosen tolereras väl. Om startdosen inte tolereras väl ska dosen sänkas i enlighet med klinisk indikation baserat på hemoglobinnivå

Om ribavirin används för genotyp 3-infekterade patienter med kompenserad cirros (före eller efter transplantation) är den rekommenderade dosen av ribavirin 1 000/1 200 mg (1 000 mg för patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg för patienter som väger ≥ 75 kg).

Se produktresumén för läkemedlet som innehåller ribavirin för information om dosmodifiering av ribavirin.

Patienterna ska instrueras att om kräkning inträffar inom 3 timmar efter dosintag ska en ny tablett Epclusa tas. Om kräkning inträffar mer än 3 timmar efter dosintag krävs ingen ytterligare dos av Epclusa (se avsnitt 5.1).

Vid glömd dos av Epclusa som upptäcks inom 18 timmar efter den normala tidpunkten ska patienten instrueras att ta tablett så snart som möjligt och patienten ska sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om det har gått mer än 18 timmar ska patienten instrueras att vänta och ta nästa dos av Epclusa vid den vanliga tidpunkten. Patienter ska instrueras att inte ta dubbel dos av Epclusa.

Patienter som tidigare har misslyckats med en behandling med en NS5A-innehållande regim Epclusa + ribavirin i 24 veckor kan övervägas (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Epclusa krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt för Epclusa har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) eller dialyskrävande kronisk njursvikt (ESRD) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Epclusa krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass A, B eller C) (se avsnitt 5.2). Säkerhet och effekt för Epclusa har utvärderats för cirrospatienter med CPT klass B, men inte för cirrospatienter med CPT klass C (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Epclusa för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja tablett hel, med eller utan föda (se avsnitt 5.2). På grund av den bittra smaken bör den filmdragerade tablett inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning med potenta P-gp- och CYP-inducerare

Samtidig administrering av läkemedel som är potenta P-glykoprotein (P-gp)- eller potenta cytokrom P450 (CYP)-inducerare (rifampicin, rifabutin, johannesört [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) medför signifikant sänkta plasmakoncentrationer av sofosbuvir och velpatasvir, och kan leda till minskad effekt av Epclusa (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Epclusa ska inte administreras samtidigt som andra läkemedel som innehåller sofosbuvir.

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när sofosbuvir i kombination med ett annat direktverkande antiviralmedel (DAA, ”direct-acting antiviral”) används samtidigt med amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Mekanismen är inte fastställd.

Samtidig användning av amiodaron var begränsad under den kliniska utvecklingen av sofosbuvir plus DAA. Fallen är potentiellt livshotande, och amiodaron får därför bara ges till patienter som får Epclusa när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas det att patienterna noga övervakas vid insättningen av Epclusa. Patienter som fastställs löpa hög risk för bradyarytmi ska kontinuerligt övervakas under 48 timmar i en lämplig sjukhusmiljö.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska lämplig övervakning vid behandling med Epclusa även ske för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron de senaste månaderna.

Alla patienter som får Epclusa i kombination med amiodaron med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen ska även varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får sådana symtom.

Patienter som tidigare har misslyckats med en behandling med en NS5A-innehållande regim

Det finns inga kliniska data avseende effekten av sofosbuvir/velpatasvir vid behandling av patienter med tidigare behandlingssvikt med en NS5A-innehållande regim. Behandling med Epclusa + RBV i 24 veckor kan dock övervägas för dessa patienter, i de fall man bedömer att det föreligger en hög risk för klinisk sjukdomsutveckling och andra behandlingsalternativ saknas. Bakgrunden som stödjer sådan re-behandling är jämförelsen av velpatasvirs *in vitro*-farmakologi och det mönster av NS5A-resistensassocierade varianter (RAV) som ofta ses hos patienter som har haft behandlingssvikt med andra NS5A-hämmarinnehållande regimer, liksom resultaten vid behandling med sofosbuvir/velpatasvir av NS5A-naiva patienter med baseline NS5A-RAV rekryterade till ASTRAL-studierna.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Epclusa krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerheten för Epclusa har inte bedömts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) eller dialyskrävande ESRD. Vid användning av Epclusa i kombination med ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

Användning med måttliga P-gp-inducerare eller måttliga CYP-inducerare

Läkemedel som är måttliga P-gp- eller måttliga CYP-inducerare (t.ex. oxkarbazepin, modafinil och efavirenz) kan sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir eller velpatasvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Epclusa. Samtidig administrering av sådana läkemedel med Epclusa rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning med vissa antiretrovirala behandlingar mot hiv

Epclusa har visats öka exponeringen av tenofovir, särskilt vid användning tillsammans med en hiv-regim innehållande tenofovirdisoproxilfumarat och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat). Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Epclusa och en farmakokinetisk förstärkare har inte fastställts. Den potentiella risken och nyttan associerad med samtidig administrering av Epclusa och fast doskombinationstablett innehållande elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller tenofovirdisoproxilfumarat administrerat tillsammans med en bostrad hiv-proteashämmare (t.ex. atazanavir eller darunavir) bör beaktas, särskilt hos patienter med ökad risk för nedsatt njurfunktion. Patienter som får Epclusa samtidigt med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller med tenofovirdisoproxilfumarat och en bostrad hiv-proteashämmare ska övervakas för tenofovirusassocierade biverkningar. Se produktresumén för tenofovirdisoproxilfumarat, emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat för rekommendationer om kontroll av njurfunktionen.

Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av hepatit C-virus med direktverkande antivirala medel har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med direktverkande antivirala medel ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatit B-virus)

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Cirros CPT klass C

Säkerhet och effekt för Epclusa har inte utvärderats hos patienter med CPT klass C cirros (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Levertransplanterade patienter

Säkerhet och effekt för Epclusa vid behandling av HCV-infektioner hos patienter som har genomgått levertransplantation har inte utvärderats. Behandling med Epclusa enligt rekommenderad dosering (se avsnitt 4.2) ska ske utifrån en bedömning av den potentiella nyttan och risken för den enskilda patienten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Epclusa innehåller sofosbuvir och velpatasvir kan alla interaktioner som har identifierats med dessa aktiva substanser förekomma med Epclusa.

Epclusas potential att påverka andra läkemedel

Velpatasvir är en hämmare av läkemedelstransportörerna P-gp, bröstcancerresistensprotein (BCRP), organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1 och OATP1B3. Samtidig administrering av Epclusa med läkemedel som är substrat för dessa transportörer kan öka exponeringen av sådana läkemedel. Se tabell 3 för exempel på interaktioner med känsliga substrat för P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin), och OATP (pravastatin).

Andra läkemedels potential att påverka Epclusa

Sofosbuvir och velpatasvir är substrat för läkemedelstransportörerna P-gp och BCRP. Velpatasvir är även substrat för läkemedelstransportören OATP1B. *In vitro*, har en långsam metabolisk omsättning av velpatasvir observerats med CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4. Läkemedel som är potenta P-gp-inducerare eller potenta CYP2B6-, CYP2C8- eller CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin,

johannesört, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) kan sänka plasmakoncentrationerna av sofosbuvir eller velpatasvir och medföra minskad terapeutisk effekt av sofosbuvir/velpatasvir. Användning av sådana läkemedel med Epclusa är kontraindicerade (se avsnitt 4.3). Läkemedel som är måttliga P-gp-inducerare eller måttliga CYP-inducerare (t.ex. oxkarbazepin, modafinil och efavirenz) kan sänka plasmakoncentrationerna av sofosbuvir eller velpatasvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Epclusa. Samtidig administrering med sådana läkemedel rekommenderas inte med Epclusa (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering med läkemedel som hämmar P-gp eller BCRP kan öka plasmakoncentrationerna av sofosbuvir eller velpatasvir. Läkemedel som hämmar OATP, CYP2B6, CYP2C8, eller CYP3A4 kan öka plasmakoncentrationen av velpatasvir. Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med Epclusa som medieras via P-gp-, BCRP-, OATP-, eller CYP450-hämmare förväntas inte; Epclusa kan administreras samtidigt med P-gp-, BCRP-, OATP- och CYP-hämmare.

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Epclusa, rekommenderas en noggrann övervakning av värdena för INR (International Normalised Ratio).

Interaktioner mellan Epclusa och andra läkemedel

Tabell 3 innehåller en lista med fastställda eller potentiella kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner (där 90 % konfidensintervall [KI] för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärdena låg inom "↔", låg över "↑" eller låg under "↓" de förutbestämda interaktionsgränserna). De läkemedelsinteraktioner som beskrivs bygger på studier utförda med antingen sofosbuvir/velpatasvir eller velpatasvir och sofosbuvir som enskilda substanser eller är förutsedda läkemedelsinteraktioner som kan förekomma med sofosbuvir/velpatasvir. Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 3: Interaktioner mellan Epclusa och andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Epclusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
SYRAHÄMMANDE MEDEL					
					Velpatasvirs löslighet minskar när pH ökar. Läkemedel som ökar pH i magsäcken förväntas sänka koncentrationen av velpatasvir.
<i>Antacida</i>					
T.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid; kalciumkarbonat (ökat pH i magsäcken)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Det bör gå 4 timmar mellan administrering av antacida och Epclusa.
<i>H₂-receptorantagonister</i>					
Famotidin (40 mg engångsdos)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -receptorantagonister kan administreras samtidigt med eller med ett tidsintervall från Epclusa vid en dos som inte överstiger doser jämförbara med famotidin 40 mg två gånger dagligen.
Famotidin doserat samtidigt med Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (ökat pH i magsäcken)					

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Eplusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Famotidin (40 mg engångsdos)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos) ^c Famotidin doserat 12 timmar före Eplusa ^d (ökat pH i magsäcken)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
Protonpumpshämmare					
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos på fastande mage) ^c Omeprazol doserat samtidigt med Eplusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (ökat pH i magsäcken)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Samtidig administrering av protonpumpshämmare rekommenderas inte. Om samtidig behandling anses nödvändig ska Eplusa administreras med föda och 4 timmar före administrering av protonpumpshämmare vid maximala doser jämförbara med omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos efter måltid) ^c Omeprazol doserat 4 timmar efter Eplusa ^d (ökat pH i magsäcken)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Interaktionen har inte studerats. Effekt på amiodaron-, velpatasvir-, och sofosbuvirkoncentrationer är okänd.				Använd endast om inga andra alternativ finns. Noggrann övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Eplusa (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Digoxin	Interaktion endast studerad med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administrering av Eplusa med digoxin kan öka koncentrationen av digoxin. Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk digoxinkoncentration rekommenderas vid samtidig administrering med Eplusa.
Digoxin (0,25 mg engångsdos) ^f /velpatasvir (100 mg engångsdos) (hämmning av P-gp)	Effekten på velpatasvirexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observerat:</i> Digoxin				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Eplusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatranetexilat (hämmning av P-gp)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Klinisk övervakning avseende tecken på blödning och anemi rekommenderas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med Eplusa. Ett koagulationstest bidrar till att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av ökad dabigatranexponering.
Vitamin K-antagonister	Inga interaktionsstudier har utförts.				Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Eplusa.
ANTIEPILEPTIKA					
Karbamazepin Fenytoin Fenobarbital (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Eplusa är kontraindicerat med karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, potenta P-gp- och CYP-inducerare (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Samtidig administrering av Eplusa med oxkarbazepin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och velpatasvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Eplusa. Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIMYKOTIKA					
Ketokonazol	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Ingen dosjustering av Eplusa eller ketokonazol krävs.
Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen)/velpatasvir (100 mg engångsdos) ^d	Effekten på ketokonazolexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Ketokonazol				
(hämmning av P-gp och CYP) Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Posakonazol ^e Isavukonazol ^e	<i>Observerat:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Epclusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL					
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^d (induktion av P-gp och CYP)	Effekten på rifampicinexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Rifampicin <i>Observerat:</i> Sofosbuvir				Epclusa är kontraindicerat med rifampicin, en potent P-gp- och CYP-inducerare (se avsnitt 4.3).
	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)			
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/velpatasvir (100 mg engångsdos) (induktion av P-gp och CYP)	Effekten på rifampicinexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Rifampicin <i>Observerat:</i> Velpatasvir				
	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)			
Rifabutin Rifapentin (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa är kontraindicerat med rifabutin, en potent P-gp- och CYP-inducerare (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Epclusa med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och velpatasvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Epclusa. Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNT TRANSKRIPTASHÄMMARE					
Tenofovirdisoproxilfumarat	Epclusa har visat sig öka exponeringen av tenofovir (P-gp-hämning). Ökningen av exponeringen för tenofovir (AUC and C _{max}) var omkring 40–80 % vid samtidig behandling med Epclusa och tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin som en del av olika hiv-regimer. Patienter som får tenofovirdisoproxilfumarat och Epclusa samtidigt ska övervakas för tenofovirdisoproxilfumarat-associerade biverkningar. Se produktresumén för läkemedlet som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat för rekommendationer gällande kontroll av njurfunktion (se avsnitt 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (600/200/300 mg/en gång dagligen)/sofosbuvir /velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Samtidig administrering av Epclusa med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat förväntas sänka koncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av Epclusa med efavirenz innehållande regimer rekommenderas inte (se avsnitt 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)	

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Eplusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxilfumarat (200/25/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Eplusa eller emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE					
Atazanavir boostrat med ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (200/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Ingen dosjustering av Eplusa, atazanavir (ritonavirboostrat) eller emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.
	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 boostrat med ritonavir (800/100 mg en gång dagligen) + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (200/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Eplusa, darunavir (ritonavirboostrat) eller emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir boostrat med ritonavir (4x200 mg/50 mg en gång dagligen) + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (200/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Eplusa, lopinavir (ritonavirboostrat) eller emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.
	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)	
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE					
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen) ^e + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (200/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Ingen dosjustering av Eplusa, raltegravir eller emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Eplusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamidfumarat (150/150/200/10 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Eplusa eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamidfumarat krävs.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofoviralafenamid	↔	↔		
	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/tenofovirdisoproxilfumarat (150/150/200/300 mg/en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Eplusa eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat krävs.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Eplusa eller dolutegravir krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL					
Johannesört (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Eplusa är kontraindicerat med johannesört, en potent P-gp- och CYP-inducerare (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE					
Rosuvastatin	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administrering av Eplusa med rosuvastatin ökar koncentrationen av rosuvastatin, vilket är associerat med ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Rosuvastatin kan administreras med Eplusa vid en dos som inte överstiger 10 mg.
Rosuvastatin (10 mg engångsdos)/velpatasvir (100 mg en gång dagligen) ^d (hämmning av OATP1B och BCRP)	<i>Observerat:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Effekten på velpatasvirexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir				

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Eplusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Pravastatin	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Ingen dosjustering av Eplusa eller pravastatin krävs.
Pravastatin (40 mg engångsdos)/velpatasvir (100 mg en gång dagligen) ^d	<i>Observerat:</i> Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(hämmning av OATP1B)	Effekten på velpatasvirexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir				
Andra statiner	<i>Förväntat:</i> ↑ Statiner				Interaktioner med andra HMG-CoA-reduktashämmare kan inte uteslutas. Vid samtidig administrering med Eplusa ska noggrann övervakning med avseende på statinbiverkningar genomföras och dosreduktion av statin övervägas om nödvändigt.
NARKOTISKA ANALGETIKA					
Metadon (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg dagligen])/sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Eplusa eller metadon krävs.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadon	Interaktionen har endast studerats med sofosbuvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir				
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciklosporin (600 mg engångsdos)/sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^f	Ciklosporin	↔	↔		Ingen dosjustering av Eplusa eller ciklosporin krävs.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporin (600 mg engångsdos)/velpatasvir (100 mg engångsdos) ^d	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Eplusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Takrolimus (5 mg engångsdos) ^f /sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^d	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Ingen dosjustering av Eplusa eller takrolimus krävs.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimus	Effekten på velpatasvirexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir				
P-PILLER					
Norgestim/etinylostradiol (norgestim 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinylostradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av p-piller krävs.
	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 en gång dagligen) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinylostradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Genomsnittlig kvot (90 % KI) för farmakokinetiska parametrar för läkemedel vid samtidig administrering med ett studieläkemedel eller i kombination med båda studieläkemedlen. Ingen effekt = 1,00.

b. Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga.

c. Administrerat som Eplusa.

d. Gränser inom vilka ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 70–143 %.

e. Dessa är läkemedel i en klass där likartade interaktioner kan förutses.

f. Bioekvivalens-/ekvivalensgränser 80–125 %.

g. Gränser inom vilka ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 50–200 %.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av sofosbuvir, velpatasvir eller Eplusa hos gravida kvinnor.

Sofosbuvir

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det har inte varit möjligt att utförligt bestämma exponeringsmarginaler uppnådda för sofosbuvir hos råttor jämfört med exponeringen för människa vid rekommenderad klinisk dos (se avsnitt 5.3).

Velpatasvir

Djurstudier har visat på en möjlig koppling till reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av Epclusa under graviditet.

Amning

Det är okänt om sofosbuvir eller metaboliter av sofosbuvir eller velpatasvir utsöndras i human bröstmjolk.

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att velpatasvir och metaboliter av sofosbuvir utsöndras i mjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Epclusa ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av Epclusa på fertilitet är tillgängliga. Djurstudier tyder inte på att sofosbuvir eller velpatasvir har några skadliga effekter på fertilitet.

Om ribavirin administreras samtidigt med Epclusa: Se produktresumén för ribavirin för detaljerade rekommendationer vad gäller graviditet, preventivmedel och amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Epclusa har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerhetsutvärderingen för Epclusa grundades på poolade kliniska fas 3-data från patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 (med eller utan kompenserad cirros) inklusive 1 035 patienter som fick Epclusa i 12 veckor.

Andelen patienter som avbröt behandlingen permanent på grund av biverkningar var 0,2 % och andelen patienter som fick allvarliga biverkningar var 3,2 % för patienter som fick Epclusa i 12 veckor. I kliniska studier var huvudvärk, trötthet och illamående de vanligaste (förekomst ≥ 10 %) behandlingsrelaterade biverkningarna som rapporterades för patienter som behandlades med Epclusa i 12 veckor. Dessa och andra biverkningar rapporterades med en liknande frekvens för placebobehandlade patienter jämfört med Epclusa-behandlade patienter.

Patienter med dekompenenserad cirros

Epclusas säkerhetsprofil har utvärderats i en öppen studie där cirrospatienter med CPT klass B fick Epclusa i 12 veckor (n = 90), Epclusa + RBV i 12 veckor (n = 87) eller Epclusa i 24 veckor (n = 90). De observerade biverkningarna överensstämde med de förväntade kliniska följderna av dekompenenserad leversjukdom eller den kända toxicitetsprofilen för ribavirin för patienter som fick Epclusa i kombination med ribavirin.

Bland de 87 patienter som behandlades med Epclusa + RBV i 12 veckor fick 23 % respektive 7 % av patienterna sänkning av hemoglobin till < 10 g/dl och $< 8,5$ g/dl under behandlingen. Behandling med ribavirin avbröts hos 15 % av patienterna som behandlades med Epclusa + RBV i 12 veckor på grund av biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har observerats när sofosbuvir i kombination med ett annat direktverkande antiviralt läkemedel används samtidigt med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

De högsta dokumenterade doserna av sofosbuvir och velpatasvir var en engångsdos på 1 200 mg respektive en engångsdos på 500 mg. I dessa studier på friska frivilliga sågs inga ogynnsamma effekter vid dessa dosnivåer, och biverkningar förekom med likartad frekvens och svårighetsgrad som i placebogruppen. Effekterna av högre doser/exponering är okänd.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av Epclusa. Om överdosering sker, måste patienten övervakas för tecken på toxicitet. Behandling av överdosering av Epclusa består av allmänna understödjande åtgärder, däribland övervakning av vitala tecken liksom observation av patientens kliniska status. Hemodialys kan effektivt avlägsna den huvudsakliga cirkulerande metaboliten av sofosbuvir, GS-331007, med en extraktionskvot på 53 %. Hemodialys resulterar sannolikt inte i något betydande avlägsnande av velpatasvir eftersom velpatasvir i hög grad är bundet till plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Direktverkande antiviral, ATC-kod: J05AP55

Verkningsmekanism

Sofosbuvir är en pan-genotypisk hämmare av hepatit C-virusets NS5B RNA-beroende RNA-polymeras, som är nödvändigt för virusreplikation. Sofosbuvir är en nukleotid prodrug som metaboliseras intracellulärt till det farmakologiskt aktiva uridinanalogtrifosfatet (GS-461203), som kan inkorporeras i HCV-RNA av NS5B-polymeras och verka som en kedjeterminator. GS-461203 (den aktiva metaboliten för sofosbuvir) hämmar varken humant DNA- och RNA-polymeras eller mitokondriellt RNA-polymeras.

Velpatasvir är en HCV-hämmare riktad mot HCV NS5A-proteinet, som är nödvändigt för både RNA-replikation och hopsättning av HCV-virioner ("assembly"). *In vitro*-studier av resistensselektion och korsresistens tyder på att velpatasvirs verkningsmekanism är riktad mot NS5A.

Antiviral aktivitet

Värdena för 50 % effektiv koncentration (EC_{50}) för sofosbuvir och velpatasvir mot fullängds- eller chimära NS5A- och NS5B-kodande replikoner från laboriestammar presenteras i tabell 4. EC_{50} -värdena för sofosbuvir och velpatasvir mot kliniska isolat presenteras i tabell 5.

Tabell 4: Aktiviteten hos sofosbuvir och velpatasvir mot fullängds- eller chimära laboriereplikoner

Replikongenotyp	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 = ej tillgängligt

- a. Medelvärde från flera experiment med samma laboratoriereplikon.
 b. Stabila chimära 1b-replikoner med NS5B-gener av genotyp 2b, 5a eller 6a användes för tester.
 c. Data från olika stammar med fullängds-NS5A-replikoner eller chimära NS5A-replikoner med fullängds-NS5A-gener som har L31- eller M31-polymorfismer.
 d. Data från en chimär NS5A-replikon med aminosyrorna 9–184 från NS5A

Tabell 5: Sofosbuvir- och velpatasviraktivitet mot transienta replikoner med NS5A eller NS5B från kliniska isolat

Replikongenotyp	Replikoner med NS5B från kliniska isolat		Replikoner med NS5A från kliniska isolat	
	Antal kliniska isolat	Median-EC ₅₀ för sofosbuvir, nM (intervall)	Antal kliniska isolat	Median-EC ₅₀ för velpatasvir, nM (intervall)
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 = ej tillgängligt

Närvaro av 40 % humant serum hade ingen effekt på sofosbuvirs HCV-hämmande aktivitet men gav en 13-faldig minskning av velpatasvirs HCV-hämmande aktivitet mot HCV-replikoner från genotyp 1a.

Utvärdering av sofosbuvir i kombination med velpatasvir visade ingen antagonistisk effekt i att minska HCV-RNA-nivåer i replikonceller.

Resistens

I cellodling

HCV-replikoner med minskad känslighet för sofosbuvir har selekterats i cellodling för flera genotyper, t.ex. 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a och 6a. Minskad känslighet för sofosbuvir var förenad med den primära NS5B-substitutionen S282T i samtliga undersökta replikongenotyper. Riktad mutagenes av S282T-substitutionen i replikoner av genotyp 1-6 gav 2- till 18-faldigt minskad känslighet för sofosbuvir och försämrade virusets replikationskapacitet med 89 % till 99 % jämfört med motsvarande vildtyp. I biokemiska försök reducerades förmågan för sofosbuvirs aktiva trifosfat (GS-461203) att hämma rekombinant NS5B-polymeras från genotyperna 1b, 2a, 3a och 4a som uttrycker S282T-substitutionen, jämfört med dess förmåga att hämma vildtyp rekombinant NS5B-polymeras, vilket visades med en 8,5- till 24-faldig ökning av koncentrationen för 50 % hämning (IC₅₀).

In vitro-selektion av HCV-replikoner med minskad känslighet för velpatasvir utfördes i cellodling för flera genotyper, inklusive 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a och 6a. Varianter i NS5A-resistensassocierade positioner 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 och 93 selekterades. Resistensassocierade varianter (RAV) selekterade i 2 eller flera genotyper var F28S, L31I/V och Y93H. Riktad mutagenes mot kända NS5A-RAVs visade att substitutioner som gav en > 100-faldig minskning av velpatasvirkänsligheten är M28G, A92K och Y93H/N/R/W i genotyp 1a, A92K i genotyp 1b, C92T och Y93H/N i genotyp 2b, Y93H i genotyp 3, och L31V och P32A/L/Q/R i genotyp 6. Inga enskilda substitutioner som testades för genotyp 2a, 4a, eller 5a visade en > 100-faldig minskning av velpatasvirkänsligheten. Kombinationer av dessa varianter visade ofta större minskningar av känslighet för velpatasvir än enskilda RAV var för sig.

I kliniska studier

Patienter utan cirros och patienter med kompenserad cirros

I en poolad analys av patienter utan cirros eller med kompenserad cirros, som fick Epclusa i 12 veckor i fas 3-studier, kvalificerade 12 patienter (2 med genotyp 1 och 10 med genotyp 3) för resistensanalys på grund av virologisk svikt. Ännu en patient med HCV-infektion av genotyp 3 vid baseline återinfekterades med HCV av genotyp 1a vid virologisk svikt och uteslöts från den virologiska analysen. Inga patienter med HCV-infektion av genotyp 2, 4, 5 eller 6 fick virologisk svikt.

Av de 2 genotyp 1-patienterna med virologisk svikt, hade en patient virus med uppkommen NS5A RAV Y93N och den andra patienten hade virus med uppkommen NS5A RAV L31I/V och Y93H vid virologisk svikt. Båda patienterna hade virus med NS5A RAV vid baseline. Inga NS5B RAVs observerades vid svikt hos de 2 patienterna.

Y93H observerades i samtliga virusisolat från de 10 patienterna med genotyp 3-infektion i samband med virologisk svikt (för 6 uppkom Y93H efter behandling och 4 patienter hade Y93H vid baseline och efter behandling). Inga NS5B RAVs observerades vid svikt hos dessa 10 patienter.

Patienter med dekompenenserad cirros

I en fas 3-studie av patienter med dekompenenserad cirros som fick Epclusa + RBV i 12 veckor, kvalificerade 3 patienter (1 med genotyp 1 och 2 med genotyp 3) för resistensanalys på grund av virologisk svikt. Inga patienter med HCV-infektion av genotyp 2 eller 4 i gruppen som fick Epclusa + RBV i 12 veckor fick virologisk svikt.

Den enda HCV genotyp 1-patienten med virologisk svikt saknade NS5A eller NS5B RAVs vid svikt.

I ett av fallen av virologisk svikt vid genotyp-3 infektion sågs en Y93H (NS5A) som inte sågs vid baseline. I det andra fallet detekterades Y93H vid både baseline och vid virologisk svikt, och N142T och E237G (NS5B) tillkom i låga nivåer (< 5 %) vid svikt. Farmakokinetiska data från denna patient överensstämde med bristande följsamhet till behandlingen.

I denna studie tillkom S282T tillsammans med L159F (NS5B) i låga nivåer (< 5 %) i virusisolat (vid svikt jämfört med baseline) från 2 patienter som behandlades med Epclusa i 12 eller 24 veckor utan ribavirin

Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baseline på behandlingsresultat

Patienter utan cirros och patienter med kompenserad cirros

Analysen utfördes för att undersöka sambandet mellan redan existerande NS5A-RAVs som förelåg vid baseline och behandlingsresultat för patienter utan cirros eller med kompenserad cirros i tre kliniska fas 3-studier (ASTRAL-1, ASTRAL-2 och ASTRAL-3). Av de 1 035 patienter som behandlades med sofosbuvir/velpatasvir, inkluderades 1 023 patienter i analysen av NS5A-RAVs; 7 patienter uteslöts eftersom de varken uppnådde kvarstående virologiskt svar (SVR12) eller hade virologisk svikt och 5 uteslöts eftersom genskvensering av NS5A-genen misslyckades. NS5A-RAV sågs vid baseline hos 380/1 023 (37 %) av patienternas virus. HCV-infekterade patienter med genotyp 2, 4 och 6 hade en högre förekomst av NS5A RAV (70 %, 63 % respektive 52 %) jämfört med HCV-infekterade patienter med genotyp 1 (23 %), genotyp 3 (16 %), och genotyp 5 (18 %).

Baseline-RAVs hade ingen relevant påverkan på SVR12-frekvensen hos patienter infekterade med HCV av genotyp 1, 2, 4, 5 och 6 (tabell 6). Genotyp 3-infekterade patienter med NS5A RAV Y93H vid baseline hade en lägre SVR12-frekvens än patienter utan Y93H efter behandling med Epclusa i 12 veckor (tabell 7). I ASTRAL-3 studien detekterades Y93H RAV vid baseline hos 9 % av patienterna som behandlades med Epclusa.

Tabell 6: SVR12 hos patienter med eller utan baseline-NS5A RAV efter HCV-genotyp (studierna ASTRAL-1, ASTRAL-2 och ASTRAL-3)

	Epclusa 12 veckor			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2, 4, 5 eller 6	Totalt
Med någon NS5A RAV vid baseline	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Utan NS5A RAV vid baseline	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabell 7: SVR12 hos patienter med och utan Y93H vid baseline, 1 % cut-off (populationsuppsättning för resistensanalys) ASTRAL-3

	Epclusa 12 veckor		
	Alla patienter (n = 274)	Cirrotiska (n = 80)	Icke-cirrotiska (n = 197)
Totalt	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 % KI	92,9 % till 98,0 %	82,8 % till 96,4 %	92,8 % till 98,6 %
SVR med Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 % KI	63,9 % till 95,5 %	6,8 % till 93,2 %	69,6 % till 98,8 %
SVR utan Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 % KI	94,3 % till 98,9 %	85,3 % till 97,8 %	95,9 % till 99,9 %

S282T detekterades inte i NS5B-sekvensen vid baseline hos någon patient i fas 3-studierna. SVR12 uppnåddes hos alla 77 patienter som hade NS5B RAVs vid baseline, inklusive N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I och S282G + V321I.

Studier av patienter med dekompenenserad cirros (CPT klass B)

Analysen utfördes för att undersöka sambandet mellan redan existerande NS5A-RAV som förelåg vid baseline och behandlingsresultat för patienter med dekompenenserad cirros i en fas 3-studie (ASTRAL-4). Av de 87 patienter som behandlades med Epclusa + RBV inkluderades 85 patienter i analysen av NS5A RAV; 2 patienter uteslöts eftersom de varken uppnådde SVR12 eller hade virologisk svikt. Bland patienterna som fick behandling med Epclusa + RBV i 12 veckor hade 29 % (25/85) av patienterna virus vid baseline med NS5A-RAVs: 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) och 50 % (1/2) för patienter med HCV-genotyp 1, 2, 3 respektive 4.

SVR12 hos patienter med eller utan NS5A RAV vid baseline i gruppen som fick Epclusa + RBV i 12 veckor i denna studie visas i tabell 8.

Tabell 8: SVR12 hos patienter med eller utan NS5A RAV vid baseline efter HCV-genotyp (ASTRAL-4-studien)

	Epclusa + RBV 12 veckor			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2 eller 4	Totalt
Med någon NS5A RAV vid baseline	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Utan NS5A RAV vid baseline	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Den enda genotyp 3-patienten som hade NS5A RAV vid baseline och inte uppnådde SVR12 hade NS5A-substitutionen Y93H vid baseline; farmakokinetiska data från denna patient överensstämde med bristande följsamhet till behandlingen.

Tre patienter i gruppen som fick Epclusa + RBV i 12 veckor hade NS5B RAV (N142T och L159F) vid baseline och alla tre patienter uppnådde SVR12.

Korsresistens

In vitro-data pekar på att majoriteten av de NS5A RAV som ger resistens mot ledipasvir och daklatasvir fortfarande är känsliga mot velpatasvir. Velpatasvir var fullt aktivt mot den sofosbuvir-resistensassocierade substitutionen S282T i NS5B medan alla velpatasvir-resistensassocierade

substitutioner i NS5A var fullt känsliga för sofosbuvir. Både sofosbuvir och velpatasvir var fullt aktiva mot substitutioner associerade med resistens mot andra direktverkande antivirala läkemedel med olika verkningsmekanismer, såsom icke-nukleosida NS5B-hämmare och NS3-proteashämmare. Epclusas effekt har ännu inte utvärderats hos patienter som tidigare har haft behandlingssvikt med andra regimer som inkluderar en NS5A-hämmare.

Klinisk effekt och säkerhet

Epclusas effekt utvärderades i tre fas 3-studier med patienter med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 med eller utan kompenserad cirros, en fas 3-studie med patienter med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 med dekompenenserad cirros och en fas 3-studie med patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 (tabell 9).

Tabell 9: Studier utförda med Epclusa hos patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6

Studie	Population	Studiearmar (antal behandlade patienter)
ASTRAL-1	Genotyp 1, 2, 4, 5 och 6 TN och TE, utan cirros eller med kompenserad cirros	Epclusa 12 veckor (624) Placebo 12 veckor (116)
ASTRAL-2	Genotyp 2 TN och TE, utan cirros eller med kompenserad cirros	Epclusa 12 veckor (134) SOF + RBV 12 veckor (132)
ASTRAL-3	Genotyp 3 TN och TE, utan cirros eller med kompenserad cirros	Epclusa 12 veckor (277) SOF + RBV 24 veckor (275)
ASTRAL-4	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 och 6 TN och TE, med dekompenenserad cirros, CPT klass B	Epclusa 12 veckor (90) Epclusa + RBV 12 veckor (87) Epclusa 24 veckor (90)
ASTRAL-5	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 och 6 TN och TE, utan cirros eller med kompenserad cirros, med samtidig infektion av HCV/HIV-1	Epclusa 12 veckor (106)

TN = behandlingsnaiva (treatment-naïve) patienter; TE = behandlingserfarna (treatment-experienced) patienter (inklusive de som har haft behandlingssvikt med peginterferon alfa + ribavirin baserade regimer med eller utan en HCV-proteashämmare)

Ribavirindosen var viktbaserad (1 000 mg dagligen administrerad som två uppdelade doser för patienter < 75 kg och 1 200 mg för de ≥ 75 kg) och administrerades som två uppdelade doser när den togs i kombination med sofosbuvir i ASTRAL-2- och ASTRAL-3-studierna eller i kombination med Epclusa i ASTRAL-4-studien. Justeringar av ribavirindosen gjordes i enlighet med produktinformationen för ribavirin. Serumvärden för HCV-RNA mättes under de kliniska studierna med COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (version 2.0) med en lägsta kvantifieringsgräns (LLOQ) på 15 IU/ml. Kvarstående virologiskt svar (SVR12), definierat som HCV-RNA under LLOQ, 12 veckor efter avslutad behandling, var det primära effektmåttet för att bestämma utläkningsfrekvensen.

Kliniska studier av patienter utan cirros och patienter med kompenserad cirros HCV-infekterade vuxna med genotyp 1, 2, 4, 5 och 6 (ASTRAL-1, (studie 1138))

ASTRAL-1 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade 12 veckors behandling med Epclusa jämfört med 12 veckor med placebo hos patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 4, 5, eller 6. Patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 4 eller 6 randomiserades i förhållandet 5:1 för behandling med Epclusa i 12 veckor eller placebo i 12 veckor. Patienter med HCV-infektion av genotyp 5 rekryterades till Epclusa-gruppen. Randomiseringen stratifierades efter HCV-genotyp (1, 2, 4, 6 och obestämt) samt förekomst eller frånvaro av cirros.

Demografi och karakteristik vid baseline var balanserade mellan Epclusa- och placebogrupperna. Av de 740 behandlade patienterna var medianåldern 56 år (intervall: 18 till 82); 60 % av patienterna var män; 79 % var vita, 9 % var svarta; 21 % hade ett kroppsmasseindex vid baseline på minst 30 kg/m²; andelen patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 4, 5, eller 6 var 53 %, 17 %, 19 %, 5 % respektive 7 %; 69 % hade icke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); 74 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline på minst 800 000 IU/ml; 19 % hade kompenserad cirros och 32 % var behandlingserfarna.

Tabell 10 visar SVR12 för ASTRAL-1-studien efter HCV-genotyp. Inga patienter i placebogruppen uppnådde SVR12.

Tabell 10: SVR12 i ASTRAL-1-studien efter HCV-genotyp

	Epclusa 12 veckor (n = 624)							
	Totalt (alla 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 för patienter utan SVR12								
Virologisk svikt under behandling	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recidiv ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Övrigt ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotyp

a. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt.

Vuxna infekterade med HCV-genotyp 2 (ASTRAL-2, studie 1139)

ASTRAL-2 var en randomiserad, öppen studie som utvärderade 12 veckors behandling med Epclusa jämfört med 12 veckors behandling med SOF + RBV hos patienter med HCV-infektion av genotyp 2. Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 för behandling med Epclusa i 12 veckor eller SOF + RBV i 12 veckor. Randomiseringen stratifierades efter förekomst eller frånvaro av cirros och tidigare behandlingserfarenhet (behandlingsnaiva *kontra* behandlingserfarna).

Demografi och karakteristika vid baseline var balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Av de 266 behandlade patienterna var medianåldern 58 år (intervall: 23 till 81); 59 % av patienterna var män; 88 % var vita, 7 % var svarta; 33 % hade ett kroppsmasseindex vid baseline på minst 30 kg/m²; 62 % hade icke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); 80 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline på minst 800 000 IU/ml; 14 % hade kompenserad cirros och 15 % var behandlingserfarna.

Tabell 11 visar SVR12 för ASTRAL-2-studien.

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

	Epclusa 12 veckor (n = 134)	SOF + RBV 12 veckor (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Resultat för patienter utan SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0/134	0/132
Recidiv ^a	0/133	5 % (6/132)
Övrigt ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt.

Behandling med Epclusa i 12 veckor visade statistisk överlägsenhet ("superiority", p = 0,018) över behandling med SOF + RBV i 12 veckor (behandlingskillnad + 5,2 %; 95 % konfidensintervall: + 0,2 % till + 10,3 %).

Vuxna infekterade med HCV-genotyp 3 (ASTRAL-3, studie 1140)

ASTRAL-3 var en randomiserad, öppen studie som utvärderade 12 veckors behandling med Epclusa jämfört med 24 veckors behandling med SOF + RBV hos patienter med HCV-infektion av genotyp 3.

Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 för behandling med Epclusa i 12 veckor eller SOF + RBV i 24 veckor. Randomiseringen stratifierades efter förekomst eller frånvaro av cirros och tidigare behandlingserfarenhet (behandlingsnaiva *kontra* behandlingserfarna).

Demografi och karakteristika vid baseline var balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Av de 552 behandlade patienterna var medianåldern 52 år (intervall: 19 till 76); 62 % av patienterna var män; 89 % var vita, 9 % var asiatiska, 1 % var svarta; 20 % hade ett kroppsmasseindex vid baseline på minst 30 kg/m²; 61 % hade icke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); 70 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline på minst 800 000 IU/ml; 30 % hade kompenserad cirros och 26 % var behandlingserfarna.

Tabell 12 visar SVR12 för ASTRAL-3-studien.

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

	Epclusa 12 veckor (n = 277)	SOF + RBV 24 veckor (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Resultat för patienter utan SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0/277	< 1 % (1/275)
Recidiv ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Övrigt ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt.

Behandling med Epclusa i 12 veckor visade statistisk överlägsenhet ("superiority", $p < 0,001$) jämfört med behandling med SOF + RBV i 24 veckor (behandlingsskillnad + 14,8 %; 95 % konfidensintervall: + 9,6 % till + 20,0 %).

SVR12 för utvalda subgrupper visas i tabell 13.

Tabell 13: SVR12 för utvalda subgrupper i ASTRAL-3-studien (HCV-genotyp 3)

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

a. Fem patienter som saknade cirrosstatus i gruppen som fått SOF + RBV i 24 veckor uteslöts från denna subgruppsanalys.

Kliniska studier av patienter med dekompenserad cirros (ASTRAL-4, studie 1137)

ASTRAL-4 var en randomiserad, öppen studie av patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 och med cirros, CPT klass B. Patienter randomiserades i förhållandet 1:1:1 för behandling med Epclusa i 12 veckor, Epclusa + RBV i 12 veckor eller Epclusa i 24 veckor. Randomiseringen stratifierades efter HCV-genotyp (1, 2, 3, 4, 5, 6 och obestämt).

Demografi och karakteristika vid baseline var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Av de 267 behandlade patienterna var medianåldern 59 år (intervall: 40 till 73); 70 % av patienterna var män; 90 % var vita, 6 % var svarta och 42 % hade ett kroppsmasseindex vid baseline på minst 30 kg/m². Andelarna av patienter med HCV av genotyp 1, 2, 3, 4 eller 6 var 78 %, 4 %, 15 %, 3 %, respektive < 1 % (1 patient). Inga patienter med HCV-infektion av genotyp 5 rekryterades. 62 % av patienterna hade icke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); 56 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline på minst 800 000 IU/ml; 55 % var behandlingserfarna; 90 % och 95 % av patienterna hade cirros respektive CPT klass B och MELD-värde (Model for End Stage Liver Disease) ≤ 15 vid baseline.

Tabell 14 visar SVR12 för ASTRAL-4-studien efter HCV-genotyp.

Tabell 14: SVR12 i ASTRAL-4-studien efter HCV-genotyp

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

a. n = 4 för genotyp 2 och n = 4 för genotyp 4

b. n = 4 för genotyp 2 och n = 2 för genotyp 4

c. n = 4 för genotyp 2, n = 2 för genotyp 4 och n = 1 för genotyp 6

Tabell 15 visar det virologiska resultatet för patienter med HCV-infektion av genotyp 1 eller 3 i ASTRAL-4-studien.

Inga patienter med HCV-infektion av genotyp 2, 4 eller 6 fick virologisk svikt.

Tabell 15: Virologiska resultat för patienter med HCV-infektion av genotyp 1 och 3 i ASTRAL-4-studien

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

a. Inga patienter med HCV-infektion av genotyp 1 fick virologisk svikt under behandling.

b. En patient fick virologisk svikt under behandling; farmakokinetiska data från denna patient överensstämde med bristande följsamhet till behandlingen.

c. En patient fick virologisk svikt under behandlingen.

d. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt.

Förändringar av parametrarna i CPT-systemet hos patienter som uppnådde SVR12 i ASTRAL-4-studien (alla tre regimer) visas i tabell 16.

Tabell 16: Förändringar av CPT-parametrar från baseline till vecka 12 och 24 efter behandling hos patienter som uppnådde SVR12 i ASTRAL-4-studien

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

Obs! Frekvens vid baseline för ascites: 20 % ingen, 77 % lindrig/måttlig, 3 % svår.

Frekvens vid baseline för encefalopati: 38 % ingen, 62 % grad 1-2.

Kliniska studier av patienter med samtidig infektion av HCV/HIV-1 (ASTRAL-5, studie 1202)

ASTRAL-5 utvärderade 12 veckors behandling med Epclusa hos patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3 eller 4 med samtidig HIV-1-infektion (HCV av genotyp 5 och 6 var tillåtet men inga

sådana patienter ingick). Patienterna fick en stabil antiretroviral behandling av HIV-1 som inkluderade emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller abakavir/lamivudin, vilket administrerades tillsammans med ritonavirbostrade proteashämmare (atazanavir, darunavir eller lopinavir), rilpivirin, raltegravir eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat/elvitegravir/kobicistat.

Bland de 106 behandlade patienterna låg medianåldern på 57 år (intervall: 25 till 72), 86 % av patienterna var män, 51 % var vita, 45 % var svarta, 22 % hade ett kroppsmasseindex (BMI) vid baseline på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 19 patienter (18 %) hade kompenserad cirros och 29 % var behandlingserfarna. Genomsnittligt CD4+-celltal var 598 celler/ μl (intervall: 183–1 513 celler/ μl).

Tabell 17 visar SVR12 för ASTRAL-5-studien efter HCV-genotyp.

Tabell 17: SVR12 i ASTRAL-5-studien efter HCV-genotyp

	Epclusa 12 veckor (n = 106)						
	Totalt (alla 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 för patienter utan SVR							
Virologisk svikt under behandling	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidiv ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Övrigt ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotyp

a. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt.

SVR12 uppnåddes hos 19/19 patienter med cirros. Ingen patient hade återfall av HIV-1 under studien och CD4+-celltalen var stabila under behandlingen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Epclusa för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre

Kliniska studier av Epclusa omfattade 156 patienter som var 65 år och äldre (12 % av det totala antalet patienter i den kliniska fas 3-studien). Svansfrekvenserna som observerades för patienter ≥ 65 år var likartade dem för patienter < 65 år i samtliga behandlingsgrupper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

De farmakokinetiska egenskaperna för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir har utvärderats hos friska vuxna försökspersoner och hos patienter med kronisk hepatit C. Efter peroral administrering av Epclusa absorberades sofosbuvir snabbt och maximal plasmakoncentration observerades 1 timme efter dosering. Medianvärdet för maximal plasmakoncentration av GS-331007 observerades 3 timmar efter dosering. Velpatasvirs medianvärde för maximal plasmakoncentration observerades 3 timmar efter dosering.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter var det genomsnittliga medelvärdet för AUC_{0-24} vid steady state för sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1 428) och velpatasvir (n = 1 425) 1 260, 13 970 respektive 2 970 ng•h/ml. C_{max} vid steady state för sofosbuvir och GS-331007 och velpatasvir var 566, 868 respektive 259 ng/ml. AUC_{0-24} och C_{max} för sofosbuvir och GS-331007 var likartade hos friska vuxna frivilliga och patienter med HCV-infektion. I förhållande till friska frivilliga (n = 331) var AUC_{0-24} och C_{max} för velpatasvir 37 % lägre respektive 41 % lägre hos HCV-infekterade patienter.

Effekt av föda

I förhållande till fastande tillstånd ledde administrering av en engångsdos av Epclusa med en måltid med måttlig fetthalt (~600 kcal, 30 % fett) eller hög fetthalt (~800 kcal, 50 % fett) till en 34 % respektive 21 % ökning av velpatasvirs AUC_{0-inf} , och en 31 % respektive 5 % ökning av velpatasvirs C_{max} . Måltiden med måttlig eller hög fetthalt ökade sofosbuvirs AUC_{0-inf} med 60 % respektive 78 %, men påverkade inte avsevärt sofosbuvirs C_{max} . Måltiden med måttlig eller hög fetthalt påverkade inte GS-331007 AUC_{0-inf} , men resulterade i en 25 % respektive 37 % minskning av dess C_{max} . Svansfrekvensen i fas 3-studierna var liknande för HCV-infekterade patienter som fick Epclusa med eller utan föda. Epclusa kan administreras utan hänsyn till föda.

Distribution

Sofosbuvir binds till cirka 61–65 % till humana plasmaproteiner och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentrationen över intervallet 1 µg/ml till 20 µg/ml. Proteinbindningen av GS-331007 var minimal i human plasma. Efter en engångsdos på 400 mg av [^{14}C]-sofosbuvir till friska frivilliga var blod:plasma-kvoten för [^{14}C]-radioaktivitet cirka 0,7.

Velpatasvir binds till > 99,5 % till humana plasmaproteiner och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentrationen över intervallet 0,09 µg/ml till 1,8 µg/ml. Efter en engångsdos på 100 mg av [^{14}C]-velpatasvir till friska frivilliga var blod:plasma-kvoten för [^{14}C]-radioaktivitet mellan 0,52 och 0,67.

Metabolism

Sofosbuvir metaboliseras i omfattande grad i levern och bildar det farmakologiskt aktiva nukleosidanalografatet GS-461203. Den metabola aktiveringsvägen omfattar sekventiell hydrolys av karboxylesterdelen katalyserad av humant cathepsin A (CatA) eller karboxylesteras 1 (CES1) och fosforamidatklivning av histidin-triad-nukleotidbindande protein 1 (HINT1) följt av fosforylering via biosyntesvägen för pyrimidinnukleotider. Defosforylering leder till bildandet av nukleosidmetaboliten GS-331007 som inte kan refosforyleras effektivt och som saknar aktivitet mot HCV *in vitro*. Sofosbuvir och GS-331007 är inte substrat för eller hämmare av UGT1A1- eller CYP3A4-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- och CYP2D6-enzymerna. Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [^{14}C]-sofosbuvir, stod GS-331007 för cirka > 90 % av den totala systemiska exponeringen.

Velpatasvir är ett substrat för CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4 med låg omsättning. Efter en engångsdos på 100 mg [^{14}C]-velpatasvir var majoriteten (> 98 %) av radioaktiviteten i plasma modersubstans. Monohydroxylerad och demetylerad velpatasvir var de metaboliter som identifierades i human plasma. Oförändrat velpatasvir är den huvudsakliga form som förekommer i feces.

Eliminering

Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [^{14}C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen av [^{14}C]-radioaktivitet större än 92 %, varav cirka 80 % återfanns i urin, 14 % i feces och 2,5 % i utandningsluft. Merparten av den del av sofosbuvirdosen som återfanns i urin förelåg som GS-331007 (78 %) medan 3,5 % återfanns som sofosbuvir. Dessa data visar att renalt clearance är den huvudsakliga elimineringsvägen för GS-331007. Medianvärdet för terminal halveringstid för sofosbuvir och GS-331007 efter administrering av Epclusa var 0,5 respektive 25 timmar.

Efter en peroral engångsdos på 100 mg av [^{14}C]-velpatasvir var den genomsnittliga totala återvinningen av [^{14}C]-radioaktivitet 95 %, varav cirka 94 % återfanns i feces och 0,4 % i urin. Oförändrad velpatasvir var den huvudsakliga substansen i feces och stod för ett medelvärde på 77 %

av den administrerade dosen, följt av monohydroxylerad velpatasvir (5,9 %) och demetylerad velpatasvir (3,0 %). Dessa data indikerar att gallexkretion av moderssubstanten var en huvudsaklig elimineringsväg för velpatasvir. Medianvärdet för terminal halveringstid för velpatasvir efter administrering av Epclusa var 15 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC för velpatasvir ökar på ett nästan dosproportionellt sätt över dosintervallet 25 mg till 150 mg. AUC för sofosbuvir och GS-331007 är i det närmaste dosproportionella över dosintervallet 200 mg till 1 200 mg.

In vitro-potential för sofosbuvir/velpatasvir-läkemedelsinteraktioner

Sofosbuvir och velpatasvir är substrat för läkemedelstransportörerna P-gp och BCRP, medan GS-331007 inte är det. Velpatasvir är även substrat för OATP1B. Långsam metabolisk omsättning av CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4 har observerats *in vitro*.

Velpatasvir är en hämmare av läkemedelstransportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1 och OATP1B3, och dess inblandning i läkemedelsinteraktioner med dessa transportörer begränsas främst till absorptionsprocessen. Vid klinisk relevant plasmakoncentration hämmar velpatasvir inte levertransportörerna BSEP (bile salt export pump), NTCP (sodium taurocholate cotransporter protein), OATP2B1, OATP1A2 eller OCT1 (organic cation transporter), renala transportörerna OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 (multidrug resistance-associated protein) eller MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein), eller CYP- eller UGT1A1-enzymerna (uridine glucuronosyltransferase).

Sofosbuvir och GS-331007 är inte hämmare av läkemedelstransportörerna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 och OCT1. GS-331007 är inte en hämmare av OAT1, OCT2 och MATE1.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Etnicitet och kön

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader kopplade till etnicitet eller kön har identifierats för sofosbuvir, GS-331007 eller velpatasvir.

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att ålder inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir, GS-331007 eller velpatasvir inom det analyserade åldersintervallet (18 till 82 år).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa patienter med lätt ($eGFR \geq 50$ och < 80 ml/min/1,73 m²), måttligt ($eGFR \geq 30$ och < 50 ml/min/1,73 m²) och gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) samt patienter med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg sofosbuvir. I förhållande till patienter med normal njurfunktion ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²) var AUC_{0-inf} för sofosbuvir 61 %, 107 % respektive 171 % högre vid lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, medan AUC_{0-inf} för GS-331007 var 55 %, 88 % respektive 451 % högre. Hos patienter med ESRD var AUC_{0-inf} för sofosbuvir 28 % högre när sofosbuvir doserades 1 timme före hemodialys jämfört med 60 % högre när den doserades 1 timme efter hemodialys. AUC_{0-inf} för GS-331007 hos patienter med ESRD när sofosbuvir administrerades 1 timme före respektive 1 timme efter hemodialys var minst 10-faldigt respektive 20-faldigt högre. GS-331007 avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 53 %. Efter en engångsdos på 400 mg av sofosbuvir avlägsnade en 4 timmars hemodialys cirka 18 % av den administrerade sofosbuvirdosen (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för velpatasvir studerades med en engångsdos på 100 mg av velpatasvir hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30$ ml/min enligt Cockcroft-Gault). Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion var velpatasvirs AUC_{inf} 50 % högre hos försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC_{0-24} för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC_{0-24} för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att cirros (inklusive dekompenenserad cirros) inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007.

Farmakokinetiken för velpatasvir studerades med en engångsdos på 100 mg velpatasvir hos HCV-negativa patienter med måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). Jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion var velpatasvirs plasmaexponering (AUC_{inf}) likartad hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att cirros (inklusive dekompenenserad cirros) inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för velpatasvir (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt

Kroppsvikten hade ingen signifikant klinisk effekt på exponeringen för sofosbuvir eller velpatasvir enligt en populationsfarmakokinetisk analys.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir hos pediatrika patienter har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sofosbuvir

Exponering för sofosbuvir hos gnagare kunde inte påvisas, sannolikt på grund av hög esterasaktivitet och exponering för den främsta metaboliten, GS-331007, användes i stället för att uppskatta exponeringsgränser.

Sofosbuvir var inte gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, däribland bakteriell mutagenitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och musmikrokärnanalyser *in vivo*. Inga teratogena effekter observerades i utvecklingstoxicitetsstudier med sofosbuvir på råttor och kanin. Sofosbuvir hade inga biverkningar på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i pre- och postnatal utvecklingsstudie hos råttor.

Sofosbuvir var inte karcinogent i de 2-åriga mus- och råttkarcinogenicitetsstudierna vid exponering av GS-331007 på upp till 15 respektive 9 gånger högre än human exponering.

Velpatasvir

Velpatasvir var inte gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, däribland bakteriell mutagenitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och råttmikrokärnanalyser *in vivo*.

Velpatasvir var inte karcinogent i den 6 månader långa studien av rasH2-transgena möss eller i 2-års karcinogenicitetsstudier på råttor vid exponeringar som var minst 50 respektive 5 gånger högre än human exponering.

Velpatasvir hade inga ogynnsamma effekter på parning och fertilitet. Inga teratogena effekter observerades i utvecklingstoxicitetsstudier med velpatasvir på mus och råttor vid AUC-exponering som var cirka 31 respektive 6 gånger högre än human exponering vid rekommenderad klinisk dos. En möjlig teratogen effekt -sågs emellertid i kanin där en ökning av totala visceral missbildningar observerades i exponerade djur vid AUC-exponering upp till 0,7 gånger högre än human exponering vid rekommenderad klinisk dos. Relevansen för människa är inte känd. Velpatasvir hade inga biverkningar på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i pre- och postnatal

utvecklingsstudie hos råttor vid AUC-exponering som var cirka 5 gånger högre än human exponering vid rekommenderad klinisk dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kopovidon
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Polyetylen glykol
Talk
Röd järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epclusa-tabletter tillhandahålls i burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen innehållande 28 filmdragerade tabletter med en vaddspirala av polyester.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga: ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1116/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att utvärdera recidiv av hepatocellulärt karcinom förknippat med Eplusa, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en prospektiv säkerhetsstudie med data från en väldefinierad patientgrupp, i enlighet med ett överenskommet protokoll. Den slutliga studierapporten ska lämnas in:	senast sista juni 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Epclusa 400 mg/100 mg filmdragerade tabletter
sofosbuvir/velpatasvir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir och 100 mg velpatasvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1116/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Epclusa [endast yttre förpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Epclusa 400 mg/100 mg filmdragerade tabletter sofosbuvir/velpatasvir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Epclusa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Epclusa
3. Hur du tar Epclusa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Epclusa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Epclusa är och vad det används för

Epclusa är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna sofosbuvir och velpatasvir i en enda tablett. Det ges för att behandla en kronisk (långvarig) virusinfektion i levern som kallas hepatit C, hos vuxna som är 18 år eller äldre.

De aktiva substanserna i läkemedlet verkar tillsammans genom att blockera två olika proteiner som viruset behöver för att växa och reproduceras, vilket gör det möjligt att permanent avlägsna infektionen från kroppen.

Epclusa tas ibland med ett annat läkemedel, ribavirin.

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra läkemedlen som du ska ta tillsammans med Epclusa. Om du har några frågor om dina läkemedel, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du tar Epclusa

Ta inte Epclusa

- **Om du är allergisk** mot sofosbuvir, velpatasvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel).

→ Om detta gäller dig, **ska du inte ta Epclusa utan omedelbart berätta det för läkaren.**

- **Om du för närvarande tar något av följande läkemedel:**
 - **rifampicin och rifabutin** (antibiotika som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
 - **Johannesört** (*Hypericum perforatum* – växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet)
 - **karbamazepin, fenobarbital och fenytoin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare om du:

- **har andra leverbesvär** utöver hepatit C, till exempel
 - **har** eller tidigare har haft en infektion med **hepatit B-virus**, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant
 - **har genomgått en levertransplantation.**
- **har njurproblem**, eftersom Epclusa inte har testats fullt ut på patienter med vissa svåra njurbesvär
- **genomgår behandling för hiv-infektion (humant immunbristvirus)**, eftersom din läkare kan behöva övervaka dig mer noggrant.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Epclusa om:

- du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag (läkaren kan komma att överväga alternativa behandlingar om du har tagit detta läkemedel).
- har diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta Epclusa. Hos vissa diabetespatienter har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel så som Epclusa har påbörjats.

Tala omedelbart om för läkaren om du tar något läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- andfåddhet
- yrsel
- hjärtklappning
- svimningsanfall

Blodprover

Läkaren kommer att undersöka ditt blod före, under och efter behandlingen med Epclusa. Detta är för att:

- Läkaren ska kunna besluta om du ska ta Epclusa och hur länge.
- Läkaren ska kunna bekräfta att behandlingen har fungerat och att du inte längre bär på hepatit C-virus.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Epclusa hos barn och ungdomar har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Epclusa

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Warfarin och andra likartade läkemedel som kallas vitamin K-antagonister används för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vissa läkemedel ska inte tas tillsammans med Epclusa.

- **Ta inte något annat läkemedel som innehåller sofosbuvir, en av de aktiva substanserna i Epclusa.**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av läkemedlen nedan:

- **amiodaron**, används för behandling av oregelbundna hjärtslag
- **rifapentin** (antibiotikum som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
- **oxkarbazepin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
- **tenofovirdisoproxilfumarat** eller något läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat, som används för att behandla hiv-infektion
- **efavirenz** som används för att behandla hiv-infektion
- **digoxin** som används för att behandla hjärtsjukdomar
- **dabigatran** som används för att tunna ut blodet
- **modafinil** som används för att behandla sömnstörningar
- **rosuvastatin** eller **andra statiner** som används för att behandla högt kolesterol.

Om du tar Epclusa tillsammans med något av dessa kanske läkemedlen inte verkar på rätt sätt eller eventuella biverkningar förvärras. Läkaren kan behöva ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar. Denna ändring kan gälla Epclusa eller något annat läkemedel som du tar.

- **Rådfråga läkare eller apotekspersonal** om du tar läkemedel som används för att behandla **magsår, halsbränna eller sura uppstötningar** eftersom de kan minska mängden velpatasvir i blodet. Dessa är:
 - antacida (t.ex. aluminium-/magnesiumhydroxid eller kalciumkarbonat). Dessa ska tas minst 4 timmar före eller 4 timmar efter Epclusa
 - protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol och esomeprazol). Epclusa ska tas tillsammans med mat 4 timmar innan en protonpumpshämmare tas.
 - H₂-receptorantagonister (t.ex. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Om du behöver höga doser av dessa läkemedel kan din läkare ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.

Dessa läkemedel kan minska mängden velpatasvir i blodet. Om du tar något av dessa läkemedel kommer läkaren antingen ge dig ett annat läkemedel för magsår, halsbränna eller sura uppstötningar, eller rekommendera hur och när du ska ta läkemedlet.

Graviditet och preventivmedel

Effekten av Epclusa under graviditet är okänd. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Epclusa används ibland tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan orsaka fosterskador. Det är därför mycket viktigt att du (eller din partner) inte blir gravid under denna behandling eller under en tidsperiod efter behandlingen. Du måste läsa avsnittet ”Graviditet” i bipacksedeln till ribavirin mycket noga. Fråga läkaren om en effektiv preventivmetod som är lämplig för dig och din partner.

Amning

Amma inte under behandling med Epclusa. Det är inte känt om sofosbuvir eller velpatasvir, de två aktiva substanserna i Epclusa, går över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Epclusa bör inte påverka din förmåga att köra eller använda några verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Epclusa

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos är **en tablett en gång dagligen i 12 veckor**.

Svälj tabletten hel med eller utan mat. Tugga inte, krossa inte och dela inte tabletten eftersom den har en mycket bitter smak.

Om du tar ett antacidum, ta det minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Epclusa.

Om du tar en protonpumpshämmare, ta Epclusa tillsammans med mat 4 timmar innan en protonpumpshämmare tas.

Om du kräks efter att du har tagit Epclusa kan det påverka mängden Epclusa i ditt blod. Detta kanske gör att Epclusa inte fungerar lika bra.

- Om du kräks **mindre än 3 timmar efter** att du har tagit Epclusa, ta en ny tablett.
- Om du kräks **mer än 3 timmar efter** att du har tagit Epclusa, behöver du inte ta någon mer tablett förrän du ska ta nästa tablett enligt behandlingsschemat.

Om du har tagit för stor mängd av Epclusa

Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen, ska du omedelbart kontakta läkare, sjukhus eller Giftinformationscentralen för att få råd. Ta med dig burken med tableterna så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Epclusa

Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du missar en dos, räkna ut hur lång tid det var sedan du tog Epclusa senast:

- **Om du märker det mindre än 18 timmar** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Epclusa, måste du ta tabletten så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **Om det har gått 18 timmar eller mer** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Epclusa, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos (två doser tätt inpå varandra).

Sluta inte att ta Epclusa

Sluta inte att ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det. Det är mycket viktigt att du fullföljer hela behandlingskuren för att ge läkemedlet de bästa förutsättningarna att behandla infektionen med hepatit C-virus.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

→**Om du får biverkningar, tala med läkare.**

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Epclusa ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **De aktiva substanserna är** sofosbuvir och velpatasvir. Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir och 100 mg velpatasvir.
- **Övriga innehållsämnen är**
Tablettkärna:
Kopovidon, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, titandioxid, polyetylen glykol, talk, röd järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är rosa, diamantformade tabletter, präglade med ”GSI” på den ena sidan och med ”7916” på den andra sidan. Tabletten är 20 mm lång och 10 mm bred.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences 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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.