

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epclusa 400 mg/100 mg filmdragerade tabletter
Epclusa 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Epclusa 400 mg/100 mg filmdragerade tabletter

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

Epclusa 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg sofosbuvir och 50 mg velpatasvir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Epclusa 400 mg/100 mg filmdragerade tabletter

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

Epclusa 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

Rosa, ovala, filmdragerade tabletter med måtten 14 mm x 7 mm, präglade på ena sidan med "GSP" och med "S/V" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epclusa är avsett för behandling av kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV) hos patienter i åldern 3 år och äldre (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 hos vuxna är en 400 mg/100 mg tablett som tas oralt, en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Den rekommenderade dosen av Epclusa hos pediatrika patienter i åldern 3 år och äldre är baserad på vikt enligt tabell 3.

En granulatformulering av Epclusa finns tillgänglig för behandling av kronisk HCV-infektion hos pediatrika patienter i åldern 3 år och äldre som har svårt att svälja filmdragerade tabletter. För

patienter som väger < 17 kg, se produktresumén för Epclusa 200 mg/50 mg eller 150 mg/37,5 mg granulat.

Tabell 1: Rekommenderad behandling och behandlingstid för vuxna, oavsett HCV-genotyper

Vuxen patientpopulation ^a	Behandling och behandlingstid
Patienter utan cirros och patienter med kompenserad cirros	Epclusa i 12 veckor Tilllägg 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 för vuxna, då ribavirin fördelas på två dagliga doser tillsammans med föda:

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

Vuxna patienter	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	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
CPT klass B eller C efter transplantation	

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

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

Tabell 3: Rekommenderad behandling och varaktighet för barn i åldern 3 till < 18 år, oavsett HCV-genotyp, som använder Epclusa-tabletter*

Kroppsvikt (kg)	Dosering av Epclusa-tabletter	Sofosbuvir/velpatasvir daglig dos	Rekommenderad behandlingsregim
≥ 30	en tablett 400 mg/100 mg en gång dagligen eller två tabletter 200 mg/50 mg en gång dagligen	400 mg/100 mg per dag	Epclusa i 12 veckor
17 till < 30	en tablett 200 mg/50 mg en gång dagligen	200 mg/50 mg per dag	

*Epclusa finns också tillgängligt som granulat för pediatriiska patienter med kronisk HCV-infektion i åldern 3 år och äldre. För patienter som väger < 17 kg, se produktresumén för Epclusa 200 mg/50 mg eller 150 mg/37,5 mg granulat.

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 tabletten 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.

Vuxna 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.

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och dialyskrävande terminal njursjukdom (ESRD, *end stage renal disease*). Epclusa kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.4, 5.1 och 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, och 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Epclusa för barn under 3 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Läkemedel som är starka P-glykoprotein (P-gp)- och/eller starka cytokrom P450 (CYP)-inducerare (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin och johannesört) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Livshotande fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron. Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får bara ges till patienter som får Epclusa när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas en hjärtövervakning av patienten på sjukhus under de första 48 timmarna av samtidig administrering. Därefter ska övervakningen av hjärtfrekvensen ske dagligen på en öppenvårdsmottagning eller av patienterna själva, åtminstone under de första två veckorna av behandlingen.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även ske för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja behandling med Epclusa.

Alla patienter som samtidigt använder eller nyligen har använt amiodaron ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får sådana symtom.

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.

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

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och hemodialyskrävande ESRD. Epclusa kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 5.1 och 5.2). Vid användning av Epclusa i kombination med ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

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

Läkemedel som är måttliga P-gp- och/eller måttliga CYP-inducerare (t.ex. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin eller rifapentin) 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 tenofovirassocierade 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 och deras diabetesbehandling ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

Cirros CPT klass C

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 4 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. Långsam metabolisk omsättning av velpatasvir har observerats med CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4 *in vitro*. Läkemedel som är starka P-gp-inducerare och/eller starka CYP2B6-, CYP2C8- eller CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, rifampicin, rifabutin och johannesört,) 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 och/eller måttliga CYP-inducerare (t.ex. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin eller rifapentin) 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).

Direktverkande antivirala medels (DAA) påverkan på läkemedel som metaboliseras av levern

Farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras i levern (t.ex. immunsuppressiva läkemedel såsom kalcineurinhämmare) kan påverkas av förändringar i leverfunktionen under DAA-behandling, relaterat till clearance av HCV-virus.

Interaktioner mellan Epclusa och andra läkemedel

Tabell 4 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 4: 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}	
<i>SYRAHÄMMANDE MEDEL</i>					
					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.

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}	
<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)					
Famotidin (40 mg engångsdos)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidin doserat 12 timmar före Epclusa ^d (ökat pH i magsäcken)	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Protonpumpshämmare</i>					
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos på fastande mage) ^c	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 Epclusa administreras med föda och 4 timmar före administrering av protonpumpshämmare vid maximala doser jämförbara med omeprazol 20 mg.
Omeprazol doserat samtidigt med Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (ökat pH i magsäcken)					
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos efter måltid) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
Omeprazol doserat 4 timmar efter Epclusa ^d (ökat pH i magsäcken)	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

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}	
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Effekt på amiodaron-, velpatasvir-, och sofosbuvirkoncentrationer är okänd.				Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi. Använd endast om inga andra alternativ finns. Noggrann övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Epclusa (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Digoxin	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administrering av Epclusa med digoxin kan öka koncentrationen av digoxin. Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk digoxinkoncentration rekommenderas vid samtidig administrering med Epclusa.
Digoxin (0,25 mg engångsdos) ^f /velpatasvir (100 mg engångsdos) (hämning 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)		
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatranetexilat (hämning 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 Epclusa. Ett koagulationstest bidrar till att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av ökad dabigatranexponering.
Vitamin K-antagonister	Interaktionen har inte studerats.				Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Epclusa.
ANTIPILEPTIKA					
Fenytoin Fenobarbital (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa är kontraindicerat med fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin (Induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa är kontraindicerat med karbamazepin (se avsnitt 4.3).
	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

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}	
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 (hämning av P-gp och CYP) Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Posakonazol ^e Isavukonazol ^e	Effekten på ketokonazolexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Ketokonazol <i>Observerat:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
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				Eplusa är kontraindicerat med rifampicin (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)		

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}	
Rifabutin (Induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa är kontraindicerat med rifabutin (se avsnitt 4.3).
	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentin (Induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				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					
Tenofoviridisoproxil-fumarat	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 tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin som en del av olika hiv-regimer. Patienter som får tenofoviridisoproxilfumarat och Epclusa samtidigt ska övervakas för tenofoviridisoproxilfumarat-associerade biverkningar. Se produktresumén för läkemedlet som innehåller tenofoviridisoproxilfumarat för rekommendationer gällande kontroll av njurfunktion (se avsnitt 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (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/tenofoviridisoproxilfumarat förväntas sänka koncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av Epclusa med efavirenzinnehållande 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)	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat (200/25/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa eller emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

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}	
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE					
Atazanavir boosterat 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 Epclusa, atazanavir (ritonavirboosterat) 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 boosterat 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 Epclusa, darunavir (ritonavirboosterat) 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 boosterat 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 Epclusa, lopinavir (ritonavirboosterat) 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) ^g + 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 Epclusa, 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 Epclusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat (150/150/200/10 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat krävs.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofoviralfenamid	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (150/150/200/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat 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 Epclusa eller dolutegravir krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL					
Johannesört (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa är kontraindicerat med johannesört (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE					
Atorvastatin (40 mg engångsdos) + sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^d	<i>Observerat:</i> Atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Ingen dosjustering av Epclusa eller atorvastatin krävs.
Rosuvastatin	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administrering av Epclusa med rosuvastatin ökar koncentrationen av rosuvastatin, vilket är associerat med ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Rosuvastatin kan administreras med Epclusa vid en dos som inte överstiger 10 mg.
Rosuvastatin (10 mg engångsdos)/velpatasvir (100 mg en gång dagligen) ^d	<i>Observerat:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(hämmning av OATP1B och BCRP)	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 Epclusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Pravastatin	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Ingen dosjustering av Epclusa eller pravastatin krävs.
Pravastatin (40 mg engångsdos)/velpatasvir (100 mg en gång dagligen) ^d (hämmning av OATP1B)	<i>Observerat:</i> Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	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 Epclusa ska noggrann övervakning med avseende på statinbiverkningar genomföras och dosreduktion av statin övervägas om nödvändigt.
<i>NARKOTISKA ANALGETIKA</i>					
Metadon (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg dagligen])/sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa eller metadon krävs.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadon	Interaktionen har endast studerats med sofosbuvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir				
<i>IMMUNSUPPRESSIVA</i>					
Ciklosporin (600 mg engångsdos)/sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^f	Ciklosporin	↔	↔		Ingen dosjustering av Epclusa eller ciklosporin krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan en noggrann övervakning och potentiell dosjustering av ciklosporin behövas.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporin (600 mg engångsdos) ^f /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 läkemedelnivåer. 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 vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan en noggrann övervakning och potentiell dosjustering av takrolimus behövas.
	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					
Norgestimat/etinylostradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinylostradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	Norelgestro min	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av p-piller krävs.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinylostradiol	↔	↔	↔	
Norgestimat/etinylostradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinylostradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg en gång dagligen) ^d	Norelgestro min	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinylostradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

- 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.
- Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga.
- Administrerat som Eplusa.
- Gränser inom vilka ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 70–143 %.
- Dessa är läkemedel i en klass där likartade interaktioner kan förutses.
- Bioekvivalens-/ekvivalensgränser 80–125 %.
- 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 rätta 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

Epclusas säkerhetsprofil har utvärderats i poolade kliniska fas 3-studier av patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 och efter marknadsintroduktion. Inga biverkningar för Epclusa identifierades i kliniska studier. Efter marknadsintroduktion har fall av svår bradykardi och hjärtblock observerats vid användning av läkemedel som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron, och HBV-reakivering har observerats hos patienter med samtidig HBV- och HCV-infektion efter behandling med DAA (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Bedömningen av biverkningar för Epclusa baseras på säkerhetsdata från kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktion. Alla biverkningar redovisas i tabell 5. Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 5: Identifierade biverkningar av Epclusa

Frekvens	Biverkning
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga	kräkningar ^a
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga	hudutslag ^b
Mindre vanliga	angioödem ^b

a. Biverkning observerades hos pediatrika patienter i åldern 3 till < 6 år

b. Biverkning som identifierats genom övervakning av produkter som innehåller sofosbuvir/velpatasvir, efter marknadsintroduktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har observerats vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Hudsjukdomar

Okänd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

Pediatrik population

De observerade biverkningarna var förenliga med de som observerades i kliniska studier av Epclusa hos vuxna. Kräkningar observerades som en mycket vanlig biverkning av Epclusa hos pediatrika patienter i åldern 3 till < 6 år. Säkerhetsbedömningen av Epclusa hos barn i åldern 3 år och äldre är baserad på data från en fas 2, öppen, klinisk studie (studie 1143), som inkluderade 216 patienter som behandlades med sofosbuvir/velpatasvir under 12 veckor.

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, vuxna försökspersoner sågs inga ogynnsamma effekter vid dessa dosnivåer. 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 understödande 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: Antivirala läkemedel för systemisk användning: 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 laborierestammar presenteras i tabell 6. EC_{50} -värdena för sofosbuvir och velpatasvir mot kliniska isolat presenteras i tabell 7.

Tabell 6: Aktiviteten hos sofosbuvir och velpatasvir mot fullängds- eller chimära laborierestammar

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 laborierestammar.

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 aminosyroma 9–184 från NS5A

Tabell 7: 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 utslöts 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

Analys 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 genskivning 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 8). 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 9). I ASTRAL-3 studien detekterades Y93H RAV vid baseline hos 9 % av patienterna som behandlades med Epclusa.

Tabell 8: 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 9: SVR12 hos patienter med och utan Y93H vid baseline, 1 % cut-off (populationsuppställning 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)

Analys 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 10.

Tabell 10: 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.

Pediatrik population

Närvaron av NS5A och NS5B RAV påverkade inte behandlingsresultatet; alla patienter med NS5A (n = 29) eller NS5B NI (n = 6) RAV vid baslinjen uppnådde SVR efter 12 veckors behandling med Epclusa.

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, en fas 3-studie med patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 och en fas 2-studie med patienter som hade HCV-infektion och dialyskrävande ESRD (tabell 11).

Tabell 11: 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)

Studie	Population	Studiearmar (antal behandlade patienter)
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 dekompen­serad 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)
GS-US-342-4062	TN och TE med eller utan cirros, med dialyskrävande ESRD	Epclusa 12 veckor (59)

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 karakteristika 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 12 visar SVR12 för ASTRAL-1-studien efter HCV-genotyp. Inga patienter i placebo­gruppen uppnådde SVR12.

Tabell 12: 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

	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)				
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 13 visar SVR12 för ASTRAL-2-studien.

Tabell 13: 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 14 visar SVR12 för ASTRAL-3-studien.

Tabell 14: 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 (behandlingskillnad + 14,8 %; 95 % konfidensintervall: + 9,6 % till + 20,0 %).

SVR12 för utvalda subgrupper visas i tabell 15.

Tabell 15: 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 dekompenenserad 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. 76 % 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 16 visar SVR12 för ASTRAL-4-studien efter HCV-genotyp.

Tabell 16: 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 17 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 17: 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 18.

Tabell 18: 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 19 visar SVR12 för ASTRAL-5-studien efter HCV-genotyp.

Tabell 19: 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.

Kliniska studier på patienter med nedsatt njurfunktion – studie 4062

Studie 4062 var en öppen klinisk studie där 12 veckors behandling med Epclusa utvärderades hos 59 HCV-infekterade patienter som hade dialyskrävande ESRD. Andelarna patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3, 4, 6 eller obestämd HCV-infektion var 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 % respektive 9 %. Vid baslinjen hade 29 % av patienterna cirros, 22 % var behandlingserfarna, 32 % hade genomgått en njurtransplantation, 92 % gick på hemodialys och 8 % gick på peritonealdialys; genomsnittstiden för dialys var 7,3 år (intervall: 0 till 40 år). Den totala SVR-frekvensen var 95 % (56/59); av de tre patienter som inte uppnådde SVR12 hade en fullföljt behandlingen med Epclusa och fått återfall och två uppfyllde inte kriterierna för virologisk svikt.

Pediatrik population

Effekten av 12 veckors behandling med sofosbuvir/velpatasvir hos HCV-infekterade barn i åldern 3 år och äldre, utvärderades i en fas 2, öppen studie av 214 patienter med HCV-infektion.

Patienter i åldern 12 till < 18 år:

Sofosbuvir/velpatasvir utvärderades hos 102 patienter i åldrarna 12 till < 18 år med genotyp 1, 2, 3, 4 eller 6 HCV-infektion. Sammanlagt 80 patienter (78 %) var behandlingsnaiva, och 22 patienter (22 %) behandlingserfarna. Medianåldern var 15 år (intervall: 12 till 17); 51 % av patienterna var flickor; 73 % var vita, 9 % var svarta och 11 % var asiatiska; 14 % var spansk/latinamerikanska; genomsnittligt kroppsmasseindex var $22,7 \text{ kg/m}^2$ (intervall: $12,9$ till $48,9 \text{ kg/m}^2$); medelvikt var 61 kg (intervall 22 till 147 kg); 58 % hade HCV-RNA-nivåer som var större än eller lika med 800 000 IU/ml vid baslinjen; andelarna av patienter med genotyp 1, 2, 3, 4 eller 6 HCV-infektion var 74 %, 6 %, 12 %, 2 % respektive 6 %; inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (89 %) hade smittats genom vertikal överföring.

SVR-frekvensen var 95 % totalt (97/102), 93 % (71/76) hos patienter med HCV-infektion av genotyp 1 och 100 % hos patienter med genotyp 2 (6/6), genotyp 3 (12/12), genotyp 4 (2/2) och genotyp 6 (6/6) HCV-infektion. En patient som avbröt behandlingen i förtid fick återfall, de andra fyra patienterna som inte uppnådde SVR12 uppfyllde inte kriterierna för virologisk svikt (t.ex. kom inte till uppföljningen).

Patienter i åldern 6 till < 12 år:

Sofosbuvir/velpatasvir utvärderades hos 71 patienter i åldrarna 6 till < 12 år med genotyp 1, 2, 3 och 4 HCV-infektion. Sammanlagt 67 patienter (94 %) var behandlingsnaiva, och 4 patienter (6 %) behandlingserfarna. Medianåldern var 8 år (intervall: 6 till 11); 54 % av patienterna var flickor; 90 % var vita, 6 % var svarta och 1 % var asiatiska; 10 % var spansk/latinamerikanska; genomsnittligt kroppsindex var 17,4 kg/m² (intervall: 12,8 till 30,9 kg/m²); medelvikt var 30 kg (intervall 18 till 78 kg); 48 % hade HCV-RNA-nivåer som var större än eller lika med 800 000 IU per ml vid baslinjen; andelarna av patienter med genotyp 1, 2, 3 eller 4 HCV-infektion var 76 %, 3 %, 15 % respektive 6 %; inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (94 %) hade smittats genom vertikal överföring.

SVR-frekvensen var 93 % totalt (66/71), 93 % (50/54) hos patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 91 % (10/11) hos patienter med genotyp 3 HCV-infektion, och 100 % hos patienter med genotyp 2 (2/2) och genotyp 4 (4/4) HCV-infektion. En patient fick virologiskt svikt under behandlingen, de andra fyra patienterna som inte uppnådde SVR12 uppfyllde inte kriterierna för virologisk svikt (t.ex. kom inte till uppföljningen).

Patienter i åldern 3 till < 6 år

Sofosbuvir/velpatasvir utvärderades hos 41 behandlingsnaiva försökspersoner i åldrarna 3 till < 6 år med genotyp 1, 2, 3 och 4 HCV-infektion. Medianåldern var 4 år (intervall: 3 till 5 år); 59 % av försökspersonerna var flickor; 78 % var vita och 7 % var svarta; 10 % var spanska/latinamerikanska; genomsnittligt kroppsindex var 17,0 kg/m² (intervall: 13,9 till 22,0 kg/m²); medelvikt var 19 kg (intervall: 13 till 35 kg); 49 % hade HCV-RNA-nivåer \geq 800 000 IU per ml vid baslinjen; andelarna av försökspersoner med genotyp 1, 2, 3 eller 4 HCV-infektion var 78 %, 15 %, 5 % respektive 2 %; ingen hade känd cirros. Majoriteten av försökspersonerna (98 %) hade smittats genom vertikal överföring.

SVR-frekvensen var 83 % totalt (34/41), 88 % (28/32) hos försökspersoner med genotyp 1 HCV-infektion, 50 % (3/6) hos försökspersoner med genotyp 2 HCV-infektion, och 100 % hos försökspersoner med genotyp 3 (2/2) och genotyp 4 (1/1) HCV-infektion. Ingen försöksperson fick virologisk svikt eller återfall under behandlingen. De sju försökspersoner som inte uppnådde SVR12 uppfyllde inte kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad till uppföljning).

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). Svarefrekvenserna som observerades för patienter \geq 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 AUC₀₋₂₄ 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. AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ 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 sofosbuvis AUC_{0-inf} med 60 % respektive 78 %, men påverkade inte avsevärt sofosbuvis 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}.

Svarsfrekvensen 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 [¹⁴C]-sofosbuvir till friska frivilliga var blod:plasma-kvoten för [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-velpatsvir till friska frivilliga var blod:plasma-kvoten för [¹⁴C]-radioaktivitet mellan 0,52 och 0,67.

Metabolism

Sofosbuvir metaboliseras i omfattande grad i levern och bildar det farmakologiskt aktiva nukleosidanalogtrifosfatet GS-461203. Den metabola aktiveringsvägen omfattar sekventiell hydrolys av karboxylesterdelen katalyserad av humant cathepsin A (CatA) eller karboxylesteras 1 (CES1) och fosforamidatklyvning 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 [¹⁴C]-sofosbuvir, stod GS-331007 för cirka > 90 % av den totala systemiska exponeringen.

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

Eliminering

Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [¹⁴C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen av [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-velpatsvir var den genomsnittliga totala återvinningen av [¹⁴C]-radioaktivitet 95 %, varav cirka 94 % återfanns i feces och 0,4 % i urin. Oförändrad velpatsvir var den huvudsakliga substansen i feces och stod för ett medelvärde på 77 % av den administrerade dosen, följt av monohydroxylerad velpatsvir (5,9 %) och demetylerad velpatsvir (3,0 %). Dessa data indikerar att gallexkretion av moderssubstansen var en huvudsaklig elimineringsväg för velpatsvir. Medianvärdet för terminal halveringstid för velpatsvir 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

I tabell 20 ges en sammanfattning av hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen för komponenterna i Epclusa, jämfört med försökspersoner som har normal njurfunktion, se beskrivning i nedanstående text.

Tabell 20: Hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen (AUC) för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

	HCV-negativa försökspersoner					Patienter infekterade med HCV	
	Lätt nedsatt njurfunk. (eGFR \geq 50 och $<$ 80 ml/min/1,73 m ²)	Måttligt nedsatt njurfunk. (eGFR \geq 30 och $<$ 50 ml/min/1,73 m ²)	Gravt nedsatt njurfunk. (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD		Gravt nedsatt njurfunk. (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD
				Dosering 1 tim före dialys	Dosering 1 tim efter dialys		
Sofosbuvir	1,6 x \uparrow	2,1 x \uparrow	2,7 x \uparrow	1,3 x \uparrow	1,6 x \uparrow	~ 2 x \uparrow	1,8 x \uparrow
GS-331007	1,6 x \uparrow	1,9 x \uparrow	5,5 x \uparrow	\geq 10 x \uparrow	\geq 20 x \uparrow	~ 7 x \uparrow	18 x \uparrow
Velpatasvir	-	-	1,5 x \uparrow	-	-	-	1,4 x \uparrow

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa vuxna 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 ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) samt patienter med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg sofosbuvir, i förhållande till patienter med normal njurfunktion ($eGFR > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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.

Hos HCV-infekterade patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlades med sofosbuvir 200 mg och ribavirin ($n = 10$) eller sofosbuvir 400 mg och ribavirin ($n = 10$) i 24 veckor eller ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg ($n = 18$) i 12 veckor, stämde farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 överens med vad som observerats hos HCV-negativa vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för velpatasvir studerades med en engångsdos på 100 mg av velpatasvir hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$ enligt Cockcroft-Gault).

Farmakokinetiken för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir studerades hos HCV-infekterade patienter med dialyskrävande ESRD som behandlades med Epclusa ($n = 59$) i 12 veckor, och jämfördes med patienter utan nedsatt njurfunktion i fas 2-/3-studierna av sofosbuvir/velpatasvir.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade vuxna 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 vuxna 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 vuxna 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

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

Pediatrik population

Exponeringen för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir hos barn i åldern 3 år och äldre, som fick orala doser en gång dagligen av sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg eller 150 mg/37,5 mg per dag liknade exponeringen hos vuxna som fick en dos dagligen av sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

Farmakokinetiken för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir hos pediatrika patienter i åldern under 3 år 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 mutagenicitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och musmikrokärnanalyser *in vivo*. Inga teratogena effekter observerades i utvecklingstoxicitetsstudier med sofosbuvir på råtta och kanin. Sofosbuvir hade inga biverkningar på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i pre- och postnatal utvecklingsstudie hos råtta.

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 mutagenicitet, 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 råtta 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 råtta 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 (E 1208)
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Kroskarmellosnatrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Talk (E 553b)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen innehållande 28 filmdragerade tabletter med en vaddspiral av polyester.

Förpackningsstorlek på 1 burk innehållande 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
EU/1/16/1116/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 juli 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 22 mars 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epclusa 200 mg/50 mg dragerat granulat i dospåse
Epclusa 150 mg/37,5 mg dragerat granulat i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Epclusa 200 mg/50 mg dragerat granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 200 mg sofosbuvir och 50 mg velpatasvir.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje dospåse innehåller 304 mg laktos (som monohydrat).

Epclusa 150 mg/37,5 mg dragerat granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 150 mg sofosbuvir och 37,5 mg velpatasvir.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje dospåse innehåller 228 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dragerat granulat.

Epclusa 200 mg/50 mg orala granulat, dospåse (varje dospåse innehåller 100 orala granulat på 2,0/0,5 mg/granulat)

Vitt till benvitt, dragerat granulat 2 mm diameter i dospåse.

Epclusa 150 mg/37,5 mg orala granulat, dospåse (varje dospåse innehåller 75 orala granulat på 2,0/0,5 mg/granulat)

Vitt till benvitt, dragerat granulat 2 mm diameter i dospåse.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epclusa är avsett för behandling av kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV) hos patienter i åldern 3 år och äldre (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

Den rekommenderade dosen av Epclusa hos pediatrika patienter i åldern 3 år och äldre är baserad på vikt (enligt tabell 3) och kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

En tablettformulering av Epclusa finns tillgänglig för behandling av patienter med kronisk HCV-infektion, se produktresumén för Epclusa 400 mg/100 mg eller 200 mg/50 mg filmdragerade-tabletter.

Tabell 1: Rekommenderad behandling och behandlingstid för vuxna, oavsett HCV-genotyper

Vuxen 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 för vuxna, då ribavirin fördelas på två dagliga doser tillsammans med föda:

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

Vuxna patienter	Ribavirindos
Child-Pugh-Turcotte (CPT) klass B-cirros före transplantation	1 000 mg per dag för patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg för patienter som väger ≥ 75 kg
CPT klass C cirros före 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
CPT klass B eller C cirros efter transplantation	

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

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

Tabell 3: Rekommenderad behandling och behandlingstid för barn i åldern 3 till < 18 år, oavsett HCV-genotyp, som använder Epclusa orala granulat*

Kroppsvikt (kg)	Dosering av Epclusa granulat	Sofosbuvir/velpatasvir daglig dos	Rekommenderad behandlingsregim
≥ 30	två dospåsar 200 mg/50 mg granulat en gång dagligen	400 mg/100 mg per dag	Epclusa i 12 veckor
17 till < 30	en dospåse 200 mg/50 mg granulat en gång dagligen	200 mg/50 mg per dag	
< 17	en dospåse 150 mg/37,5 mg granulat en gång dagligen	150 mg/37,5 mg per dag	

*En tablettformulering av Epclusa finns tillgänglig för behandling av patienter med kronisk HCV-infektion, se produktresumén för Epclusa 400 mg/100 mg eller 200 mg/50 mg tabletter.

Patienter ska instrueras att om kräkning inträffar inom 3 timmar efter dosintag ska en ny dos 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 patienter instrueras att ta den missade dosen så snart som möjligt och patienter ska sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om det har gått mer än 18 timmar ska patienter instrueras att vänta och ta nästa dos av Epclusa vid den vanliga tidpunkten. Patienter ska instrueras att inte ta dubbel dos av Epclusa.

Vuxna 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.

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och dialyskrävande terminal njursjukdom (ESRD, *end stage renal disease*). Epclusa kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.4, 5.1 och 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 av Epclusa har utvärderats hos cirrospatienter med CPT klass B, men inte för cirrospatienter med CPT klass C (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Epclusa för barn under 3 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Epclusa kan tas med eller utan föda.

För att underlätta nedsväljning av Epclusa oralt granulat kan föda eller vatten användas enligt beskrivningen nedan. Alternativt kan Epclusa oralt granulat sväljas ned utan föda eller vatten.

Intag av Epclusa oralt granulat med föda för att underlätta nedsväljning

Vid intag med föda för att underlätta nedsväljning av granulatet, ska patienterna instrueras att strö över granulatet på en eller flera skedar med icke-sur, mjuk föda vid eller under rumstemperatur. Patienter ska instrueras att ta Epclusa oralt granulat inom 15 minuter, efter att det försiktigt blandats med föda, och att svälja hela innehållet utan att tugga för att undvika en bitter smak. Exempel på icke-sura livsmedel inkluderar chokladsås och glass.

Intag av Epclusa oralt granulat med vatten för att underlätta nedsväljning

Vid intag med vatten, ska patienterna instrueras att granulatet kan tas direkt i munnen och sväljas ned med vatten. Patienterna ska instrueras att svälja hela innehållet i dospåsen/dospåsarna utan att tugga.

Intag av Epclusa oralt granulat utan föda eller vatten

Vid intag utan föda eller vatten, ska patienterna instrueras att granulatet kan tas direkt i munnen och sväljas ned. Patienterna ska instrueras att svälja hela innehållet i dospåsen/dospåsarna utan att tugga (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

Läkemedel som är starka P-glykoprotein-(Pgp)- och/eller starka cytokrom P450 (CYP)-inducerare (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin och johannesört) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Livshotande fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron. Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får bara ges till patienter som får Epclusa när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas en hjärtövervakning av patienten på sjukhus under de första 48 timmarna av samtidig administrering. Därefter ska övervakningen av hjärtfrekvensen ske dagligen på en öppenvårdsmottagning eller av patienterna själva, åtminstone under de första två veckorna av behandlingen.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även ske för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja behandling med Epclusa.

Alla patienter som samtidigt använder eller nyligen har använt amiodaron ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får sådana symtom.

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-reakivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Patienter som tidigare har haft behandlingssvikt med behandling med en NS5A-innehållande regim

Det finns inga kliniska data som stödjer 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 resultatet vid behandling med sofosbuvir/velpatasvir av NS5A-naiva patienter med baseline NS5A-RAV rekryterade till ASTRAL-studierna.

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och hemodialyskrävande ESRD. Epclusa kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 5.1 och 5.2). Vid användning av Epclusa i kombination med ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

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

Läkemedel som är måttliga P-gp- och/eller måttliga CYP-inducerare (t.ex. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin eller rifapentin) 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 boosterad 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 boosterad 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 och deras diabetesbehandling ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

Cirros CPT klass C

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Epclusa innehåller sofosbuvir och velpatasvir kan alla interaktioner som har identifierats individuellt 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 4 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. Långsam metabolisk omsättning av velpatasvir har observerats med CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4 *in vitro*. Läkemedel som är starka P-gp-inducerare och/eller starka CYP2B6-, CYP2C8- eller CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, rifampicin, rifabutin och johannesört,) 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 och/eller måttliga CYP-inducerare (t.ex. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin eller rifapentin) 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).

Direktverkande antivirala medels (DAA) påverkan på läkemedel som metaboliseras av levern

Farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras i levern (t.ex. immunsuppressiva läkemedel såsom kalcineurinhämmare) kan påverkas av förändringar i leverfunktionen under DAA-behandling, relaterat till clearance av HCV-virus.

Interaktioner mellan Epclusa och andra läkemedel

Tabell 4 innehåller en lista med fastställda eller potentiella kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner (där 90 % konfidensintervall [KI] för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärden 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 4: 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)					
Famotidin (40 mg engångsdos)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidin doserat 12 timmar före Epclusa ^d (ökat pH i magsäcken)	Velpatasvir	↔	↔		

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}	
<i>Protonpumpshämmare</i>					
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg engångsdos på fastande mage) ^c Omeprazol doserat samtidigt med Epclusa ^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 Epclusa 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 Epclusa ^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	Effekt på amiodaron-, velpatasvir-, och sofosbuvirkoncentrationer är okänd.				Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi. Använd endast om inga andra alternativ finns. Noggrann övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Epclusa (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Digoxin	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administrering av Epclusa med digoxin kan öka koncentrationen av digoxin. Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk digoxinkoncentration rekommenderas vid samtidig administrering med Epclusa.
Digoxin (0,25 mg engångsdos) ^f /velpatasvir (100 mg engångsdos) (hämning 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 Epclusa
	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 Epclusa. Ett koagulationstest bidrar till att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av ökad dabigatranexponering.
Vitamin K-antagonister	Interaktionen har inte studerats.				Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Epclusa.
ANTIPILEPTIKA					
Fenytoin Fenobarbital (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa är kontraindicerat med fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin (Induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa är kontraindicerat med karbamazepin (se avsnitt 4.3).
	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxkarbazepin (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Samtidig administrering av Epclusa med oxkarbazepin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och velpatasvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Epclusa. Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIMYKOTIKA					
Ketokonazol	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Ingen dosjustering av Epclusa eller ketokonazol krävs.
Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen)/velpatasvir (100 mg engångsdos) ^d (hämmning av P-gp och CYP) Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Posakonazol ^e Isavukonazol ^e	Effekten på ketokonazolexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Ketokonazol				
	<i>Observerat:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelnivåer. 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 (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 (Induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Velpatasvir <i>Observerat:</i> Sofosbuvir				Epclusa är kontraindicerat med rifabutin (se avsnitt 4.3).
	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)			
Rifapentin (Induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				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 läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Epclusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Emtricitabin/ rilpivirin /tenofoviridisoproxilfumarat (200/25/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa eller emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE					
Atazanavir boosterat med ritonavir (300/100 mg en gång dagligen) + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (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 Epclusa, atazanavir (ritonavirboostat) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat 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 boosterat med ritonavir (800/100 mg en gång dagligen) + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa, darunavir (ritonavirboostat) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat krävs.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir boosterat med ritonavir (4x200 mg/50 mg en gång dagligen) + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa, lopinavir (ritonavirboostat) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat 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) ^g + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (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 Epclusa, raltegravir eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

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}	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat (150/150/200/10 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat krävs.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofoviralfenamid	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (150/150/200/300 mg en gång dagligen)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat 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 Epclusa eller dolutegravir krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL					
Johannesört (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa är kontraindicerat med johannesört (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE					
Atorvastatin (40 mg engångsdos) + sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^d	<i>Observerat:</i> Atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Ingen dosjustering av Epclusa eller atorvastatin krävs.
Rosuvastatin	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Samtidig administrering av Epclusa med rosuvastatin ökar koncentrationen av rosuvastatin, vilket är associerat med ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Rosuvastatin kan administreras med Epclusa vid en dos som inte överstiger 10 mg.
Rosuvastatin (10 mg engångsdos)/velpatasvir (100 mg en gång dagligen) ^d	<i>Observerat:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(hämmning av OATP1B och BCRP)	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 Epclusa
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Pravastatin	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir				Ingen dosjustering av Epclusa 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 Epclusa ska noggrann övervakning med avseende på statinbiverkningar genomföras och dosreduktion av statin övervägas om nödvändigt.
<i>NARKOTISKA ANALGETIKA</i>					
Metadon (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg dagligen])/sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Epclusa eller metadon krävs.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadon	Interaktionen har endast studerats med sofosbuvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir				
<i>IMMUNSUPPRESSIVA</i>					
Ciklosporin (600 mg engångsdos)/sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^f	Ciklosporin	↔	↔		Ingen dosjustering av Epclusa eller ciklosporin krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann övervakning och potentiell dosjustering av ciklosporin krävas.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporin (600 mg engångsdos) ^f /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 läkemedelnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Epclusa
	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 Epclusa eller takrolimus krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann övervakning och potentiell dosjustering av takrolimus krävas.
	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	Norelgestro min	↔	↔	↔	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	Norelgestro min	↔	↔	↔	
	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 Epclusa.

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 Epclusa 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 rätta 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

Epclusas säkerhetsprofil har utvärderats i poolade kliniska fas 3-studier av patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 och efter marknadsintroduktion. Inga biverkningar för Epclusa identifierades i kliniska studier. Efter marknadsintroduktion har fall av svår bradykardi och hjärtblock observerats vid användning av läkemedel som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron och HBV-reaktivering har observerats hos patienter med samtidig HBV- och HCV-infektion efter behandling med DAA (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Bedömningen av biverkningar för Epclusa baseras på säkerhetsdata från kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktion. Alla biverkningar redovisas i tabell 5. Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 5: Identifierade biverkningar av Epclusa

Frekvens	Biverkning
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga	kräkningar ^a
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga	hudutslag ^b
Mindre vanliga	angioödem ^b

a. Biverkningar observerades hos pediatrika patienter i åldern 3 till < 6 år

b. Biverkning som identifierats genom övervakning av produkter som innehåller sofosbuvir/velpatasvir, efter marknadsintroduktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har observerats vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Hudsjukdomar

Okänd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

Pediatrik population

De observerade biverkningarna var förenliga med de som observerades i kliniska studier av Epclusa hos vuxna. Kräkningar observerades som en mycket vanlig biverkning av Epclusa hos pediatrika patienter i åldern 3 till < 6 år. Säkerhetsbedömningen av Epclusa hos barn i åldern 3 år och äldre är baserad på data från en fas 2, öppen klinisk studie (studie 1143), som inkluderade 216 patienter som behandlades med sofosbuvir/velpatasvir under 12 veckor.

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 av friska, vuxna försökspersoner sågs inga ogynnsamma effekter vid dessa dosnivåer. 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: Antivirala läkemedel för systemisk användning; 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 sekvenser av NS5B- och NS5A-kodande replikoner från laboriestammar presenteras i tabell 6. EC_{50} -värdena för sofosbuvir och velpatasvir mot kliniska isolat presenteras i tabell 7.

Tabell 6: 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 laboriereplikon.

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 aminosyroma 9–184 från NS5A.

Tabell 7: 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 tre 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 nukleosidhämmare 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 nukleosidhämmare RAVs observerades vid svikt hos dessa 10 patienter.

Studier på 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) vid svikt 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 hade 2 patienter som behandlats med Epclusa i 12 eller 24 veckor utan ribavirin uppkommen NS5B S282T i låga nivåer (< 5 %) tillsammans med L159F.

Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baseline på behandlingsresultat

Studier på patienter utan cirros och patienter med kompenserad cirros

Analyser 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 ytterligare patienter uteslöts eftersom gensekvensering av NS5A-genen misslyckades. NS5A-RAV sågs vid baseline hos 380/1 023 (37 %) av patienternas virus i den poolade analysen av fas 3-studierna. 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 8). 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 9). I ASTRAL-3 studien detekterades Y93H RAV vid baseline hos 9 % av patienterna som behandlades med Epclusa.

Tabell 8: 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 9: 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 %

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

Studier på 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 10.

Tabell 10: 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 nukleosidhämmare RAV (N142T och L159F) vid baseline och alla tre patienter uppnådde SVR12.

Pediatrik population

Närvaron av NS5A och NS5B RAV påverkade inte behandlingsresultatet; alla patienter med NS5A nukleosidhämmare (n = 29) eller NS5B nukleosidhämmare (n = 6) RAV vid baslinjen uppnådde SVR efter 12 veckors behandling med Epclusa.

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 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, en fas 3-studie med patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 och en fas 2-studie med patienter som hade HCV-infektion och dialyskrävande ESRD (tabell 11).

Tabell 11: 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 dekompen­serad 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)
GS-US-342-4062	TN och TE med eller utan cirros, med dialyskrävande ESRD	Epclusa 12 veckor (59)

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 administrerades 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 av HCV.

*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 karakteristika 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 12 visar SVR12 för ASTRAL-1-studien efter HCV-genotyp. Inga patienter i placebo­gruppen uppnådde SVR12.

Tabell 12: 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 13 visar SVR12 för ASTRAL-2-studien.

Tabell 13: 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 14 visar SVR12 för ASTRAL-3-studien.

Tabell 14: 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 (behandlingskillnad + 14,8 %; 95 % konfidensintervall: + 9,6 % till + 20,0 %).

SVR12 för utvalda subgrupper visas i tabell 15.

Tabell 15: 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				
Utän 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 dekompenenserad 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. 76 % 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 16 visar SVR12 för ASTRAL-4-studien efter HCV-genotyp.

Tabell 16: 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 17 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 17: 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 18.

Tabell 18: 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

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encefalopati
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 ≥ 30 kg/m², 19 patienter (18 %) hade kompenserad cirros och 29 % var behandlingserfarna. Genomsnittligt CD4+-celltal var 598 celler/ μ l (intervall: 183–1 513 celler/ μ l).

Tabell 19 visar SVR12 för ASTRAL-5-studien efter HCV-genotyp.

Tabell 19: 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.

Kliniska studier på patienter med nedsatt njurfunktion – studie 4062

Studie 4062 var en öppen klinisk studie där 12 veckors behandling med Epclusa utvärderades hos 59 HCV-infekterade patienter som hade dialyskrävande ESRD. Andelarna patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3, 4, 6 eller obestämd HCV-infektion var 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 % respektive 9 %. Vid baslinjen hade 29 % av patienterna cirros, 22 % var behandlingserfarna, 32 % hade genomgått en njurtransplantation, 92 % gick på hemodialys och 8 % gick på peritonealdialys; genomsnittstiden för dialys var 7,3 år (intervall: 0 till 40 år). Den totala SVR-frekvensen var 95 %

(56/59); av de tre patienter som inte uppnådde SVR12 hade en fullföljt behandlingen med Eplusa och fått återfall och två uppfyllde inte kriterierna för virologisk svikt.

Pediatrisk population

Effekten av 12 veckors behandling med sofosbuvir/velpatasvir hos HCV-infekterade barn i åldern 3 år och äldre, utvärderades i en fas 2, öppen studie av 214 patienter med HCV-infektion.

Patienter i åldern 12 till < 18 år:

Sofosbuvir/velpatasvir utvärderades hos 102 patienter i åldrarna 12 till < 18 år med genotyp 1, 2, 3, 4 eller 6 HCV-infektion. Sammanlagt 80 patienter (78 %) var behandlingsnaiva, och 22 patienter (22 %) behandlingserfarna. Medianåldern var 15 år (intervall: 12 till 17); 51 % av patienterna var flickor; 73 % var vita, 9 % var svarta och 11 % var asiatiska; 14 % var spansk/latinamerikanska; genomsnittligt kroppsmasseindex var 22,7 kg/m² (intervall: 12,9 till 48,9 kg/m²); medelvikt var 61 kg (intervall 22 till 147 kg); 58 % hade HCV-RNA-nivåer som var större än eller lika med 800 000 IU/ml vid baseline; andelarna av patienter med genotyp 1, 2, 3, 4 eller 6 HCV-infektion var 74 %, 6 %, 12 %, 2 % respektive 6 %; inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (89 %) hade smittats genom vertikal överföring.

SVR-frekvensen var 95 % totalt (97/102), 93 % (71/76) hos patienter med HCV-infektion av genotyp 1 och 100 % hos patienter med genotyp 2 (6/6), genotyp 3 (12/12), genotyp 4 (2/2) och genotyp 6 (6/6) HCV-infektion. En patient som avbröt behandlingen i förtid fick återfall, de andra fyra patienterna som inte uppnådde SVR12 uppfyllde inte kriterierna för virologisk svikt (t.ex. kom inte till uppföljningen).

Patienter i åldern 6 till < 12 år:

Sofosbuvir/velpatasvir utvärderades hos 71 patienter i åldrarna 6 till < 12 år med genotyp 1, 2, 3 och 4 HCV-infektion. Sammanlagt 67 patienter (94 %) var behandlingsnaiva, och 4 patienter (6 %) behandlingserfarna. Medianåldern var 8 år (intervall: 6 till 11); 54 % av patienterna var flickor; 90 % var vita, 6 % var svarta och 1 % var asiatiska; 10 % var spansk/latinamerikanska; genomsnittligt kroppsmasseindex var 17,4 kg/m² (intervall: 12,8 till 30,9 kg/m²); medelvikt var 30 kg (intervall 18 till 78 kg); 48 % hade HCV-RNA-nivåer som var större än eller lika med 800 000 IU per ml vid baslinjen; andelarna av patienter med genotyp 1, 2, 3 eller 4 HCV-infektion var 76 %, 3 %, 15 % respektive 6 %; inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (94 %) hade smittats genom vertikal överföring.

SVR-frekvensen var 93 % totalt (66/71), 93 % (50/54) hos patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 91 % (10/11) hos patienter med genotyp 3 HCV-infektion, och 100 % hos patienter med genotyp 2 (2/2) och genotyp 4 (4/4) HCV-infektion. En patient fick virologiskt svikt under behandlingen, de andra fyra patienterna som inte uppnådde SVR12 uppfyllde inte kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad till uppföljning).

Patienter i åldern 3 till < 6 år

Sofosbuvir/velpatasvir utvärderades hos 41 behandlingsnaiva personer i åldrarna 3 till < 6 år med genotyp 1, 2, 3 och 4 HCV-infektion. Medianåldern var 4 år (intervall: 3 till 5 år); 59 % av försökspersonerna var flickor; 78 % var vita och 7 % var svarta; 10 % var spanska/latinamerikanska; genomsnittligt kroppsmasseindex var 17,0 kg/m² (intervall: 13,9 till 22,0 kg/m²); medelvikt var 19 kg (intervall: 13 till 35 kg); 49 % hade HCV-RNA-nivåer \geq 800 000 IU per ml vid baslinjen; andelarna av försökspersoner med genotyp 1, 2, 3 eller 4 HCV-infektion var 78 %, 15 %, 5 % respektive 2 %; inga försökspersoner hade känd cirros. Majoriteten av försökspersonerna (98 %) hade smittats genom vertikal överföring.

SVR-frekvensen var 83 % totalt (34/41), 88 % (28/32) hos försökspersoner med HCV-infektion av genotyp 1, 50 % (3/6) hos försökspersoner med genotyp 2 HCV-infektion, och 100 % hos försökspersoner med genotyp 3 (2/2) och genotyp 4 (1/1) HCV-infektion. Ingen försöksperson fick virologisk svikt under behandlingen eller återfall. De sju försökspersoner som inte uppnådde SVR12 uppfyllde inte kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad till uppföljning).

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). Svarsfrekvenserna 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, 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} . Svartsfrekvensen 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 $\mu\text{g/ml}$ till 20 $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$ till 1,8 $\mu\text{g/ml}$. 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 nukleosidanalogtrifosfatet 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen av [¹⁴C]-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 indikerar 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 [¹⁴C]-velpatasvir var den genomsnittliga totala återvinningen av [¹⁴C]-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 modersubstansen 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 observerades *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

I tabell 20 ges en sammanfattning av hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen för komponenterna i Epclusa, jämfört med försökspersoner som har normal njurfunktion, se beskrivning i nedanstående text.

Tabell 20: Hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen (AUC) för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

	HCV-negativa försökspersoner				Patienter infekterade med HCV		
	Lätt nedsatt njurfunk. (eGFR \geq 50 och $<$ 80 ml/min/1,73 m ²)	Måttligt nedsatt njurfunk. (eGFR \geq 30 och $<$ 50 ml/min/1,73 m ²)	Gravt nedsatt njurfunk. (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD		Gravt nedsatt njurfunk. (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD
				Dosering 1 tim före dialys	Dosering 1 tim efter dialys		
Sofosbuvir	1,6 x \uparrow	2,1 x \uparrow	2,7 x \uparrow	1,3 x \uparrow	1,6 x \uparrow	\sim 2 x \uparrow	1,8 x \uparrow
GS-331007	1,6 x \uparrow	1,9 x \uparrow	5,5 x \uparrow	\geq 10 x \uparrow	\geq 20 x \uparrow	\sim 7 x \uparrow	18 x \uparrow
Velpatasvir	-	-	1,5 x \uparrow	-	-	-	1,4 x \uparrow

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa vuxna 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). 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 18 % av den administrerade sofosbuvirdosen.

Hos HCV-infekterade patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlades med sofosbuvir 200 mg med ribavirin (n = 10) eller sofosbuvir 400 mg med ribavirin (n = 10) i 24 veckor eller ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) i 12 veckor, stämde farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 överens med vad som observerats hos HCV-negativa vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

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).

Farmakokinetiken för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir studerades hos HCV-infekterade patienter med dialyskrävande ESRD som behandlades med Epclusa (n = 59) i 12 veckor, och jämfördes med patienter utan nedsatt njurfunktion i fas 2-/3-studierna av sofosbuvir/velpatasvir.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade vuxna patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC₀₋₂₄ för sofosbuvir 126 % respektive 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC₀₋₂₄ för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. Populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade vuxna patienter indikerade 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 vuxna patienter med måttlig och 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. Populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter indikerade att cirros (inklusive dekompenenserad cirros) inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för velpatasvir (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt

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

Pediatrik population

Exponeringen för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir hos barn i åldern 3 år och äldre, som fick orala doser en gång dagligen av sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg eller 150 mg/37,5 mg per dag liknade exponeringen hos vuxna som fick en dos dagligen av sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

Farmakokinetiken för sofosbuvir, GS-331007 och velpatasvir hos pediatrika patienter i åldern under 3 år 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 av detta fynd 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

Granulatkärna

Kopovidon (E 1208)
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Kroskarmellosnatrium (E 468)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdragering

Hypromellos (E 464)
Titandioxid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Basisk butylerad metakrylatsampolymer (E 1205)
Talk (E 553b)
Stearinsyra (E 570)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)
L-vinsyra (E 334)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsar av polyester/aluminium/polyetylenfilm, i kartonger. Varje kartong innehåller 28 dospåsar.

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/1/16/1116/004

EU/1/16/1116/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 juli 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 22 mars 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Därefter ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med kraven som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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.

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)

Varje 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.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET 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 400 mg/100 mg tabletter [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

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

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Epclusa 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter
sofosbuvir/velpatasvir

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg sofosbuvir och 50 mg velpatasvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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/1/16/1116/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Epclusa 200 mg/50 mg tabletter [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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MÄRKNING PÅ KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epclusa 200 mg/50 mg dragerat granulat i dospåse
sofosbuvir/velpatasvir

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

Varje dospåse innehåller 200 mg sofosbuvir och 50 mg velpatasvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 dospåsar innehållande dragerat granulat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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/1/16/1116/004 28 dospåsar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Epclusa 200 mg/50 mg dragerat granulat i dospåse [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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Epclusa 200 mg/50 mg dragerat granulat i dospåse
sofosbuvir/velpatasvir
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

GILEAD

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MÄRKNING PÅ KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Epclusa 150 mg/37,5 mg dragerat granulat i dospåse
Sofosbuvir/velpatasvir

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

Varje dospåse innehåller 150 mg sofosbuvir och 37,5 mg velpatasvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 dospåsar innehållande dragerat granulat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET 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/1/16/1116/003 28 dospåsar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Epclusa 150 mg/37,5 mg dragerat granulat i dospåse [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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Epclusa 150 mg/37,5 mg dragerat granulat i dospåse
sofosbuvir/velpatasvir
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

GILEAD

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Epclusa 400 mg/100 mg filmdragerade tabletter

Epclusa 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

sofosbuvir/velpatasvir

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

Om ditt barn har ordinerats Epclusa, observera att all information i denna bipacksedel riktar sig till ditt barn (läs i så fall "ditt barn" istället för "du").

1. Vad Epclusa är och vad det används för

Epclusa är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna sofosbuvir och velpatasvir. Epclusa ges för att behandla kronisk (långvarig) hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn i åldern 3 år och 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.

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** (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 eller om du får njurdialys**, 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, eftersom det kan leda till att din hjärtfrekvens sjunker till en livshotande nivå. Läkaren kan komma att överväga andra behandlingar om du har tagit detta läkemedel. Om du behöver behandling med Epclusa kan det bli nödvändigt med extra hjärtövervakning.
- du 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 för närvarande tar, eller under de senaste månaderna har tagit några läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- långsamma eller oregelbundna hjärtslag, eller problem med hjärtrytmen
- andfåddhet eller försämring av befintlig andfåddhet
- bröstsmärtor
- yrsel
- hjärtklappning
- att du nästan svimmar, eller svimmar

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 under 3 år. Användning av Epclusa hos patienter under 3 år har 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.

Funktionen hos din lever kan förändras med behandling av hepatit C och kan därför påverka andra läkemedel (t.ex. läkemedel som används för att hämma ditt immunsystem, m.fl.). Din läkare kan behöva övervaka dessa andra läkemedel du tar noggrant och justeringar kan behöva göras efter att behandlingen med Epclusa inletts.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vissa läkemedel ska inte tas tillsammans med Epclusa.

- **Ta inte med 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 och kronisk hepatit B
- **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 bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Epclusa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Epclusa

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

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos av Epclusa **hos vuxna är en 400 mg/100 mg tablett en gång dagligen i 12 veckor.**

Den rekommenderade dosen av Epclusa **hos patienter i åldern 3 år till yngre än 18 år är baserad på vikt. Ta Epclusa enligt läkarens anvisningar.**

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

Om du tar ett antacidum (läkemedel för att lindra halsbränna), ta det minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Epclusa.

Om du tar en protonpumpshämmare (läkemedel som används för att minska syraproduktionen i magsäcken), 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 dos.
- Om du kräks **mer än 3 timmar efter** att du har tagit Epclusa, behöver du inte ta någon mer dos förrän du ska ta nästa dos 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 tabletterna 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 dosen 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.

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- kräkningar (observerat hos barn i åldern 3 till < 6 år)

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg (angioödem).

Andra effekter som kan ses vid behandling med sofosbuvir:

Frekvensen för följande biverkningar är okänd (frekvensen kan inte uppskattas ur tillgängliga data).

- utbredda, allvarliga hudutslag med fjällande hud som kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, blåsor i munnen, ögonen och/eller på könsorganen (Steven-Johnsons syndrom).

→ 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 endera 400 mg sofosbuvir och 100 mg velpatasvir eller 200 mg sofosbuvir och 50 mg velpatasvir.

- **Övriga innehållsämnen är**

Tablettkärna:

Kopovidon (E 1208), mikrokristallin cellulosa (E 460), kroskarmellosnatrium (E 468) (se avsnitt 2 i denna bipacksedel), magnesiumstearat (E 470b).

Filmdragering:

Poly (vinylalkohol) (E 1203), titandioxid (E 171), makrogol (E 1521), talk (E 553b), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Epclusa 400 mg/100 mg filmdragerade tabletter 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.

Epclusa 200 mg/50 mg film-dragerade tabletter är rosa, ovala tabletter, präglade med "GSI" på ena sidan och "S/V" på andra sidan. Tabletten är 14 mm lång och 7 mm bred.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga för både 400 mg/100 mg och 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter:

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

Epclusa 200 mg/50 mg dragerat granulat i dospåse
Epclusa 150 mg/37,5 mg dragerat granulat i dospåse
sofosbuvir/velpatasvir

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

Om ditt barn har ordinerats Epclusa, observera att all information i denna bipacksedel riktar sig till ditt barn (läs i så fall "ditt barn" istället för "du").

1. Vad Epclusa är och vad det används för

Epclusa är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna sofosbuvir och velpatasvir som ges i form av ett granulat (små korn som ska tas via munnen). Epclusa ges för att behandla kronisk (långvarig) infektion med hepatit C-virus hos vuxna och barn i åldern 3 år och 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.

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** (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 eller om du får njurdialys**, 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, eftersom det kan leda till att din hjärtfrekvens sjunker till en livshotande nivå. Läkaren kan komma att överväga andra behandlingar om du har tagit detta läkemedel. Om du behöver behandling med Epclusa kan det bli nödvändigt med extra hjärtövervakning.
- du 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 för närvarande tar, eller under de senaste månaderna har tagit några läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- långsamma eller oregelbundna hjärtslag, eller problem med hjärtrytmen
- andfåddhet eller försämring av befintlig andfåddhet
- bröstsmärtor
- yrsel
- hjärtklappning
- att du nästan svimmar, eller svimmar

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 under 3 år. Användning av Epclusa hos patienter under 3 år har 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.

Funktionen hos din lever kan förändras med behandling av hepatit C och kan därför påverka andra läkemedel (t.ex. läkemedel som används för att hämma ditt immunsystem, m.fl.). Din läkare kan behöva övervaka dessa andra läkemedel du tar noggrant och justeringar kan behöva göras efter att behandling med Epclusa inletts.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vissa läkemedel ska inte tas tillsammans med Epclusa.

- **Ta inte med 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 och kronisk hepatit B
- **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 bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Epclusa-granulat innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Epclusa granulat innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Epclusa

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

Rekommenderad dos

Epclusa ska tas enligt läkarens anvisningar. Läkaren talar om för dig hur länge du ska ta Epclusa och hur många dospåsar du ska ta.

Den rekommenderade dosen är **hela innehållet i dospåsen/dospåsarna, en gång dagligen** med eller utan mat.

Intag av Epclusa-granulat med föda för att underlätta nedsväljning:

1. Håll dospåsen med den streckade linjen uppåt.
2. Skaka dospåsen varsamt för att samla innehållet på botten.
3. Riv eller klipp längs den streckade linjen för att öppna dospåsen.
4. Håll försiktigt allt innehåll i dospåsen på en eller flera skedar med mjuk föda som inte är sur (surt pH), t.ex. chokladsås, eller glass, vid eller under rumstemperatur. **Använd inte** fruktbaserad föda såsom äppelmos eller sorbet eftersom de är sura i sitt pH.
5. Kontrollera att det inte finns något granulat kvar i dospåsen.
6. Ta allt granulat inom 15 minuter efter att det varsamt har blandats med föda.
7. Svälj ned blandningen av föda och granulat utan att tugga för att undvika den bittra smaken. Försäkra dig om att all föda sväljs ned.

Att dosera Epclusa-granulat utan föda eller vatten eller med vatten för att underlätta sväljning:

1. Håll dospåsen med den streckade linjen uppåt.
2. Skaka dospåsen varsamt för att samla innehållet på botten.
3. Riv eller klipp längs den streckade linjen för att öppna dospåsen.
4. Granulatet kan tas direkt i munnen och sväljas ned utan att tugga för att undvika den bittra smaken eller med vätska som inte är av surt pH, t.ex. vatten. **Använd inte** fruktjuice, t.ex. äppel-, tranbärs-, grapefrukt-, apelsin- eller ananasjuice, eftersom de är sura i sitt pH.
5. Kontrollera att det inte finns något granulat kvar i dospåsen.
6. Svälj allt granulat.

Om du tar ett antacidum (läkemedel för att lindra halsbränna), ta det minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Epclusa.

Om du tar en protonpumpshämmare (läkemedel som används för att minska syraproduktionen i magsäcken), 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 dos.
- Om du kräks **mer än 3 timmar efter** att du har tagit Epclusa, behöver du inte ta någon mer dos förrän du ska ta nästa dos 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 dospåsen och ytterkartongen 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 dosen 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.

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- kräkningar (observerat hos barn i åldern 3 till < 6 år)

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg (angioödem).

Andra effekter som kan ses vid behandling med sofosbuvir:

Frekvensen för följande biverkningar är okänd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

- utbredda, allvarliga hudutslag med fjällande hud som kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, blåsor i munnen, ögonen och/eller på könsorganen (Steven-Johnsons syndrom).

→ **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 dospåsen 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.

- **Epclusa 150 mg/37,5 mg dragerat granulat i dospåse** innehåller 150 mg sofosbuvir och 37,5 mg velpatasvir.
- **Epclusa 200 mg/50 mg dragerat granulat i dospåse** innehåller 200 mg sofosbuvir och 50 mg velpatasvir.
- **Övriga innehållsämnen** är kopovidon (E 1208), laktosmonohydrat (se avsnitt 2 i denna bipacksedel), mikrokristallin cellulosa (E 460), kroskarmellosnatrium (E 468) (se avsnitt 2 i denna bipacksedel), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551), magnesiumstearat (E 470b), hypromellos (E 464), titandioxid (E 171), makrogol (E 1521), basisk butylerad metakrylatsampolymer (E 1205), talk (E 553b), stearinsyra (E 570), *l*-vinsyra (E 334).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Granulaten är vita till benvita och är förpackade i en dospåse.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- ytterkartonger innehållande 28 dospåsar

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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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