

Переклад

короткої характеристики лікарського засобу ВЕЛПАНАТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400/100 мг (софосбувір та велпатасвір).

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.

Софосбувір та Велпатасвір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг/100 мг.

2. КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг софосбувіру та 100 мг велпатасвіру.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блакитного кольору, овальної форми з тисненням «S» з одного боку та «V» - з іншого.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ.

4.1 Показання до застосування.

Таблетки софосбувіру та велпатасвіру показані для лікування хронічної інфекції вірусу гепатиту С (HCV) у дорослих (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування та дози.

Застосування лікарського засобу Велпанат повинно розпочинатись та контролюватись лікарем, який має досвід лікування пацієнтів з інфекцією HCV.

Дозування

Рекомендована доза лікарського засобу Велпанат становить одну таблетку, яку приймають перорально 1 раз на добу незалежно від вживання їжі (див. розділ 5.2).

Таблиця 1

Рекомендоване лікування та його тривалість для всіх генотипів HCV

Популяція пацієнтів ^a	Лікування та тривалість
Пацієнти без цирозу та пацієнти з компенсованим цирозом	Велпанат протягом 12 тижнів Можливість додавання рибавіріну можна розглянути для пацієнтів, інфікованих генотипом 3, із компенсованим цирозом (див. розділ «Фармакодинаміка»)
Пацієнти з декомпенованим цирозом	Велпанат + рибавірин протягом 12 тижнів

^a Включає пацієнтів із коінфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та пацієнтів із рецидивуючим HCV після трансплантації печінки (див. розділ 4.4).

Вел

У разі застосування в комбінації з рибавірином див. також КХЛЗ, що містять рибавірин. Наведені нижче дози рекомендуються, якщо рибавірин ділять на дві дози на добу та приймають разом із їжею.

Таблиця 2

Рекомендації щодо доз рибавірину в разі застосування з Велпанатом пацієнтам із декомпенсованим цирозом

Пацієнт	Доза рибавірину
Цироз класу В за класифікацією Чайлда–П’ю–Туркота до трансплантації	1000 мг на добу для пацієнтів з масою тіла < 75 кг та 1200 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 75 кг
Цироз класу С за класифікацією Чайлда–П’ю–Туркота до трансплантації	Початкова доза 600 мг, яку можна титрувати до максимум 1000/1200 мг (1000 мг для пацієнтів з масою тіла < 75 кг та 1200 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 75 кг), якщо вона є добре переносимою. Якщо початкова доза переноситься недостатньо добре, дозу слід зменшити відповідно до клінічних показань на основі рівнів гемоглобіну.
Цироз класу С за класифікацією Чайлда–П’ю–Туркота після трансплантації	

Рекомендована доза рибавірину для пацієнтів з інфекцією генотипу 3 з компенсованим цирозом (до або після трансплантації) становить 1000/1200 мг (1000 мг для пацієнтів з масою тіла < 75 кг та 1200 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 75 кг).

Щодо модифікацій доз рибавірину див. КХЛЗ, що містять рибавірин.

У разі блювання впродовж 3 годин після прийому лікарського засобу пацієнтам слід прийняти додаткову таблетку лікарського засобу Велпанат. Якщо блювання відбудеться більше ніж через 3 години після прийому лікарського засобу, прийом додаткової дози лікарського засобу Велпанат не потрібен (див. розділ 5.1).

Якщо доза лікарського засобу Велпанат була пропущена і з часу звичайного прийому пройшло не більше 18 годин, пацієнтам слід надати інструкції якнайшвидше прийняти таблетку, а потім прийняти наступну дозу у звичний час. Якщо пройшло більше 18 годин, пацієнтам слід зачекати та прийняти наступну дозу лікарського засобу Велпанат у звичний час. Пацієнтам не слід приймати подвійну дозу лікарського засобу Велпанат.

Пацієнти, в яких терапія інгібітором NS5A не дала результатів

Можна розглянути лікування препаратом Велпанат + рибавірин протягом 24 тижнів (див. розділ 4.4).

Пацієнти літнього віку

Коригування дози для пацієнтів літнього віку не потрібне (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок

Коригування дози лікарського засобу Велпанат не потрібне для пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості. Не оцінювали безпеку та ефективність застосування софосбувіру та велпатасвіру пацієнтам із порушеннями функції нирок важкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [eGFR] < 30 мл/хв/1,73 м²) або ТХНН, що вимагає гемодіалізу (див. розділ 5.2).

Порушення функції печінки

Коригування дози лікарського засобу Велпанат не потрібне для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого, середнього та важкого ступеня (клас А, В або С за класифікацією Чайлда–П’ю–Туркота) (див. розділ 5.2). Безпеку та ефективність застосування софосбувіру та велпатасвіру оцінювали за участю пацієнтів із цирозом класу В за класифікацією Чайлда–П’ю–Туркота, але не пацієнтів із цирозом класу С (див. розділи 4.4, 4.8, 5.1).

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність застосування софосбувіру та велпатасвіру дітям і підліткам (віком до 18 років) не встановлені. Даних немає.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Застосовують внутрішньо незалежно від вживання їжі. Пацієнтам слід ковтати таблетку цілою (див. розділ 5.2). Через гіркий смак не рекомендується розжовувати та розкришувати вкриту плівковою оболонкою таблетку.

4.3 Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі 6.1.

Застосування з активними індукторами Р-глікопротеїну та CYP

Однотимний прийом лікарських засобів, які є активними індукторами Р-глікопротеїну або цитохрому Р450 (CYP) (рифампіцин, рифабутин, звіробій [*Hypericum perforatum*], карбамазепін, фенобарбітал і фенітоїн), оскільки це може значно знизити концентрацію софосбувіру та велпатасвіру в плазмі крові та призвести до втрати ефективності лікарського засобу (див. розділ 4.5).

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

Лікарський засіб Велпанат не слід застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, які містять софосбувір.

Тяжка брадикардія і блокада серця

Випадки тяжкої брадикардії і блокади серця спостерігалися при застосуванні софосбувіру в комбінації з іншим противірусним засобом прямої дії і паралельно з аміодароном разом з іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцебиття, або без них. Механізм дії не встановлений.

Супутнє застосування аміодарону було обмеженим через клінічні розробки софосбувіру з противірусними засобами прямої дії. Можлива потенційна загроза життю, тому аміодарон слід застосовувати пацієнтам, які отримують лікарський засіб Велпанат, тільки якщо альтернативні антиаритмічні терапії є непереносимими або протипоказані.

Якщо існує необхідність супутнього застосування аміодарону, рекомендується, щоб пацієнти перебували під ретельним спостереженням після початку прийому лікарського засобу Велпанат. Пацієнти з високим ризиком брадіаритмії повинні перебувати під постійним клінічним моніторингом впродовж 48 годин.

Через довгий період напіввиведення аміодарону належне спостереження необхідне для пацієнтів, які припинили прийом аміодарону впродовж останніх декількох місяців і розпочинають прийом лікарського засобу Велпанат.

Всіх пацієнтів, які отримують лікарський засіб Велпанат у комбінації з аміодароном разом з іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцебиття, або без них, також слід попередити про симптоми брадикардії та блокади серця, а також порекомендувати негайно звернутися по медичну допомогу в разі появи таких симптомів.

Пацієнти, в яких лікування з інгібітором NS5A не дало результатів

Клінічних даних на підтримку ефективності застосування софосбувіру/велпатасвіру пацієнтам, у яких лікування іншим інгібітор NS5A не дало результатів, немає. Проте на основі варіантів, пов'язаних із резистентністю (BAP) NS5A, що зазвичай спостерігаються в пацієнтів, у яких терапія іншими інгібіторами NS5A, фармакології *in vitro* велпатасвіру та результатів лікування софосбувіром/велпатасвіром пацієнтів, які раніше не отримували інгібіторів NS5A, з BAP NS5A на вихідному рівні, зарахованих у дослідження ASTRAL, можливість лікування софосбувіром та велпатасвіром + рибавірин протягом 24 тижнів можна розглянути для пацієнтів, у яких лікування інгібітором NS5A не дало результатів або які, як вважається, належать до групи високого ризику прогресування захворювання та для яких немає альтернативних варіантів лікування.

Порушення функції нирок

Коригувати дози лікарського засобу Велпанат не потрібно для пацієнтів із порушеннями

функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості. Не досліджувалася безпека застосування лікарського засобу Велпанат пацієнтам із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня ($\text{eGFR} < 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) або ТХНН, що вимагає гемодіалізу. Якщо препарат софосбувіру та велпатасвіру призначають у комбінації з рибавірином, див. також інструкцію для застосування рибавіріну пацієнтам, у яких кліренс креатиніну становить $< 50 \text{ мл/хв}$ (див. розділ 5.2).

Застосування з індукторами Р-глікопротеїну або СYP помірної активності

Лікарські засоби, які є індукторами Р-глікопротеїну або СYP середньої дії (наприклад, окскарбазепін, модафініл або ефавіренз), можуть знижувати концентрацію софосбувіру або велпатасвіру в плазмі, що призводить до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Велпанат. Супутній прийом таких лікарських засобів разом із Велпанатом не рекомендується (див. розділ 4.5).

Застосування із певними антиретровірусними схемами лікування ВІЛ-інфекції

Софосбувір та велпатасвір продемонстрували здатність збільшувати експозицію тенофовіру, особливо в разі застосування разом зі схемами лікування ВІЛ, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат і фармакокінетичний підсилювач (ритонавір або кобіцистат). Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування софосбувіру, велпатасвіру та фармакокінетичного підсилювача не встановлена. Слід розглянути потенційні ризики та переваги, пов'язані із супутнім прийомом лікарського засобу Велпанат з таблеткою, що у фіксованій дозі містить комбінацію елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або з тенофовіром дизопроксидом фумаратом у поєднанні з підсиленням інгібітором протеази ВІЛ (наприклад, атазанавір або дарунавір), особливо в пацієнтів із підвищеним ризиком порушення функції нирок. Пацієнти, які отримують лікарський засіб Велпанат одночасно з елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/тенофовіром дизопроксидом фумаратом або з тенофовіром дизопроксидом фумаратом у поєднанні з підсиленням інгібітором протеази ВІЛ, повинні перебувати під спостереженням щодо виникнення небажаних реакцій, пов'язаних із прийомом тенофовіру. Рекомендації щодо спостереження за функцією нирок див. в інструкції для медичного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Коінфекція HCV/HBV (вірус гепатиту В)

Протягом або після лікування противірусними засобами прямої дії реєструвалися випадки реактивації вірусу гепатиту В (HBV), деякі з них були летальними. Перед початком лікування для всіх пацієнтів потрібно провести скринінг для виявлення HBV. Пацієнти з коінфекцією HBV/HCV перебувають у групі ризику реактивації HBV, тому вони повинні перебувати під спостереженням та отримувати лікування відповідно до поточних клінічних настанов.

Цироз класу С за класифікацією Чайлда–П'ю–Туркота

Безпеку та ефективність застосування софосбувіру та велпатасвіру пацієнтам із цирозом класу С за класифікацією Чайлда–П'ю–Туркота не оцінювали (див. розділи 4.8 та 5.1).

Пацієнти з трансплантованою печінкою

Безпеку та ефективність застосування софосбувіру та велпатасвіру при лікуванні інфекції HCV у пацієнтів з трансплантованою печінкою не оцінювали. Лікування лікарським засобом Велпанат згідно з рекомендованим дозуванням (див. розділ 4.2) потрібно здійснювати на основі оцінки потенційної користі та ризиків для кожного окремого пацієнта.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки препарат Велпанат містить софосбувір і велпатасвір, будь-які взаємодії, що були встановлені для цих активних речовин окремо, можливі в разі застосування лікарського засобу Велпанат.



Потенційний вплив лікарського засобу Велпанат на інші лікарські засоби

Велпатасвір є інгібітором транспортерів лікарських засобів: Р-глікопротеїну, протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP), транспортного поліпептиду органічних аніонів (OATP) 1B1 та OATP1B3. Одночасне застосування лікарського засобу Велпанат —із препаратами, які є субстратами таких транспортерів, може збільшувати експозицію цих препаратів. Приклади взаємодії з чутливими субстратами Р-глікопротеїну (дигоксину), BCRP (розувастатину) та OATP (правастатину) див. у таблиці 3.

Потенційний вплив інших лікарських засобів на препарат Велпанат

Софосбувір та велпатасвір є субстратами транспортерів Р-глікопротеїну та BCRP. Велпатасвір також є субстратом транспортера лікарських засобів OATP1B. В умовах *in vitro* спостерігався повільний метаболічний обмін велпатасвіру ізоферментами CYP2B6, CYP2C8 та CYP3A4. Лікарські засоби, які є індукторами Р-глікопротеїну або CYP2B6, CYP2C8 чи CYP3A4 активної дії (наприклад, рифампіцин, рифабутин, звіробій, карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн), можуть знижувати концентрацію софосбувіру або велпатасвіру в плазмі крові, призводячи до зменшення терапевтичного ефекту софосбувіру/велпатасвіру. Одночасне застосування таких лікарських засобів з Велпанатом протипоказане (див. розділ 4.3). Лікарські засоби, які є індукторами Р-глікопротеїну або CYP помірної дії (наприклад, окскарбазепін, модафініл або ефавіренз), можуть знижувати концентрацію софосбувіру або велпатасвіру в плазмі крові, що призводить до зменшення терапевтичного ефекту лікарського засобу Велпанат. Одночасне застосування таких лікарських засобів з лікарським засобом Велпанат не рекомендується (див. розділ 4.4). Одночасне застосування з лікарськими засобами, які інгібують Р-глікопротеїн або BCRP, може підвищувати концентрацію софосбувіру або велпатасвіру в плазмі крові. Лікарські засоби, які інгібують OATP, CYP2B6, CYP2C8 або CYP3A4, можуть підвищувати концентрацію велпатасвіру в плазмі крові. Клінічно значимі взаємодії препаратів із Велпанатом, опосередковані інгібіторами Р-глікопротеїну, BCRP, OATP або CYP450, не очікуються. Велпанат можна застосовувати одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїну, BCRP, OATP та CYP.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Оскільки функція печінки може змінитись під час лікування Велпанатом, рекомендується вести ретельний моніторинг значень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів.

Взаємодія препарату Велпанат з іншими лікарськими засобами

У таблиці 3 наводиться список встановлених або потенційних клінічно значимих взаємодій лікарських засобів (де 90 % довірчий інтервал [ДІ] співвідношення середнього геометричного, розрахованого методом найменших квадратів [GLSM], знаходився в межах «↔», підвищився «↑» або знизився «↓» в заданих межах взаємодії). Описані взаємодії лікарських засобів базуються на дослідженнях, проведених із софосбувіром/велпатасвіром або велпатасвіром та софосбувіром як окремими речовинами, або є прогнозованими взаємодіями лікарських засобів, можливими для софосбувіру/велпатасвіру. Таблиця не є всеохоплюючою.

Таблиця 3

Взаємодія лікарського засобу Велпанат з іншими лікарськими засобами

Лікарські засоби за терапевтичними напрямками/Можливий механізм взаємодії	Вплив на рівень концентрації лікарських засобів.				Рекомендації щодо одночасного застосування з лікарським засобом Велпанат
	Середнє співвідношення (90 % ДІ) ^{a,b}				
	Діюча речовина	C _{max}	AUC	C _{min}	
РЕЧОВИНИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ КИСЛОТНІСТЬ					
					Розчинність велпатасвіру знижується зі зростанням рН. Очікується, що лікарські засоби, які підвищують рН шлунка,

		зменшують концентрацію велпатасвіру.			
Антацидні препарати					
Наприклад, алюмінію або магнію гідроксид; кальцію карбонат (підвищення рН шлунка)	Взаємодія не досліджувалась. Очікується. ↔ Софосбувір ↓ Велпатасвір			Рекомендується робити 4-годинну перерву між застосуванням антацидних препаратів і Велпанату	
Антагоністи рецептора H ₂					
Фамотидин (разова доза 40 мг)/софосбувір /велпатасвір (разова доза 400/100 мг) ^c Фамотидин одночасно з препаратом софосбувіру та велпатасвіру ^d Циметидин ^e Нізатидин ^e Ранітидин ^e (підвищення рН шлунка)	Софосбувір	↔	↔		Антагоністи рецептора H ₂ можна застосовувати одночасно з або окремо від лікарського засобу Велпанат у дозі, яка не перевищує доз, порівнянних із дозою фамотидину 40 мг 2 рази на добу.
	Велпатасвір	↓ 0,80 (0,70 ,0,91)	↓ 0,81 (0,71 ,0,91)		
Фамотидин (разова доза 40 мг)/софосбувір /велпатасвір (разова доза 400/100 мг) ^c Прийом фамотидину за 12 годин до прийому препарату софосбувіру та велпатасвіру ^d (підвищення рН шлунка)	Софосбувір	↓ 0,77 (0,68 ,0,87)	↓ 0,80 (0,73 ,0,88)		
	Велпатасвір	↔	↔		
Інгібітори протонного насоса					
Омепразол (20 мг 1 раз на добу) /софосбувір /велпатасвір (разова доза 400/100 мг	Софосбувір	↓ 0,66 (0,55 ,0,78)	↓ 0,71 (0,60 ,0,83)		Одночасне застосування з інгібіторами протонного насоса не рекомендується. Якщо одночасне застосування необхідне,

натще) ^c Омепразол одночасно препаратом софосбувіру велпатасвіру ^d Лансопразол ^e Рабепразол ^e Пантопразол ^e Езомепразол ^e (підвищення рН шлунка)	Велпатасвір	↓ 0,63 (0,50 , 0,78)	↓ 0,64 (0,52 , 0,79)		Велпанат слід приймати з їжею та за 4 години до прийому інгібітора протонного насоса в максимальних дозах, порівнянних із дозою омепразолу 20 мг.
Омепразол (20 мг 1 раз на добу) /софосбувір / велпатасвір (разова доза 400/100 мг після їди) ^c Прийом омепразолу через 4 години після прийому препарату софосбувіру та велпатасвіру ^d (підвищення рН шлунка)	Софосбувір	↓ 0,79 (0,68 , 0,92)	↔		
	Велпатасвір	↓ 0,67 (0,58 , 0,78)	↓ 0,74 (0,63 , 0,86)		
АНТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ					
Аміодарон	Взаємодія не досліджувалась. Вплив на концентрації аміодарону, велпатасвіру та софосбувіру невідомий.			Застосовувати слід, тільки якщо немає інших доступних альтернатив. Рекомендується пильний нагляд, якщо цей лікарський засіб застосовується із препаратом Велпанат (див. розділи 4.4 та 4.8).	
Дигоксин	Взаємодія досліджувалася тільки з велпатасвіром. Очікується: ↔ Софосбувір			Одночасне застосування лікарського засобу Велпанат разом із дигоксином може збільшувати концентрацію дигоксину. Слід проявити обережність і контролювати терапевтичні концентрації дигоксину, якщо він застосовується разом із препаратом Велпанат.	
Дигоксин (разова доза 0,25 мг) ^f /велпатасвір (разова доза 100 мг)	Вплив на експозицію велпатасвіру не досліджений Очікується: ↔ Велпатасвір				
(інгібування Р-глікопротеїну)	Спостерігається: Дигоксин	↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		

АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Дабігатрану етексилат (інгібування глікопротеїну) Р-	Взаємодія не досліджувалась. <i>Очікується:</i> ↑ Дабігатран ↔ Софосбувір ↔ Велпатасвір	Рекомендується проводити клінічний моніторинг щодо виникнення ознак кровотечі та анемії, якщо дабігатрану етексилат застосовується разом із лікарським засобом Велпанат. Коагуляційна проба дає змогу визначити пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі внаслідок підвищеної експозиції дабігатрану.
Антагоністи вітаміну К	Взаємодія не досліджувалась.	Рекомендується пильний моніторинг МНВ з усіма антагоністами вітаміну К. Причина полягає в змінах функцій печінки протягом лікування препаратом Велпанат.
АНТИКОНВУЛЬСИВНІ ЗАСОБИ		
Карбамазепін Фенітоїн Фенобарбітал (індукція глікопротеїну CYP) Р-та	Взаємодія не досліджувалась. <i>Очікується:</i> ↓ Софосбувір ↓ Велпатасвір	Прийом лікарського засобу Велпанат протипоказаний із карбамазепіном, фенобарбіталом і фенітоїном, активними індукторами Р-глікопротеїну та CYP (див. розділ 4.3).
Окскарбазепін (індукція глікопротеїну CYP) Р-та	Взаємодія не досліджувалась. <i>Очікується:</i> ↓ Софосбувір ↓ Велпатасвір	Очікується, що супутній прийом лікарського засобу софосбувіру та велпатасвіру з окскарбазепіном зменшить концентрацію софосбувіру та велпатасвіру, призводячи до зменшення терапевтичного ефекту препарату Велпанат. Одночасне застосування не рекомендується (див. розділ 4.4).
ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ		
Кетоконазол	Взаємодія досліджувалася тільки з велпатасвіром. <i>Очікується:</i> ↔ Софосбувір	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат або кетоконазолу не потрібно.
Кетоконазол (200 мг 2 рази на добу) / велпатасвір (разова доза 100 мг) ^d	Вплив на експозицію кетоконазолу не досліджений. <i>Очікується:</i> ↔ Кетоконазол	

					розділ 4.4).
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ					
Тенофовіру дизопроксилу фумарат	Софосбувір та велпатасвір продемонстрували підвищення експозиції тенофовіру (інгібування Р-глікопротеїну). Підвищення експозиції тенофовіру (AUC і C _{max}) становило приблизно 40–80 % протягом одночасного застосування із препаратом Велпанат та тенофовіру дизопроксилу фумаратом / емтрицитабіном у рамках різних схем лікування ВІЛ. Пацієнти, які приймають тенофовіру дизопроксилу фумарат одночасно з лікарським засобом Велпанат, повинні перебувати під спостереженням щодо виникнення небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату. Рекомендації щодо спостереження за функцією нирок див. у інструкції для медичного застосування лікарських засобів, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат (див. розділ 4.4).				
Ефавіренз/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (600 / 200 / 300 мг 1 раз на добу) / софосбувір / велпатасвір (400 / 100 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	Ефавіренз	↔	↔	↔	Очікується, що одночасне застосування лікарського засобу Велпанат із ефавірензом /емтрицитабіном/ тенофовіру дизопроксилу фумаратом зменшить концентрацію велпатасвіру. Одночасне застосування препарату Велпанат зі схемами лікування, що включають ефавіренз, не рекомендується (див. розділ 4.4).
	Софосбувір	↑ 1,2 (1,1, 1,7)	↔		
	Велпатасвір	↓ 0,53 (0,43 , 0,64)	↓ 0,47 (0,39 , 0,57)	↓ 0,43 (0,36 , 0,52)	
Ефавіренз / рилпівірин / тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 / 25 / 300 мг 1 раз на добу) / софосбувір / велпатасвір (400 / 100 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	Рилпівірин	↔	↔	↔	Коригувати дози софосбувіру та велпатасвіру або емтрицитабіну /рилпівірин у / тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібно.
	Софосбувір	↔	↔		
	Велпатасвір	↔	↔	↔	
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ ВІЛ					
Атазанавір, підсилений ритонавіром (300 / 100 мг 1 раз на добу) + емтрицитабі н / тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 / 300 мг 1 раз на	Атазанавір	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат, атазанавіру (підсиленого ритонавіром) або емтрицитабіну /тенофовір у дизопроксилу фумарату не потрібно.
	Ритонавір	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Софосбувір	↔	↔		

добу)/ софосбувір / велпатасвір (400 / 100 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	Велпатасвір	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Дарунавір , підсилений ритонавіром (800 / 100 мг 1 раз на добу) + емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 / 300 мг 1 раз на добу) /софосбувір / велпатасвір (400 / 100 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	Дарунавір	↔	↔	↔	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат, дуранавіру (підсиленого ритонавіром) або емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібно.
	Ритонавір	↔	↔	↔	
	Софосбувір	↓ 0,62 (0,54 , 0,71)	↓ 0,72 (0,66 , 0,80)		
	Велпатасвір	↓ 0,76 (0,65 , 0,89)	↔	↔	
Лопінавір , підсилений ритонавіром (4×200 мг / 50 мг 1 раз на добу) + емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 / 300 мг 1 раз на добу) / софосбувір / велпатасвір (400 / 100 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	Лопінавір	↔	↔	↔	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат, лопінавіру (підсиленого ритонавіром) або емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібно.
	Ритонавір	↔	↔	↔	
	Софосбувір	↓ 0,59 (0,49 , 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Велпатасвір	↓ 0,70 (0,59 , 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ					
Ралтегравір (400 мг 2 рази на добу) ^g + емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 / 300 мг 1 раз на добу) /софосбувір / велпатасвір (400 / 100 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	Ралтегравір	↔	↔	↓ 0,79 (0,42 , 1,5)	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат, ралтегравіру або емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібно.
	Софосбувір	↔	↔		
	Велпатасвір	↔	↔	↔	
Елвітегравір / кобіцистат / емтрицитабін / тенофовіру алафенаміду фумарат (150 / 150 / 200 / 10 мг 1 раз на добу) / софосбувір / велпатасвір (400 /	Елвітегравір	↔	↔	↔	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат або елвітегравіру /кобіцистату / емтрицитабіну /тенофовір у алафенаміду фумарату не потрібно.
	Кобіцистат	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Тенофовір алафенамід	↔	↔		
	Софосбувір	↔	↑ 1,4 (1,2,		

100 мг 1 раз на добу) ^{c, d}			1,5)		
	Велпатасвір	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Елвітегравір / кобіцистат / емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат (150 / 150 / 200 / 300 мг 1 раз на добу) / софосбувір / велпатасвір (400 / 100 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	Елвітегравір	↔	↔	↔	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат або елвітегравіру /кобіцистату / емтрицитабіну /тенофовір у дизопроксилу фумарату не потрібно.
	Кобіцистат	↔	↑ 1,2 (1,2, 1,3)	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Софосбувір	↔	↔		
	Велпатасвір	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Долутегравір (50 мг 1 раз на добу) / софосбувір / велпатасвір (400 / 100 мг 1 раз на добу)	Долутегравір	↔	↔	↔	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат або долутегравіру не потрібно.
	Софосбувір	↔	↔		
	Велпатасвір	↔	↔	↔	
РОСЛИННІ ДОБАВКИ					
Звіробій (індукція Р- глікопротеїну та CYP)	Взаємодія не досліджувалась. <i>Очікується:</i> ↓ Софосбувір ↓ Велпатасвір			Одночасне застосування лікарського засобу Велпанат зі звіробієм, який є активним індуктором Р- глікопротеїну, та CYP протипоказане (див. розділ 4.3).	
ІНГІБІТОРИ РЕДУКТАЗИ ГМГ-КоА					
Розувастатин	Взаємодія досліджувалася тільки з велпатасвіром. <i>Очікується:</i> ↔ Софосбувір			Одночасне застосування лікарського засобу Велпанат із розувастатином підвищує концентрацію розувастатину, яка пов'язується з підвищеним ризиком міопатії, у т.ч. рабдоміолізу. Розувастатин у дозі, яка не перевищує 10 мг, можна застосовувати одночасно з препаратом Велпанат.	
Розувастатин (разова доза 10 мг) /велпатасвір (100 мг 1 раз на добу) ^d	<i>Спостерігається:</i> Розувастатин	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		Вплив на експозицію велпатасвіру не досліджений <i>Очікується:</i> ↔ Велпатасвір
(інгібування OATP1B та BCRP)					
Правастатин	Взаємодія досліджувалася тільки з велпатасвіром. <i>Очікується:</i> ↔ Софосбувір			Коригувати дози лікарського засобу Велпанат або правастатину не потрібно.	
Правастатин (разова	<i>Спостерігаєть</i>				

доза 40 мг)/велпатасвір (100 мг 1 раз на добу) ^d (інгібування OATP1B)	ся: Правастатин	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		Вплив на експозицію велпатасвіру не досліджений Очікується: ↔ Велпатасвір
Інші статини	Очікується: ↑ Статини				Не можна виключати взаємодію з іншими інгібіторами редуктази ГМГ-КоА. У разі одночасного застосування з лікарським засобом Велпанат слід проводити ретельне спостереження щодо виникнення побічних реакцій внаслідок прийому статинів та розглянути можливість зменшення дози статинів, якщо необхідно.
НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ					
Метадон (метадонова терапія [від 30 до 130 мг на добу]) / софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^d	R-метадон	↔	↔	↔	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат або метадону не потрібно.
	S-метадон	↔	↔	↔	
	Софосбувір	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Метадон	Взаємодія досліджувалася тільки зі софосбувіром. Очікується: ↔ Велпатасвір				
ІМУНОСУПРЕСАНТИ					
Циклоспорин (разова доза 600 мг) / софосбувір (разова доза 400 мг) ^f	Циклоспорин	↔	↔		Коригувати дози лікарського засобу Велпанат або циклоспорину не потрібно.
	Софосбувір	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Циклоспорин (разова доза 600 мг) ^f / велпатасвір (разова доза 100 мг) ^d	Циклоспорин	↔	↓ 0,88 (0,78 , 1,0)		
	Велпатасвір	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		

Такролімус (разова доза 5 мг) ^f / софосбувір (разова доза 400 мг) ^d	Такролімус	↓ 0,73 (0,59 , 0,90)	↑ 1,1 (0,84 , 1,4)	Коригувати дози лікарського засобу Велпанат або такролімусу не потрібно.	
	Софосбувір	↓ 0,97 (0,65 , 1,4)	↑ 1,1 (0,81 , 1,6)		
Такролімус	Вплив на експозицію велпатасвіру не досліджений. Очікується: ↔ Велпатасвір				
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ					
Норгестимат / етинілеcтрадіол (норгестимат 0,180 мг / 0,215 мг / 0,25 мг/ етинілеcтрадіол 0,025 мг) /софосбуві р (400 мг 1 раз на добу) ^d	Норелгестромін	↔	↔	Коригувати дози пероральних контрацептивів не потрібно.	
	Норгестрел	↔	↑ 1,2 (0,98 , 1,5)		↑ 1,2 (1,0, 1,5)
	Етинілеcтрадіо л	↔	↔		↔
Норгестимат / етинілеcтрадіол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг / 0,25 мг/ етинілеcтрадіол 0,025 мг) /велпатасві р (100 мг 1 раз на добу) ^d	Норелгестромін	↔	↔		
	Норгестрел	↔	↔		↔
	Етинілеcтрадіо л	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔		↓ 0,83 (0,65 , 1,1)

^a Середнє співвідношення (90 % ДІ) фармакокінетики препаратів, що застосовуються одночасно, для досліджуваних лікарських засобів окремо або в комбінації. Немає впливу = 1,00.

^b Всі дослідження взаємодії, проведені за участю здорових добровольців.

^c Приймається як софосбувір та велпатасвір

^d Межі відсутності фармакокінетичної взаємодії 70–143 %.

^e Ці лікарські засоби належать до класу, де можна спрогнозувати схожу взаємодію.

^f Межа біоеквівалентності/еквівалентності 80–125 %.

^g Межі відсутності фармакокінетичної взаємодії 50–200 %.

4.6 Фертильність, вагітність та період годування груддю.

Вагітність

Інформації щодо застосування софосбувіру, велпатасвіру вагітним жінкам немає або вони обмежені (менше 300 випадків вагітності).

Софосбувір

Дослідження на тваринах не вказували на прямі або непрямі токсичні впливи на репродуктивну систему (див. розділ 5.3).

Було неможливо повністю оцінити граничні значення експозиції софосбувіру в шурів порівняно з експозицією в людей при застосуванні у рекомендованій клінічній дозі (див.

розділ 5.3).

Велпатасвір

Дослідження на тваринах не виявили токсичного впливу на репродуктивну систему (див. розділ 5.3).

Як запобіжний захід, застосування лікарського засобу Велпанат не рекомендується під час вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи софосбувір, метаболіти софосбувіру або велпатасвір проникають у грудне молоко людини.

Доступні дані фармакокінетики у тварин показали виведення велпатасвіру та метаболітів софосбувіру в грудне молоко.

Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Тому лікарський засіб Велпанат не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Репродуктивна функція

Дані щодо впливу софосбувіру та велпатасвіру на репродуктивну функцію людей недоступні. Дослідження на тваринах не вказують на шкідливий вплив софосбувіру та велпатасвіру на репродуктивну функцію.

Якщо рибавірин застосовують одночасно з лікарським засобом Велпанат, докладні рекомендації щодо вагітності, контрацепції та годування груддю див. в КХЛЗ, що містять рибавірин.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Таблетки софосбувіру та велпатасвіру не впливають або чинять незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

4.8 Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки

Оцінка безпеки софосбувіру та велпатасвіру ґрунтується на об'єднаних даних клінічного дослідження фази 3 у пацієнтів з інфекцією HCV генотипу 1, 2, 3, 4, 5 або 6 (з компенсованим цирозом або без), включаючи 1035 пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір протягом 12 тижнів.

Частка пацієнтів, які остаточно припинили лікування через небажані явища, становила 0,2 %, а частка пацієнтів, у яких спостерігалися будь-які серйозні небажані явища, становила 3,2 % із пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір протягом 12 тижнів. У клінічних дослідженнях головний біль, утомлюваність і нудота були найчастішими (частота випадків ≥ 10 %) зареєстрованими небажаними явищами на тлі застосування софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів. Ці та інші небажані явища реєструвалися зі схожою частотою у пацієнтів, які отримували плацебо, та у пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір.

Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки

Профіль безпеки софосбувіру та велпатасвіру оцінювали в одному відкритому дослідженні, в якому пацієнти з цирозом класу В за класифікацією Чайлда–П'ю–Туркота отримували софосбувір та велпатасвір протягом 12 тижнів ($n = 90$), препарат софосбувіру та велпатасвіру + рибавірин протягом 12 тижнів ($n = 87$) або софосбувір та велпатасвір протягом 24 тижнів ($n = 90$). Такі небажані явища, що спостерігалися, відповідали очікуваному клінічним ускладненням декомпенсованого захворювання печінки або відомому профілю токсичності рибавірину в пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір в комбінації з рибавірином.

Із 87 пацієнтів, які проходили лікування софосбувіром та велпатасвіром + рибавірин протягом 12 тижнів, зниження гемоглобіну до менше ніж 10 г/дл та 8,5 г/дл протягом лікування спостерігалось в 23 % та 7 % пацієнтів відповідно. Через небажані явища

лікування рибавірином довелося припинити у 15 % пацієнтів, які проходили лікування софосбувіром та велпатасвіром + рибавірин протягом 12 тижнів.

Опис окремих побічних реакцій

Серцева аритмія

Випадки брадикардії тяжкого ступеня та блокади серця спостерігалися при застосуванні софосбувіру в комбінації з іншим протівірусним засобом прямої дії, при супутньому застосуванні з аміодароном та/або іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцебиття (див. розділи 4.4 та 4.5).

4.9 Передозування.

Найбільша задокументована доза софосбувіру та велпатасвіру становила разову дозу 1200 мг та разову дозу 500 мг відповідно. У цих дослідженнях у здорових добровольців жодних несприятливих ефектів не спостерігалось з такими рівнями дози, а небажані явища були подібними за частотою випадків і ступенем тяжкості до зареєстрованих у групах плацебо. Ефекти в разі більших доз/експозицій невідомі.

Спеціальний антидот на випадок передозування лікарським засобом Велпанат відсутній. У разі передозування пацієнту необхідно перебувати під спостереженням для виявлення ознак токсичності. Лікування передозування складається із загальних підтримуючих заходів, що включають моніторинг основних показників життєдіяльності, а також спостереження за клінічним станом пацієнта. Гемодіаліз може ефективно усувати переважний циркулюючий метаболіт софосбувіру, GS-331007, із коефіцієнтом вилучення 53 %. Малоймовірно, що гемодіаліз призведе до значного виведення велпатасвіру, оскільки велпатасвір здатен сильно зв'язуватися з білками плазми крові.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.

5.1 Фармакодинамічні властивості.

Фармакотерапевтична група: Протівірусні засоби прямої дії.

Код АТХ: не присвоєний.

Механізм дії

Софосбувір – це пангенотипічний інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5B вірусу гепатиту С (HCV), що є суттєво важливою для реплікації вірусу. Софосбувір – це нуклеотидний пролікарський препарат, який піддається внутрішньоклітинному метаболізму до утворення фармакологічно активного уридинаналогового трифосфату (GS-461203), який може включатися в РНК HCV полімеразою NS5B і діє як термінатор синтезу ланцюга. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором полімераз ДНК та РНК людини та не є інгібітором мітохондріальної полімерази РНК.

Велпатасвір – це інгібітор HCV, мішенню якого є білок HCV NS5A, суттєво важливий для реплікації РНК та збирання віріонів HCV. Дослідження селективної резистентності та перехресної резистентності *in vitro* вказують на те, що за своїм механізмом дія велпатасвіру спрямована проти NS5A.

Протівірусна активність

Значення концентрації софосбувіру та велпатасвіру з ефективністю 50 % (EC₅₀) проти повнорозмірних або химерних репліконів, що кодують послідовності NS5B та NS5A із лабораторних штамів, представлено в таблиці 4. Значення EC₅₀ для софосбувіру та велпатасвіру проти клінічних ізолятів представлено в таблиці 5.

Таблиця 4

Активність софосбувіру та велпатасвіру проти повнорозмірних або химерних лабораторних репліконів

Генотип реплікона	Софосбувір EC ₅₀ , нмоль ^a	Велпатасвір EC ₅₀ , нмоль ^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	Н/Д	0,004
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006–0,009
6e	Н/Д	0,130 ^d

Н/Д = немає даних.

^a Середнє значення з декількох експериментів з одним лабораторним репліконом.

^b Для тестування використовувалися стабільні химерні реплікони 1b, які несуть гени NS5B з генотипів 2b, 5a або 6a.

^c Дані з різних штамів повнорозмірних репліконів NS5A або химерних репліконів NS5A, які несуть повнорозмірні гени NS5A, що містять поліморфізми L31 або M31.

^d Дані з химерного реплікона NS5A, який несе амінокислоти NS5A 9-184.

Таблиця 5

Активність софосбувіру та велпатасвіру проти перехідних репліконів, що містять NS5A або NS5B із клінічних ізолятів

Генотип реплікона	Реплікони, що містять NS5B із клінічних ізолятів		Реплікони, що містять NS5A із клінічних ізолятів	
	Кількість клінічних ізолятів	Медіана EC ₅₀ софосбувіру, нмоль (діапазон)	Кількість клінічних ізолятів	Медіана велпатасвіру, нмоль (діапазон) EC ₅₀
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	Н/Д	Н/Д	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	Н/Д	Н/Д	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	Н/Д	Н/Д	10	0,007 (0,004–0,011)
4r	Н/Д	Н/Д	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	Н/Д	Н/Д	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	Н/Д	Н/Д	26	0,007 (0,0005–0,113)
6e	Н/Д	Н/Д	15	0,024 (0,005–0,433)

Н/Д = немає даних.

Наявність 40 % сироватки крові людини не впливала на проти-HCV активність софосбувіру, проте у 13 разів знижувала проти-HCV активність велпатасвіру щодо репліконів HCV генотипу 1a.

Оцінювання софосбувіру в комбінації з велпатасвіром не продемонструвало жодного антагоністичного впливу, який полягав би у скороченні рівнів РНК HCV у клітинах репліконів.

Резистентність

У культурах клітин

Були відібрані реплікони HCV зі зниженою чутливістю до софосбувіру в культурах клітин

для різних генотипів, у тому числі 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a та 6a. Знижена чутливість до софосбувіру пов'язувалася з первинною NS5B заміною S282T у всіх вивчених генотипах репліконів. Сайт-спрямований мутагенез заміщеного фрагменту S282T у репліконах генотипу 1–6 призвів до зниження чутливості до софосбувіру у 2–18 разів та зниження здатності до реплікації вірусу на 89–99 % порівняно з відповідним диким типом. У біохімічних аналізах здатність активного трифосфату софосбувіру (GS-461203) інгібувати рекомбінантну полімеразу NS5B із генотипів 1b, 2a, 3a та 4a, що експресує заміщення S282T, була меншою порівняно зі здатністю інгібувати рекомбінантну полімеразу NS5B дикого типу, на що вказувало 8,5–24-кратне збільшення інгібуючої концентрації 50 % (IC₅₀).

В умовах *in vitro* були відібрані реплікони HCV зі зниженою чутливістю до велпатасвіру в культурах клітин для різних генотипів, у тому числі 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a та 6a. Варіантами, відібраними в положеннях, асоційованих із резистентністю NS5A, були 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 та 93. Варіантами, асоційованими з резистентністю (BAP) та відібраними в 2 або більше генотипах, були F28S, L31I/V та Y93H. Сайт-спрямований мутагенез відомих BAP NS5A продемонстрував, що замінами, які призводять до >100-кратного зниження чутливості до велпатасвіру, були M28G, A92K та Y93H/N/R/W у генотипі 1a, A92K – у генотипі 1b, C92T та Y93H/N – у генотипі 2b, Y93H – у генотипі 3 та L31V і P32A/L/Q/R – у генотипі 6. Жодні окремі заміни, випробувані в генотипах 2a, 4a або 5a, не призводили до >100-кратного зниження чутливості до велпатасвіру. Комбінації таких варіантів часто демонстрували більше зниження чутливості до велпатасвіру, ніж окремі BAP поодиночі.

У клінічних дослідженнях

Пацієнти без цирозу та пацієнти із компенсованим цирозом

У об'єднаному аналізі даних пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом, які отримували софосбувір та велпатасвір протягом 12 тижнів у процесі трьох досліджень фази 3, 12 пацієнтів (2 з генотипом 1 та 10 з генотипом 3) відповідали критеріям для аналізу резистентності через відсутність вірусологічної відповіді. Ще один пацієнт з інфекцією HCV генотипу 3 на вихідному рівні був повторно інфікований HCV генотипу 1a за відсутності вірусологічної відповіді та був виключений з аналізу вірусологічних даних. У жодного з пацієнтів з інфекцією HCV генотипів 2, 4, 5 або 6 не було зареєстровано відсутності вірусологічної відповіді.

Із двох пацієнтів з інфекцією генотипу 1 із відсутністю вірусологічної відповіді в одного пацієнта був вірус із появою BAP NS5A Y93N, а в іншого пацієнта був вірус із появою BAP NS5A L31I/V та Y93H за відсутності вірусологічної відповіді. Обидва пацієнти мали вірусну інфекцію на вихідному рівні із BAP NS5A. Жодних BAP NS5B до нуклеозидних інгібіторів (НІ) у 2 пацієнтів за відсутності відповіді не спостерігалось.

Із 10 пацієнтів з інфекцією генотипу 3 та відсутністю вірусологічної відповіді зміна Y93H спостерігалася у всіх 10 пацієнтів за відсутності відповіді (у 6 поява Y93H відбулася після лікування, а у 4 пацієнтів наявність Y93H зареєстрована на вихідному рівні та після лікування). Жодних BAP NS5B до НІ за відсутності відповіді у 10 пацієнтів не спостерігалось.

Пацієнти із декомпенсованим цирозом

У одному дослідженні фази 3 у пацієнтів із декомпенсованим цирозом, які отримували лікарський засіб + рибавірин протягом 12 тижнів, 3 пацієнти (1 із вірусом генотипу 1 та 2 з вірусом генотипу 3) відповідали критеріям для аналізу резистентності через відсутність вірусологічної відповіді. У жодного пацієнта з інфекцією HCV генотипу 2 або 4 в групі застосування лікарського засобу + рибавірин протягом 12 тижнів не було зареєстровано відсутності вірусологічної відповіді.

У одного пацієнта з інфекцією HCV генотипу 1 та відсутністю вірусологічної відповіді не було BAP NS5A або NS5B за відсутності відповіді.

Із двох пацієнтів із вірусом генотипу 3 та відсутністю вірусологічної відповіді в одного відбулася поява BAP NS5A Y93H за відсутності відповіді. Ще в одного пацієнта був вірус із заміною Y93H на вихідному рівні та відсутність вірусологічної відповіді, а також з'явилися низькі рівні (<5%) BAP NS5B до НІ N142T та E237G за відсутності відповіді.

Дані фармакокінетики цього пацієнта були обумовлені недотриманням режиму лікування. У цьому дослідженні у двох пацієнтів, які застосовували препарат протягом 12 або 24 тижнів без рибавіріну, відбулася поява зміни NS5B S282T із низьким рівнем (< 5 %), а також L159F.

Вплив наявності на вихідному рівні варіантів, асоційованих із резистентністю HCV, на результати лікування

Пацієнти без цирозу та пацієнти із компенсованим цирозом

Були проведені аналізи для вивчення зв'язку між BAP NS5A, що були наявні до вихідного рівня, та результатом лікування для пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом у трьох клінічних дослідженнях фази 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 та ASTRAL-3). Із 1035 пацієнтів, які проходили лікування софосбувіром/велпатасвіром у трьох клінічних дослідженнях фази 3, 1023 пацієнти були включені в аналіз BAP NS5A; 7 пацієнтів були виключені, оскільки у них не було ані досягнутої стійкої вірусологічної відповіді (SVB12), ані відсутності вірусологічної відповіді; ще 5 пацієнтів були виключені через неможливість секвенування гена NS5A. В об'єднаному аналізі даних досліджень фази 3 вірус у 380 з 1023 (37%) пацієнтів характеризувався наявністю BAP NS5A на вихідному рівні. Пацієнти з інфекцією HCV генотипу 2, 4 та 6 мали вищу наявність BAP NS5A (70 %, 63 % та 52 % відповідно) порівняно з пацієнтами, інфікованими HCV генотипу 1 (23 %), генотипу 3 (16 %) та генотипу 5 (18 %).

BAP на вихідному рівні не мали значного впливу на частоту SVB12 у пацієнтів з інфекцією HCV генотипу 1, 2, 4, 5 та 6, що коротко викладено у таблиці 6. Пацієнти з інфекцією генотипу 3 із BAP NS5A Y93H на вихідному рівні мали меншу частоту SVB12, ніж пацієнти без заміни Y93H, після застосування лікарського засобу протягом 12 тижнів, що коротко викладено в таблиці 7. У дослідженні ASTRAL-3 BAP Y93H був виявлений на вихідному рівні в 9 % пацієнтів, які застосовували лікарський засіб.

Таблиця 6

SVB12 у пацієнтів із BAP NS5A на вихідному рівні або без за генотипом HCV (дослідження ASTRAL-1, ASTRAL-2 та ASTRAL-3)

	Софосбувір та велпатасвір, 12 тижнів			
	Генотип 1	Генотип 3	Генотипи 2, 4, 5 або 6	Загалом
Із будь-якими BAP NS5A на вихідному рівні	97% (73 з 75)	88% (38 з 43)	100% (262 з 262)	98% (373 з 380)
Без BAP NS5A на вихідному рівні	100% (251 з 251)	97% (225 з 231)	100% (161 з 161)	99% (637 з 643)

Таблиця 7

SVB12 у пацієнтів із Y93H на вихідному рівні та без, граничне значення 1 % (популяція аналізу резистентності), дослідження ASTRAL 3

	Софосбувір та велпатасвір, 12 тижнів		
	Всі суб'єкти (n=274)	Із цирозом (n=80)	Без цирозу (n=197)
Загалом	95,3 % (263 з 274)	91,3 % (73 з 80)	97,9 % (190 з 194)
95 % ДІ	92,9–98,0 %	82,8–96,4 %	92,8–98,6 %
SVB із Y93H	84,0 % (21 з 25)	50,0 % (2 з 4)	90,5 % (19 з 21)
95 % ДІ	63,9–95,5 %	6,8–93,2 %	69,6–98,8 %
SVB без Y93H	96,4 % (242 з 249)	93,4 % (71 з 76)	98,8 % (171 з 173)
95 % ДІ	94,3–98,9 %	85,3–97,8 %	95,9–99,9 %

BAP NS5B до H1 S282T не був виявлений на вихідному рівні в послідовності NS5B у

без

жодного з пацієнтів у дослідженнях фази 3. СВВ12 була досягнута у всіх 77 пацієнтів, у яких на вихідному рівні були ВАР NS5B до НІ, включаючи N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I та S282G+V321I.

Пацієнти з декомпенсованим цирозом (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю–Туркота)

Проведено аналізи для вивчення зв'язку між ВАР NS5A, що були наявні до вихідного рівня, та результатом лікування для пацієнтів із декомпенсованим цирозом в одному дослідженні фази 3 (ASTRAL-4). Із 87 пацієнтів, які проходили лікування лікарським засобом софосбувіру та велпатасвіру + рибавірин, 85 пацієнтів були включені в аналіз ВАР NS5A; 2 пацієнти були виключені, оскільки у них не було ані досягнутої СВВ12, ані відсутності вірусологічної відповіді. Серед пацієнтів, які отримували лікування лікарським засобом софосбувіру та велпатасвіру + рибавірин протягом 12 тижнів, у 29 % (25 з 85) пацієнтів на вихідному рівні була вірусна інфекція з ВАР NS5A: 29 % (19 з 66), 75 % (3 з 4), 15 % (2 з 13) та 50 % (1 з 2) пацієнтів із HCV генотипу 1, 2, 3 та 4 відповідно. СВВ12 у пацієнтів із ВАР NS5A або без ВАР NS5A на вихідному рівні в групі лікування софосбувіру та велпатасвіру + рибавірин протягом 12 тижнів для цього дослідження показано в таблиці 8.

Таблиця 8

СВВ12 у пацієнтів із ВАР NS5A або без ВАР NS5A на вихідному рівні за генотипом HCV (дослідження ASTRAL-4)

	Софосбувір та велпатасвір + рибавірин 12 тижнів			
	Генотип 1	Генотип 3	Генотипи 2 або 4	Загалом
Із будь-якими ВАР NS5A на вихідному рівні	100 % (19 з 19)	50 % (1 з 2)	100 % (4 з 4)	96 % (24 з 25)
Без ВАР NS5A на вихідному рівні	98 % (46 з 47)	91 % (10 з 11)	100 % (2 з 2)	98 % (58 з 60)

У одного пацієнта з вірусом генотипу 3, у якого були наявні на вихідному рівні ВАР NS5A та у якого не була досягнута СВВ12, на вихідному рівні була заміна NS5A Y93H; дані фармакокінетики цього пацієнта були обумовлені недотриманням режиму лікування. У трьох пацієнтів у групі лікування лікарським засобом софосбувіру та велпатасвіру + рибавірин протягом 12 тижнів на вихідному рівні були ВАР NS5B до НІ (N142T і L159F), у всіх трьох пацієнтів було досягнуто СВВ12.

Перехресна резистентність

Дані досліджень *in vitro* вказують, що більшість ВАР NS5A, які призводять до резистентності до ледіпасвіру та даклатавіру, залишалися чутливими до велпатасвіру. Велпатасвір зберігає повну активність проти асоційованого із резистентністю до софосбувіру заміщення S282T у NS5B, тоді як усі асоційовані із резистентністю до велпатасвіру заміщення у NS5A повністю чутливі до софосбувіру. Софосбувір та велпатасвір були повністю активними проти заміщень, асоційованих із резистентністю до інших класів протівірусних препаратів прямої дії з відмінними механізмами дії, наприклад до нуклеозидних інгібіторів NS5B та інгібіторів протеази NS3. Ефективність застосування софосбувіру та велпатасвіру не оцінювали у пацієнтів, в яких попереднє лікування за іншими схемами, що включали інгібітор NS5A, не дало відповіді.

Клінічна ефективність та безпечність

Ефективність комбінованого препарату Софосбувір/велпатасвір у таблетках оцінювали в трьох дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів із ВГС-інфекцією 1-6 генотипів із компенсованим цирозом або без та в одному дослідженні 3 фази за участю пацієнтів із ВГС-інфекцією 1-6 генотипів із декомпенсованим цирозом, як показано в Таблиці 9.

Таблиця 9: Дослідження комбінованого препарату Софосбувір/велпатасвір у таблетках за участю пацієнтів із ВГС-інфекцією 1, 2, 3, 4, 5 або 6 генотипу

Дослідження	Популяція	Групи дослідження (кількість пролікованих пацієнтів)
ASTRAL-1	Генотип 1, 2, 4, 5 або 6 РН та РП без цирозу або з компенсованим цирозом	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів (624) Плацебо протягом 12 тижнів (116)
ASTRAL-2	Генотип 2 РН та РП без цирозу або з компенсованим цирозом	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів (134) SOF+RBV протягом 12 тижнів (132)
ASTRAL-3	Генотип 3 РН та РП без цирозу або з компенсованим цирозом	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів (277) SOF+RBV протягом 24 тижнів (275)
ASTRAL-4	Генотип 1, 2, 3, 4, 5 та 6 РН та РП із декомпенсованим цирозом класу В (ЧПТ)	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів (90) Софосбувір/велпатасвір у таблетках + рибавірин протягом 12 тижнів (87) Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 24 тижнів (90)

РН = раніше не ліковані пацієнти; РП = раніше проліковані пацієнти (в тому числі ті, в кого лікування за схемою пегінтерферон альфа + рибавірин із додаванням інгібітора протеази ВГС або без виявилося неефективним)

Дозу рибавіріну визначали залежно від маси тіла (1000 мг на добу в два прийоми для пацієнтів із масою тіла < 75 кг та 1200 мг для пацієнтів із масою тіла ≥ 75 кг) і вводили в два прийоми у разі застосування в комбінації із софосбувіром у дослідженнях ASTRAL-2 та ASTRAL-3 або в комбінації із Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках у дослідженні ASTRAL-4. Корекцію дозування рибавіріну здійснювали згідно з рекомендаціями, наведеними в інструкції для медичного застосування рибавіріну. У клінічних дослідженнях рівні РНК ВГС у сироватці крові визначали за допомогою тесту COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (версія 2.0) із нижньою межею кількісного визначення (LLOQ) 15 МО/мл. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ12), визначена як рівень РНК ВГС нижче LLOQ через 12 тижнів після відміни лікування, була первинною кінцевою точкою для визначення частоти вилікування від вірусного гепатиту С.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів без цирозу та пацієнтів із компенсованим цирозом

Дорослі пацієнти, інфіковані ВГС 1, 2, 4, 5 або 6 генотипу – ASTRAL-1 (дослідження 1138)

Дослідження ASTRAL-1 було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, в якому оцінювали 12-тижневе лікування комбінованим препаратом Софосбувір/велпатасвір у таблетках порівняно з 12-тижневим прийомом плацебо в пацієнтів із ВГС-інфекцією 1, 2, 4, 5 або 6 генотипу. Пацієнтів із ВГС-інфекцією 1, 2, 4 або 6 генотипу рандомізували у відношенні 5:1 для лікування Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках протягом 12 тижнів або прийому плацебо протягом 12 тижнів. Пацієнтів із ВГС-інфекцією 5 генотипу включали в групу лікування Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках. Рандомізацію стратифікували за генотипом ВГС (1, 2, 4, 6 та невизначений) та наявністю чи відсутністю цирозу.

Демографічні та початкові характеристики було рівномірно розподілено між групами лікування Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках і плацебо. Медіана віку для 740 пацієнтів становила 56 років (діапазон: від 18 до 82); 60 % пацієнтів були чоловіками; 79

% належали до європеїдної раси, 9 % - до негроїдної; 21 % мали на вихідному рівні індекс маси тіла не нижче 30 кг/м²; частки пацієнтів із 1, 2, 4, 5 або 6 генотипом ВГС-інфекції становили 53 %, 17 %, 19 %, 5 % та 7 % відповідно; 69 % мали не-СС алелі IL28B (СТ або ТТ); 74% мали початкові рівні РНК ВГС 800 000 МО/мл; 19 % страждали на компенсований цироз; і 32 % раніше вже отримували лікування.

У Таблиці 10 представлено СВВ12 для дослідження ASTRAL-1 за генотипами ВГС. У жодного пацієнта в групі плацебо не було досягнуто СВВ12.

Таблиця 10. СВВ12 у дослідженні ASTRAL-1 за генотипом ВГС

	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів (n = 624)							
	Усього (всі ГТ) (n = 624)	ГТ-1			ГТ-2 (n = 104)	ГТ-4 (n = 116)	ГТ-5 (n = 35)	ГТ-6 (n = 41)
		ГТ-1a (n = 210)	ГТ-1b (n = 118)	Усього (n = 328)				
СВВ12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Результати в пацієнтів без СВВ12								
Відсутність вірусологічної відповіді	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Рецидив ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Інші ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

ГТ = генотип

^a Мірою для рецидиву є кількість пацієнтів із рівнями РНК ВГС < LLOQ на момент останнього оцінювання під час лікування.

^b До інших віднесено пацієнтів, у яких не було досягнуто СВВ12, та які не задовольняють критеріям відсутності вірусологічної відповіді.

Дорослі пацієнти, інфіковані ВГС 2 генотипу – ASTRAL-2 (дослідження 1139)

Дослідження ASTRAL-2 було рандомізованим відкритим дослідженням, в якому оцінювали 12-тижневе лікування комбінованим препаратом Софосбувір/велпатасвір у таблетках порівняно з 12-тижневим лікуванням за схемою SOF+RBV (софосбувір + рибавірин) у пацієнтів із ВГС-інфекцією 2 генотипу. Пацієнтів рандомізували у відношенні 1:1 для лікування Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках протягом 12 тижнів або лікування за схемою SOF+HBV протягом 12 тижнів. Рандомізацію стратифікували за наявністю або відсутністю цирозу та попереднім лікуванням (раніше не ліковані та раніше проліковані).

Демографічні та початкові характеристики було рівномірно розподілено між двома групами лікування. Медіана віку для 266 пацієнтів становила 58 років (діапазон: від 23 до 81); 59 % пацієнтів були чоловіками; 88 % належали до європеїдної раси, 7 % - до негроїдної; 33 % мали на вихідному рівні індекс маси тіла не нижче 30 кг/м²; 62 % мали не-СС алелі IL28B (СТ або ТТ); 80 % мали початкові рівні РНК ВГС 800 000 МО/мл; 14 % страждали на компенсований цироз; і 15 % раніше вже отримували лікування.

У Таблиці 11 представлено CBB12 для дослідження ASTRAL-2.

Таблиця 11. CBB12 у дослідженні ASTRAL-2 (ВГС 2 генотипу)

	Софосбувір/велпатасвір у таблетках	SOF+RBV
	12 тижнів	12 тижнів
	(n = 134)	(n = 132)
CBB12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Результати в пацієнтів без CBB12		
Відсутність вірусологічної відповіді під час лікування	0/134	0/132
Рецидив ^a	0/133	5 % (6/132)
Інші ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a Мірою для рецидиву є кількість пацієнтів із рівнями РНК ВГС < LLOQ на момент останнього оцінювання під час лікування.

b До інших віднесено пацієнтів, у яких не було досягнуто CBB12, та які не задовольняють критеріям відсутності вірусологічної відповіді.

Було показано статистично значущу ($p = 0,018$) перевагу лікування комбінованим препаратом Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів порівняно з лікуванням за схемою SOF+RBV протягом 12 тижнів (різниця між групами лікування +5,2 %; 95 % довірчий інтервал: від +0,2 % до +10,3 %).

Дорослі пацієнти, інфіковані ВГС 3 генотипу – ASTRAL-3 (дослідження 1140)

Дослідження ASTRAL-3 було рандомізованим відкритим дослідженням, в якому оцінювали 12-тижневе лікування комбінованим препаратом Софосбувір/велпатасвір у таблетках порівняно з 24-тижневим лікуванням за схемою SOF+RBV (софосбувір + рибавірин) у пацієнтів із ВГС-інфекцією 3 генотипу. Пацієнтів рандомізували у відношенні 1:1 для лікування Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках протягом 12 тижнів або лікування за схемою SOF+RBV протягом 24 тижнів. Рандомізацію стратифікували за наявністю або відсутністю цирозу та попереднього лікування (раніше не ліковані та раніше проліковані).

Демографічні та початкові характеристики було рівномірно розподілено між двома групами лікування. Медіана віку для 552 пацієнтів становила 52 роки (діапазон: від 19 до 76); 62 % пацієнтів були чоловіками; 89 % належали до європеїдної раси, 9 % до монголоїдної, а 1 % - до негроїдної; 20 % мали на вихідному рівні індекс маси тіла не нижче 30 кг/м²; 61 % мали не-CC алелі IL28B (CT або TT); 70 % мали початкові рівні РНК ВГС 800 000 МО/мл; 30 % страждали на компенсований цироз; і 26 % раніше вже отримували лікування.

У Таблиці 12 представлено CBB12 для дослідження ASTRAL-3.

Таблиця 12. CBB12 у дослідженні ASTRAL-3 (ВГС 3 генотипу)

	Софосбувір/велпатасвір у таблетках	SOF+RBV
--	---------------------------------------	---------

	12 тижнів (n = 277)	24 тижні (n = 275)
СВВ12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Результати в пацієнтів без СВВ12		
Відсутність вірусологічної відповіді під час лікування	0/277	< 1 % (1/275)
Рецидив ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Інші ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a Мірою для рецидиву є кількість пацієнтів із рівнями РНК ВГС < LLOQ на момент останнього оцінювання під час лікування.

b До інших віднесено пацієнтів, у яких не було досягнуто СВВ12, та які не задовольняють критеріям відсутності вірусологічної відповіді.

Було показано статистично значущу ($p < 0,001$) перевагу лікування комбінованим препаратом Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів порівняно з лікуванням за схемою SOF+RBV протягом 24 тижнів (різниця між групами лікування +14,8 %; 95 % довірчий інтервал: від +9,6 % до +20,0 %).

СВВ12 для вибраних підгруп представлено в Таблиці 13.

Таблиця 13: СВВ12 для вибраних підгруп у дослідженні ASTRAL-3 (ВГС 3 генотипу)

	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів		SOF+RBV протягом 24 тижнів ^a	
СВВ12	Раніше не ліковані (n = 206)	Раніше проліковані (n = 71)	Раніше не ліковані (n = 201)	Раніше проліковані (n = 69)
Без цирозу	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Із цирозом	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a П'ять пацієнтів із невідомим статусом щодо цирозу в групі лікування SOF+RBV протягом 24 тижнів не було включено в цей аналіз.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів із декомпенованим цирозом – ASTRAL-4 (дослідження 1137)

Дослідження ASTRAL-4 було рандомізованим відкритим дослідженням за участю пацієнтів із ВГС-інфекцією 1, 2, 3, 4, 5, або 6 генотипу та цирозом класу В за Чайльдом-П'ю-Туркотом (ЧПТ). Пацієнтів рандомізували у відношенні 1:1:1 для лікування Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках протягом 12 тижнів, Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках та рибавірином протягом 12 тижнів або Софосбувіром/велпатасвіром у таблетках протягом 24 тижнів. Рандомізацію стратифікували за генотипом ВГС (1, 2, 3, 4, 5, 6 або невизначений).

Демографічні та початкові характеристики було рівномірно розподілено між групами лікування. Медіана віку для 267 пацієнтів становила 59 років (діапазон: від 40 до 73); 70 % пацієнтів були чоловіками; 90 % належали до європеїдної раси, 6 % до негроїдної; 42 % мали на вихідному рівні індекс маси тіла не нижче 30 кг/м². Частки пацієнтів із 1, 2, 3, 4

або 6 генотипом ВГС становили 78 %, 4 %, 15 %, 3 % і < 1 % (1 пацієнт) відповідно. У дослідженні не брало участь жодного пацієнта з ВГС-інфекцією 5 генотипу. 76 % пацієнтів мали не-CC алелі IL28B (СТ або ТТ); у 56 % вихідні рівні РНК ВГС 800 000 МО/мл, 55 % раніше вже отримували лікування; 90 % і 95 % страждали на цироз класу В (ЧПТ) і мали оцінку за моделлю для кінцевої стадії захворювання печінки (індекс MELD) ≤ 15 на вихідному рівні відповідно.

У Таблиці 14 представлено СВВ12 для дослідження ASTRAL-4 за генотипами ВГС.

Таблиця 14: СВВ12 у дослідженні ASTRAL-4 за генотипом ВГС

	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів (n = 90)	Софосбувір/велпатасвір у таблетках + рибавірин протягом 12 тижнів (n = 87)	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 24 тижнів (n = 90)
Усього СВВ12	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Генотип 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
Генотип 1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
Генотип 1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
Генотип 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Генотип 2, 4 або 6	100 % (8/8) ^a	100 % (6/6) ^b	86 % (6/7) ^c

a n = 4 для генотипу 2 і n = 4 для генотипу 4.

b n = 4 для генотипу 2 і n = 2 для генотипу 4.

c n = 4 для генотипу 2, n = 2 для генотипу 4 і n = 1 для генотипу 6.

У Таблиці 15 представлено вірусологічні результати для пацієнтів із ВГС-інфекцією 1 або 3 генотипу у дослідженні ASTRAL-4.

У жодного з пацієнтів із ВГС-інфекцією 2, 4 або 6 генотипу не спостерігалось відсутності вірусологічної відповіді.

Таблиця 15. Вірусологічні результати для пацієнтів із ВГС-інфекцією 1 або 3 генотипу в дослідженні ASTRAL-4

	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 12 тижнів	Софосбувір/велпатасвір у таблетках + рибавірин протягом 12 тижнів	Софосбувір/велпатасвір у таблетках протягом 24 тижнів
Відсутність вірусологічної відповіді (рецидив та неефективність під час лікування)			
Генотип 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Генотип 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)

Генотип 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Генотип 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Інші^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5% (4/83)

a У жодного з пацієнтів із ВГС-інфекцією 1 генотипу не спостерігалось відсутності вірусологічної відповіді під час лікування.

b В одного пацієнта під час лікування спостерігалась відсутність вірусологічної відповіді; фармакокінетичні дані цього пацієнта свідчать про недотримання режиму лікування.

c В одного пацієнта під час лікування спостерігалась відсутність вірусологічної відповіді.

d До інших віднесено пацієнтів, у яких не було досягнуто CBV12, та які не задовольняють критеріям відсутності вірусологічної відповіді.

Зміни показників за системою оцінювання Чайльда-П'ю-Туркота (ЧПТ) у пацієнтів із CBV12 у дослідженні ASTRAL-4 (всі 3 схеми лікування) показано в Таблиці 16.

Таблиця 16: Зміни показників за системою оцінювання ЧПТ від вихідного рівня до тижнів 12 і 24 після закінчення лікування в пацієнтів із CBV12, дослідження ASTRAL-4

	Альбумін	Білірубін	MNV	Асцит	Енцефалопатія
Тиждень 12 після лікування (N = 236), % (n/N)					
Зниження оцінки (покращення)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
Без змін	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
Підвищення оцінки (погіршення)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
Оцінка відсутня	7	7	7	7	7
Тиждень 24 після лікування (N = 236), % (n/N)					
Зниження оцінки (покращення)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
Без змін	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
Підвищення оцінки (погіршення)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)
Оцінка відсутня	23	23	23	23	23

Примітка. Частота асциту на вихідному рівні була такою: 20 % - відсутній, 77 % - легкий/помірної тяжкості, 3 % - тяжкий.

Частота енцефалопатії на вихідному рівні була такою: 38 % - відсутня, 62 % - 1 або 2 ступеня тяжкості.

Педіатрична популяція

Європейське агентство з лікарських засобів надало відстрочення для виконання зобов'язання подати результати досліджень лікарського засобу софосбувіру та велпатасвіру в одній або декількох підгрупах педіатричної популяції при лікуванні хронічного гепатиту С (див. розділ 4.2 для отримання інформації щодо застосування педіатричним пацієнтам).

Пацієнти літнього віку

Клінічні дослідження лікарського засобу софосбувіру та велпатасвіру включали 156 пацієнтів віком від 65 (12 % загальної кількості пацієнтів у клінічних дослідженнях фази 3). Частота відповіді, що спостерігалася у пацієнтів віком ≥ 65 років, була такою самою, як і у пацієнтів віком < 65 років в усіх групах лікування.

5.2 Фармакокінетичні властивості.

Абсорбція

Фармакокінетичні властивості софосбувіру, GS-331007 і велпатасвіру оцінювалися в здорових дорослих добровольців та у пацієнтів із хронічним гепатитом С. Після перорального прийому лікарського засобу софосбувіру та велпатасвіру софосбувір швидко абсорбувався, а медіанна пікова концентрація в плазмі крові спостерігалася через 1 годину після прийому. Медіанна пікова концентрація в плазмі GS-331007 спостерігалася через 3 години після прийому. Медіанна пікова концентрація велпатасвіру спостерігалася через 3 години після прийому.

На основі аналізу фармакокінетики в популяції пацієнтів з інфекцією HCV середнє значення площі під фармакокінетичною кривою в рівноважному стані (AUC_{0-24}) для софосбувіру ($n = 982$), GS-331007 ($n = 1428$) та велпатасвіру ($n = 1425$) становило 1260, 13970 та 2970 нг•год/мл відповідно. Значення C_{max} в рівноважному стані для софосбувіру, GS-331007 та велпатасвіру становило 566, 868 та 259 нг/мл відповідно. Значення AUC_{0-24} та C_{max} для софосбувіру та GS-331007 були однаковими у здорових дорослих добровольців та пацієнтів із HCV. Порівняно зі здоровими добровольцями ($n = 331$), значення AUC_{0-24} та C_{max} для велпатасвіру були нижче відповідно на 37 % та 41 % у HCV-інфікованих пацієнтів.

Вплив вживання їжі

Порівняно із застосуванням натще, застосування разової дози лікарського засобу софосбувіру та велпатасвіру з їжею із середнім вмістом жиру (~600 ккал, 30 % жиру) або високим вмістом жиру (~800 ккал, 50 % жиру) призводило до підвищення на 34 % і 21 % відповідно значення AUC_{0-inf} та на 31 % і 5 % відповідно значення C_{max} для велпатасвіру. Середній або високий вміст жиру в їжі підвищував значення AUC_{0-inf} софосбувіру на 60 % та 78 % відповідно, але суттєво не впливав на значення C_{max} софосбувіру. Середній або високий вміст жиру в їжі не змінював значення AUC_{0-inf} GS-331007, але призводив до зменшення на 25 % та 37 % відповідно значення C_{max} . Частота відповіді в дослідженнях фази 3 була однаковою у HCV-інфікованих пацієнтів, які отримували лікарський засіб софосбувіру та велпатасвіру незалежно від вживання їжі. Отже, лікарський засіб ВЕЛПАНАТ можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Софосбувір приблизно на 61–65 % зв'язується з білками плазми крові людини, зв'язування не залежить від концентрації препарату в діапазоні 1 - 20 мкг/мл. Зв'язування GS-331007 з білками плазми крові людини було мінімальним. Після разового прийому здоровими добровольцями 400 мг [^{14}C]-софосбувіру співвідношення [^{14}C]-радіоактивних сполук у крові та плазмі становило приблизно 0,7.

Велпатасвір на $> 99,5$ % зв'язується з білками плазми крові людини, і зв'язування не залежить від концентрації препарату в діапазоні 0,09 – 1,8 мкг/мл. Після разового прийому здоровими дорослими добровольцями 100 мг [^{14}C]-велпатасвіру співвідношення [^{14}C]-радіоактивних сполук у крові та плазмі становило від 0,52 до 0,67.

Біотрансформація

Софосбувір активно метаболізується в печінці, утворюючи фармакологічно активний нуклеозидний аналог трифосфат GS-461203. Шлях метаболічної активації включає послідовний гідроліз фрагмента молекули ефіру карбонової кислоти, каталізований катепсином людини А (CatA) або карбоксилестеразою 1 (CES1), та розщеплення фосфорамідату нуклеотидзв'язуючим білком 1 із гістидиновими тріадами (HINT1) із подальшою фосфориляцією шляхом біосинтезу піримідинового нуклеотиду. Дефосфорилювання приводить до утворення нуклеозидного метаболіту GS-331007, який не піддається ефективному зворотному фосфорилюванню та якому бракує дії проти HCV.

in vitro. Софосбувір та GS-331007 не є субстратами або інгібіторами ферментів UGT1A1 або CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6. Після разового прийому [^{14}C]-софосбувіру в дозі 400 мг на GS-331007 припадало приблизно > 90 % загальної системної експозиції.

Велпатасвір є субстратом CYP2B6, CYP2C8 та CYP3A4 із повільним обміном. Після разового прийому [^{14}C]-велпатасвіру у дозі 100 мг більшість (> 98 %) радіоактивних сполук в плазмі припадала на вихідний препарат. Метаболітами, визначеними в плазмі крові людини, були моногідроксильні та деметильовані похідні велпатасвіру. Незмінений велпатасвір є основною сполукою, що виділяється з калом.

Виведення

Після разового перорального прийому [^{14}C]-софосбувіру у дозі 400 мг середнє загальне виведення [^{14}C]-радіоактивних сполук становило більше 92 %: приблизно 80 %, 14 % та 2,5% виведення із сечею, калом та видихуванним повітрям відповідно. Основна частина дози софосбувіру, що виводилася із сечею, була у формі GS-331007 (78 %), тоді як 3,5 % виводилось у вигляді софосбувіру. Такі дані вказують на те, що нирковий кліренс є основним шляхом виведення GS-331007. Медіанний термінальний період напіввиведення софосбувіру та GS-331007 після прийому лікарського засобу софосбувіру та велпатасвіру становив 0,5 та 25 годин відповідно.

Після одноразового перорального прийому [^{14}C]-велпатасвіру у дозі 100 мг середнє загальне виведення [^{14}C]-радіоактивних сполук становило 95 %: приблизно 94 % та 0,4 % виведення з калом та сечею відповідно. Незмінений велпатасвір був основною сполукою у складі калу і становив у середньому 77 % прийнятої дози; моногідроксильований велпатасвір становив 5,9 % та деметильований велпатасвір становив 3,0 %. Ці дані вказують на те, що екскреція вихідного препарату з жовчю була головним шляхом виведення велпатасвіру. Медіанний термінальний період напіввиведення велпатасвіру після прийому лікарського засобу софосбувіру та велпатасвіру становив приблизно 15 годин.

Лінійність/нелінійність

Значення AUC велпатасвіру зростає майже пропорційно дозі в діапазоні доз 25–150 мг. Значення AUC софосбувіру та GS-331007 майже пропорційні дозам у діапазоні доз 200–1200 мг.

Потенційна взаємодія *in vitro* між лікарськими засобами софосбувіру/велпатасвіру

Софосбувір і велпатасвір є субстратами препаратів-транспортів Р-глікопротеїну та протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP), а GS-331007 не є таким субстратом. Велпатасвір також є субстратом OATP1B. В умовах *in vitro* спостерігався повільний метаболічний обмін велпатасвіру із ферментами CYP2B6, CYP2C8 та CYP3A4. Велпатасвір є інгібітором транспортів Р-глікопротеїну, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3, отже, його участь у лікарській взаємодії з такими транспортерами в основному обмежується процесом абсорбції. При клінічно значимих концентраціях у плазмі крові велпатасвір не є інгібітором печінкових транспортів: помпи, що експортує жовчні кислоти (BSEP), білка-котранспортера натрій-таурохолату (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 або транспортера органічних катіонів (OCT) 1; ниркових транспортів: OCT2, OAT1, OAT3, протеїну, що пов'язується з множинною лікарською резистентністю, 2 (MRP2) або протеїну множинної резистентності та виведення токсинів (MATE) 1, а також із ферментів CYP чи ферментів уридин глюкуронозилтрансферази (UGT) 1A1.

Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами транспортів Р-глікопротеїну, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 та OCT1. GS-331007 не є інгібітором OAT1, OCT2 та MATE1.

Фармакокінетика в окремих популяціях

Расова приналежність і стать

Жодних клінічно значущих фармакокінетичних відмінностей відповідно до расової приналежності і статі пацієнта не було виявлено для софосбувіру, GS-331007 або велпатасвіру.

Пацієнти літнього віку

Аналіз фармакокінетики в популяції пацієнтів, інфікованих HCV, показав, що в межах

проаналізованого вікового діапазону (18–82 роки) вік не мав клінічного ефекту на експозицію софосбувіру, GS-331007 або велпатасвіру.

Порушення функції нирок

Фармакокінетика софосбувіру досліджувалась у пацієнтів, не інфікованих HCV, із порушеннями функції нирок легкого ($eGFR \geq 50$ та < 80 мл/хв/1,73 м²), середнього ($eGFR \geq 30$ та < 50 мл/хв/1,73 м²) та тяжкого ступеня ($eGFR < 30$ мл/хв/1,73 м²), а також у пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН), яка потребує гемодіалізу, після прийому однієї дози софосбувіру 400 мг. Порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок ($eGFR > 80$ мл/хв/1,73 м²), значення AUC_{0-inf} софосбувіру було на 61 %, 107 % та 171 % вище при порушенні функції нирок легкого, середнього або тяжкого ступеня тоді як значення AUC_{0-inf} GS-331007 було на 55 %, 88 % та 451 % вище відповідно. У пацієнтів із ТХНН значення AUC_{0-inf} софосбувіру було на 28 % вище у разі прийому софосбувіру за 1 годину до гемодіалізу і на 60 % вище у разі прийому через 1 годину після гемодіалізу. Значення AUC_{0-inf} GS-331007 у пацієнтів із ТХНН, які приймали софосбувір за 1 годину до або через 1 годину після гемодіалізу, було принаймні в 10 разів та у 20 разів вище відповідно. GS-331007 ефективно виводився під час гемодіалізу із коефіцієнтом вилучення приблизно 53 %. Під час 4-годинної процедури гемодіалізу після одноразового прийому софосбувіру у дозі 400 мг було виведено 18 % прийнятої дози (див. розділ 4.2).

Фармакокінетика велпатасвіру вивчалася після застосуванням одноразової дози 100 мг велпатасвіру в пацієнтів, не інфікованих HCV, із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня ($eGFR < 30$ мл/хв за формулою Кокрофта–Голта). Порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок, значення AUC_{inf} велпатасвіру було на 50 % вищим у пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (див. розділ 4.2).

Порушення функції печінки

Фармакокінетику софосбувіру вивчали після 7-денного застосування софосбувіру в дозі 400 мг у пацієнтів, інфікованих HCV, та з порушеннями функції печінки середнього або тяжкого ступеня (клас В та С за класифікацією Чайлда–П'ю–Туркота). Порівняно з пацієнтами із нормальною функцією печінки, значення AUC_{0-24} софосбувіру було на 126 % та 143 % вище при порушенні функції печінки середнього або тяжкого ступеня тяжкості, тоді як значення AUC_{0-24} GS-331007 було на 18 % та 9 % вище відповідно. Аналіз фармакокінетики в популяції інфікованих HCV пацієнтів вказував на те, що цироз (включаючи декомпенсований цироз) не мав клінічного впливу на експозицію софосбувіру та GS-331007.

Фармакокінетику велпатасвіру вивчали після застосуванням разової дози 100 мг велпатасвіру в пацієнтів, не інфікованих HCV, із порушеннями функції печінки середнього або тяжкого ступеня (клас В та С за класифікацією Чайлда–П'ю–Туркота). Порівняно із пацієнтами з нормальною функцією печінки, AUC_{inf} велпатасвіру в плазмі була однаковою в пацієнтів із порушеннями функції печінки середнього або тяжкого ступеня. Аналіз фармакокінетики в популяції інфікованих HCV пацієнтів вказував на те, що цироз (включаючи декомпенсований цироз) не мав значного клінічного впливу на експозицію велпатасвіру (див. розділ 4.2).

Маса тіла

Маса тіла не має клінічно значимого впливу на експозицію софосбувіру або велпатасвіру згідно з аналізом фармакокінетики в популяції.

Педіатрична популяція

Фармакокінетика софосбувіру, GS-331007 і велпатасвіру у дітей не досліджувалась (див. розділ 4.2).

5.3 Доклінічні дані з безпеки.

Софосбувір

Експозицію софосбувіру в дослідженнях на гризунах не вдалося виявити, ймовірно через високу активність естерази, тому замість неї для оцінювання граничних значень експозиції використовували експозицію основного метаболіту GS-331007.

Софосбувір не був генотоксичним за даними ряду *in vitro* та *in vivo* аналізів, в тому числі аналізу на мутагенність бактерій, аналізу на хромосомні аберації з використанням лімфоцитів периферійної крові людини та *in vivo* мікроядерного аналізу на мишах. Тератогенних ефектів у дослідженнях впливу софосбувіру на внутрішньоутробний розвиток у щурів та кролів не спостерігалось.

Софосбувір не чинив несприятливого впливу на поведінку, репродукцію та розвиток потомства щурів у дослідженні пре- та постнатального розвитку. Софосбувір не був канцерогеном згідно з даними 2-річних досліджень канцерогенності на мишах і щурах із експозиціями GS-331007, які в 15 і 9 разів відповідно перевищували експозицію препарату в людини.

Велпатасвір

Велпатасвір не був генотоксичним за даними ряду *in vitro* та *in vivo* аналізів, в тому числі аналізу на мутагенність бактерій, аналізу на хромосомні аберації з використанням лімфоцитів периферійної крові людини та *in vivo* мікроядерного аналізу на щурах.

Дослідження канцерогенності велпатасвіру тривають. Велпатасвір не чинив несприятливого впливу на спарювання та фертильність. Тератогенних ефектів у дослідженнях впливу велпатасвіру на внутрішньоутробний розвиток у мишей і щурів із рівнями експозиції (AUC), що приблизно в 31 та 6 разів відповідно перевищували експозицію препарату в людини після прийому в рекомендованій клінічній дозі, не спостерігалось. Однак на можливу тератогенну дію вказують результати дослідження на кролях, у яких зростання загальної кількості вад розвитку внутрішніх органів спостерігалось в тварин із експозицією (AUC), що в 0,7 разу перевищувала експозицію препарату в людини після прийому рекомендованої клінічної дози. Значення цих даних для людей не з'ясовано. Велпатасвір не чинив несприятливого впливу на поведінку, репродукцію та розвиток потомства щурів у дослідженні пре- та постнатального розвитку при рівнях експозиції (AUC), що в 5 разів перевищували експозицію препарату в людини після прийому рекомендованої клінічної дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ.

6.1 Перелік допоміжних речовин.

Ядро таблетки

Коповідон

Етанол безводний

Целюлоза мікрокристалічна

Натрію кроскармелоза

Магнію стеарат

Плівкове покриття

Спирт полівініловий

Титану діоксид

Поліетиленгліколь

Тальк

Барвник FD7C Blue#1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake

6.2 Несумісність.

Не застосовне.

6.3 Термін придатності.

24 місяці.

6.4 Спеціальні застереження при зберіганні.



Зберігати при температурі не вище 30 °C.

6.5 Тип та вміст упаковки.

По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у флаконі з поліетилену високої щільності (HDPE) із поліпропіленовою кришкою, оснащеною захистом від дітей.

6.6 Спеціальні застереження при утилізації.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або його відходи підлягають утилізації згідно з місцевими вимогами.

7. Виробник

Натко Фарма Лімітед
Котхур Вілледж, Ранга Редді Дістрікт,
Телангана, 509 228, Індія

Виготовлено для: Натко Фарма Азія Лтд. (Natco Pharma Asia Ltd.)
Сингапур, 179098 (Singapore 179098)

Імпортер:

Інтегрейтед Маркет Сервісез (Філіппіни) Інк.
(Integrated Market Services (Philippines) Inc.)
18/F, Уан Корпорейт Сентер, Дж. Варгас Авеню, на розі Мералко Авеню Ортігас Сентер,
Пасіг
(18/F, One Corporate Center, J. Vargas Avenue corner Meralco Avenue, Ortigas Center, Pasig)

За ліцензією Gilead Sciences Ireland UC.

8. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ.

Жовтень 2019 р.

9. DR-XY46590

10. Дата першої реєстрації: травень 2019 р.

11. УВАГА: Постанова про продукти харчування, лікарські засоби, медичне обладнання та косметичні засоби забороняє відпуск препарату без рецепта.

12. Звіт про побічні реакції: про ймовірні побічні реакції слід повідомляти FDA:
www.fda.gov.ph.

A/s 380 x 500 мм Велпанат Філіппіни 22_10_19_М Код: xxxxxx

372644

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються штрих-коду

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



UA/18629/01/01

big 26.03.2021

6. Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена англійською мовою, затверджена відповідно до нормативних вимог Республіка Філіппіни.

Додатково Інструкція про застосування лікарського засобу надана на CD диску.

Sofosbuvir & Velpatasvir VELPANAT

400 mg/100 mg Film-coated tablets

1. Name of the medicinal product

Sofosbuvir and Velpatasvir 400 mg/100 mg film-coated tablets.

2. Qualitative and quantitative composition

Each film-coated tablet contains 400 mg sofosbuvir and 100 mg velpatasvir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Film-coated tablet.

Blue colored, oval shaped, film coated tablets debossed with 'S' on one side and 'V' on other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Sofosbuvir and Velpatasvir tablets are indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Sofosbuvir and Velpatasvir tablets treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of patients with HCV infection.

Posology

The recommended dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets is one tablet, taken orally, once daily with or without food (see section 5.2).

Table 1: Recommended treatment and duration for all HCV genotypes

Patient population ^a	Treatment and duration
Patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks Addition of ribavirin may be considered for genotype 3 infected patients with compensated cirrhosis (see section 5.1.)
Patients with decompensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + ribavirin for 12 weeks

a. Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV) and patients with recurrent HCV post-liver transplant (see section 4.4.).

When used in combination with ribavirin, refer also to the Prescribing information of the medicinal product containing ribavirin.

The following dosing is recommended where ribavirin is divided in two daily doses and given with food:

Table 2: Guidance for ribavirin dosing when administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets to patients with decompensated cirrhosis

A handwritten signature, possibly 'H. J.', is written over a circular official stamp. The stamp contains some illegible text, likely a date or official seal.

Patient	Ribavirin Dose
Child-Pugh-Turcotte (CPT) Class B cirrhosis pre-transplant	1,000 mg per day for patients < 75 kg and 1,200 mg for those weighing ≥ 75 kg
CPT Class C cirrhosis pre-transplant CPT Class B or C post-transplant	Starting dose of 600 mg, which can be titrated up to a maximum of 1,000/1,200 mg (1,000 mg for patients weighing < 75 kg and 1,200 mg for patients weighing ≥ 75 kg) if well tolerated. If the starting dose is not well tolerated, the dose should be reduced as clinically indicated based on haemoglobin levels

If ribavirin is used in genotype 3 infected patients with compensated cirrhosis (pre- or post-transplant) the recommended dose of ribavirin is 1,000/1,200 mg (1,000 mg for patients weighing < 75 kg and 1,200 mg for patients weighing ≥ 75 kg).

For ribavirin dose modifications, refer to the prescribing information of the medicinal product containing ribavirin.

Patients should be instructed that if vomiting occurs within 3 hours of dosing an additional tablet of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets should be taken. If vomiting occurs more than 3 hours after dosing, no further dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets is needed (see section 5.1).

If a dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets is missed and it is within 18 hours of the normal time, patients should be instructed to take the tablet as soon as possible and then patients should take the next dose at the usual time. If it is after 18 hours then patients should be instructed to wait and take the next dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets at the usual time. Patients should be instructed not to take a double dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets.

Patients who have previously failed therapy with an NS5A-containing regimen

Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + ribavirin for 24 weeks may be considered (see section 4.4).

Elderly

No dose adjustment is warranted for elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets has not been assessed in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets is required for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment (CPT Class A, B, or C) (see section 5.2). Safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets have been assessed in patients with CPT Class B cirrhosis, but not in patients with CPT Class C cirrhosis (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

Paediatric population

The safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Patients should be instructed to swallow the tablet whole with or without food (see section 5.2).

Due to the bitter taste, it is recommended that the film-coated tablet is not chewed or crushed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Use with potent P-gp and potent CYP inducers

Medicinal products that are potent P-glycoprotein (P-gp) or potent cytochrome P450 (CYP) inducers (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, phenobarbital and phenytoin). Co-administration will significantly decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations and could result in loss of efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Sofosbuvir and Velpatasvir tablets should not be administered concurrently with other medicinal products containing sofosbuvir.

Severe bradycardia and heart block

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when sofosbuvir used in combination with another direct acting antiviral (DAA), is used with concomitant amiodarone with or without other medicinal products that lower heart rate. The mechanism is not established.

The concomitant use of amiodarone was limited through the clinical development of sofosbuvir plus DAAs. Cases are potentially life threatening, therefore amiodarone should only be used in patients on Sofosbuvir and Velpatasvir tablets when other alternative anti-arrhythmic treatments are not tolerated or are contraindicated.

Should concomitant use of amiodarone be considered necessary, it is recommended that patients are closely monitored when initiating Sofosbuvir and Velpatasvir tablets. Patients who are identified as being at high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for 48 hours in an appropriate clinical setting.

Due to the long half-life of amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued amiodarone within the past few months and are to be initiated on Sofosbuvir and Velpatasvir tablets.

All patients receiving Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in combination with amiodarone with or without other medicinal products that lower heart rate should also be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek medical advice urgently should they experience them.

Patients who have previously failed therapy with an NS5A-containing regimen

There are no clinical data to support the efficacy of sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of patients who have failed treatment with a regimen containing another NS5A inhibitor. However, on the basis of NS5A resistance associated variants (RAVs) typically seen in patients who have failed therapy with other NS5A inhibitor containing regimens, the *in vitro* pharmacology of velpatasvir, and the outcomes of sofosbuvir/velpatasvir treatment in NS5A-naïve patients with baseline NS5A RAVs enrolled into the ASTRAL-studies, treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV for 24 weeks can be considered for patients who have failed therapy on an NS5A-containing regimen and who are deemed at high risk for clinical disease progression and who do not have alternative treatment options.

Renal impairment

No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets has not been assessed in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) or ESRD requiring haemodialysis. When Sofosbuvir and Velpatasvir tablets are used in combination with ribavirin

H 7

refer also to the prescribing information for ribavirin for patients with creatinine clearance < 50 mL/min (see section 5.2).

Use with moderate P-gp inducers or moderate CYP inducers

Medicinal products that are moderate P-gp or moderate CYP inducers (e.g. oxcarbazepine, modafinil or efavirenz) may decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets. Co-administration of such medicinal products with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets is not recommended (see section 4.5).

Use with certain HIV antiretroviral regimens

Sofosbuvir and Velpatasvir tablets have been shown to increase tenofovir exposure, especially when used together with an HIV regimen containing tenofovir disoproxil fumarate and a pharmacokinetic enhancer (ritonavir or cobicistat). The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets and a pharmacokinetic enhancer has not been established. The potential risks and benefits associated with co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with the fixed-dose combination tablet containing elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir disoproxil fumarate given in conjunction with a boosted HIV protease inhibitor (e.g. atazanavir or darunavir) should be considered, particularly in patients at increased risk of renal dysfunction. Patients receiving Sofosbuvir and Velpatasvir tablets concomitantly with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or with tenofovir disoproxil fumarate and a boosted HIV protease inhibitor should be monitored for tenofovir-associated adverse reactions. Refer to tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate prescribing information for recommendations on renal monitoring.

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection

There are no data on the use of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in patients with HCV/HBV co-infection. Clearance of HCV may lead to increased replication of HBV in patients who are HCV/HBV co-infected. HBV levels should be monitored during treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets, and during post-treatment follow-up.

CPT Class C cirrhosis

Safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets has not been assessed in patients with CPT Class C cirrhosis (see sections 4.8 and 5.1).

Liver transplant patients

The safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in the treatment of HCV infection in patients who are post-liver transplant have not been assessed. Treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in accordance with the recommended posology (see section 4.2) should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient.

Important identified risk	HBV reactivation in HBV/HCV co-infected patients	Special warnings and precautions for use in the package insert: <u>HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection</u> Cases of hepatitis B virus (HBV) reactivation, some of them fatal, have been reported during or after treatment with direct-acting antiviral agents. HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment. HBV/HCV co-infected patients are at risk of HBV reactivation and should therefore be monitored and managed according to current clinical guidelines.
Important potential risks	Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC)	No risk minimization measures. The need for RMMs will be reassessed following the availability of results from an investigation of direct-acting antiviral (DAA) therapies on the incidence and type of de novo HCC to be done by innovator product.
	Emergence of HCC	
Missing information	Safety in patients with previous HCC	No risk minimization measures. The need for RMMs will be reassessed following the availability of results from a planned study for HCC recurrence by the innovator product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

As Sofosbuvir and Velpatasvir tablets contains sofosbuvir and velpatasvir, any interactions that have been identified with these active substances individually may occur with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets.

Potential for Sofosbuvir and Velpatasvir tablets to affect other medicinal products

Velpatasvir is an inhibitor of drug transporter P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3. Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with medicinal products that are substrates of these transporters may increase the exposure of such medicinal products. See Table 3 for examples of interactions with sensitive substrates of P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin), and OATP (pravastatin).

Potential for other medicinal products to affect Sofosbuvir and Velpatasvir tablets

Sofosbuvir and velpatasvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP. Velpatasvir is also a substrate of drug transporter OATP1B. *In vitro*, slow metabolic turnover of velpatasvir by CYP2B6, CYP2C8 and CYP3A4 was observed. Medicinal products that are potent inducers of P-gp or potent inducers of CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (e.g. rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital and phenytoin) may decrease plasma concentrations of sofosbuvir or velpatasvir leading to reduced therapeutic effect of sofosbuvir/velpatasvir. The use of such medicinal products with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets is contraindicated (see section 4.3). Medicinal products that are moderate P-gp inducers or moderate CYP inducers (e.g. oxcarbazepine, modafinil or efavirenz) may decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentration leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets. Co-administration with such medicinal products is not recommended with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets (see section 4.4). Co-administration with medicinal products that inhibit P-gp or BCRP may increase sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations. Medicinal products that inhibit OATP, CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 may increase plasma concentration of velpatasvir. Clinically significant medicinal product interactions with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets

Handwritten signature and date: 12/11/2015

mediated by P-gp, BCRP, OATP, or CYP450 inhibitors are not expected; Sofosbuvir and Velpatasvir tablets may be co-administered with P-gp, BCRP, OATP and CYP inhibitors.

Interactions between Sofosbuvir and Velpatasvir tablets and other medicinal products

Table 3 provides a listing of established or potentially clinically significant medicinal product interactions (where 90% confidence interval [CI] of the geometric least-squares mean [GLSM] ratio were within " $\leftrightarrow$ ", extended above " $\uparrow$ ", or extended below " $\downarrow$ " the predetermined interaction boundaries). The medicinal product interactions described are based on studies conducted with either sofosbuvir/velpatasvir or Sofosbuvir and Velpatasvir as individual agents, or are predicted medicinal product interactions that may occur with sofosbuvir/velpatasvir. The table is not all-inclusive.

Handwritten signature and date: 10/10/2014

Table 3: Interactions between Sofosbuvir and Velpatasvir tablets and other medicinal products

163

Medicinal product by therapeutic areas/ Possible Mechanism of Interaction	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) ^{a,b}				Recommendation concerning co-administration with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets
	Active	C _{max}	AUC	C _{min}	
ACID REDUCING AGENTS					
					Velpatasvir solubility decreases as pH increases. Medicinal products that increase gastric pH are expected to decrease the concentration of velpatasvir.
Antacids					
e.g. Aluminium or magnesium hydroxide; calcium carbonate (Increase in gastric pH)	Interaction not studied. Expected. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				It is recommended to separate antacid and Sofosbuvir and Velpatasvir tablets administration by 4 hours.
H ₂ -receptor antagonists					
Famotidine (40 mg single dose)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -receptor antagonists may be administered simultaneously with or staggered from Sofosbuvir and Velpatasvir tablets at a dose that does not exceed doses comparable to famotidine 40 mg twice daily.
Famotidine dosed simultaneously with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e (Increase in gastric pH)	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Famotidine (40 mg single dose)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose) ^c	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
Famotidine dosed 12 hours prior to Sofosbuvir and Velpatasvir tablets ^d (Increase in gastric pH)	Velpatasvir	↔	↔		
Proton pump inhibitors					
Omeprazole (20 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose fasted) ^c	Sofosbuvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83)		Co-administration with proton pump inhibitors is not recommended. If it is considered necessary to co-administer, then Sofosbuvir and Velpatasvir tablets should be administered with food and taken 4 hours before proton pump inhibitor at max doses comparable to omeprazole 20 mg.
Omeprazole dosed simultaneously with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets ^d Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e (Increase in gastric pH)	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		

Handwritten signature/initials

Omeprazole (20 mg once daily)/ sofos- buvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose fed) ^c	Sofosbuvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
Omeprazole dosed 4 hours after Sofosbuvir and Velpatasvir tablets ^d (Increase in gastric pH)	Velpatasvir	↓ 0.67 (0.58, 0.78)	↓ 0.74 (0.63, 0.86)		

ANTIARRHYTHMICS

Amiodarone	Interaction not studied. Effect on amiodarone, velpatasvir, and sofosbuvir concentrations unknown.			Use only if no other alternative is available. Close monitoring is recommended if this medicinal product is administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets (see sections 4.4 and 4.8).
Digoxin	Interaction only studied with velpatasvir. <i>Expected:</i> ↔ Sofosbuvir			Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with digoxin may increase the concentration of digoxin. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when co-administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets.
Digoxin (0.25 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg single dose) (Inhibition of P-gp)	Effect on velpatasvir exposure not studied <i>Expected:</i> ↔ Velpatasvir			
	<i>Observed:</i> Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)	

ANTICOAGULANTS

Dabigatran etexilate (Inhibition of P-gp)	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir			Clinical monitoring, looking for signs of bleeding and anaemia, is recommended when dabigatran etexilate is co-administered with Sofosbuvir and Vel- patasvir tablets. A co- agulation test helps to identify patients with an increased bleeding risk due to increased dab- igatran exposure.	
--	---	--	--	--	--

ANTICONVULSANTS

163/c

Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets are contraindicated with carbamazepine, phenobarbital and phenytoin, potent P-gp and CYP inducers (see section 4.3).
Oxcarbazepine (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets. Co-administration is not recommended (see section 4.4).

ANTIFUNGALS

Ketoconazole	Interaction only studied with velpatasvir <i>Expected:</i> ↔ Sofosbuvir			No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or ketoconazole is required.
Ketoconazole (200 mg twice daily)/ velpatasvir (100 mg single dose) ^d	Effect on ketoconazole exposure not studied. <i>Expected:</i> ↔ Ketoconazole			
(Inhibition of P-gp and CYPs) Itraconazole Voriconazole Posaconazole Isavuconazole	<i>Observed:</i> Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)	

ANTIMYCOBACTERIALS

Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose) ^d	Effect on rifampicin exposure not studied. <i>Expected:</i> ↔ Rifampicin				Sofosbuvir and Velpatasvir tablets are contraindicated with rifampicin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3).
(Induction of P-gp and CYPs)	<i>Observed:</i> Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600 mg once daily)/ velpatasvir (100 mg single dose)	Effect on rifampicin exposure not studied. <i>Expected:</i> ↔ Rifampicin				
(Induction of P-gp and CYPs)	<i>Observed:</i> Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		

A-9

Rifabutin Rifapentine (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets are contraindicated with rifabutin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3). Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets. Co-administration is not recommended (see section 4.4).
--	---	---

HIV ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

Tenofovir disoproxil fumarate	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets have been shown to increase tenofovir exposure (P-gp-inhibition). The increase in tenofovir exposure (AUC and C _{max}) was around 40-80% during co-treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets and tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine as part of various HIV regimens. Patients receiving tenofovir disoproxil fumarate and Sofosbuvir and Velpatasvir tablets concomitantly should be monitored for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate. Refer to the tenofovir disoproxil fumarate-containing product's Prescribing information for recommendations on renal monitoring (see section 4.4).				
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600/ 200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is expected to decrease the concentration of velpatasvir. Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with efavirenz-containing regimens is not recommended (see section 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1.2 (1.1, 1.7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 25/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Handwritten signature/initials

HIV ANTIVIRAL AGENTS: HIV PROTEASE INHIBITORS

Atazanavir boosted with ritonavir (300 / 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg once daily) / sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets, atazanavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	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 boosted with ritonavir (800 / 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	No dose adjustment of sofosbuvir/ velpatasvir, darunavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65, 0.89)	↔	↔	
Lopinavir boosted with ritonavir (4x200 mg/ 50 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	No dose adjustment of sofosbuvir/ velpatasvir, lopinavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate is required.
	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)	

HIV ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRASE INHIBITORS

Raltegravir (400 mg twice daily) ^a + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets, raltegravir or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate (150/ 150/ 200/ 10 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate is required.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	

Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150/ 150/ 200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Cobicistat	↔	↑ 1.2 (1.2, 1.3)	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
Dolutegravir (50 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or dolutegravir is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HERBAL SUPPLEMENTS					
St. John's wort (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. Expected: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Sofosbuvir and Velpatasvir tablets are contraindicated with St. John's wort a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3).
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS					
Rosuvastatin	Interaction only studied with velpatasvir Expected: ↔ Sofosbuvir				Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with rosuvastatin increases the concentration of rosuvastatin, which is associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Rosuvastatin, at a dose that does not exceed 10 mg, may be administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets.
Rosuvastatin (10 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg once daily) ^d	Observed: Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)		
(Inhibition of OATP1B and BCRP)	Effect on velpatasvir exposure not studied Expected: ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Interaction only studied with velpatasvir Expected: ↔ Sofosbuvir				No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or pravastatin is required.
Pravastatin (40 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg once daily) ^d (Inhibition of OATP1B)	Observed: Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Effect on velpatasvir exposure not studied Expected: ↔ Velpatasvir				
Other statins	Expected: ↑ Statins				Interactions cannot be excluded with other HMG-CoA reductase inhibitors. When co-administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets, careful monitoring for statin adverse reactions should be undertaken and a reduced dose of statins should be considered if required.

NARCOTIC ANALGESICS

Methadone (Methadone maintenance therapy [30 to 130 mg daily])/ sofosbuvir (400 mg once daily) ^d	R-methadone	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or methadone is required.
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	Interaction only studied with sofosbuvir <i>Expected:</i> ↔ Velpatasvir				

IMMUNOSUPPRESSANTS

Ciclosporin (600 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose) ^f	Ciclosporin	↔	↔		No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or ciclosporin is required.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (600 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg single dose) ^d	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (5 mg single dose) ^f / sofosbuvir (400 mg single dose) ^d	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets or tacrolimus is required.
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		
Tacrolimus	Effect on velpatasvir exposure not studied. <i>Expected:</i> ↔ Velpatasvir				

ORAL CONTRACEPTIVES

Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg once daily) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	No dose adjustment of oral contraceptives is required.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ velpatasvir (100 mg once daily) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

Handwritten signature/initials

- a. Mean ratio (90% CI) of co-administered drug pharmacokinetics of study medicinal products alone or in combination. No effect = 1.00.
- b. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
- c. Administered as Sofosbuvir and Velpatasvir tablets.
- d. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 70-143%.
- e. These are medicinal products within class where similar interactions could be predicted.
- f. Bioequivalence/Equivalence boundary 80-125%.
- g. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 50-200%.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of sofosbuvir, velpatasvir or Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in pregnant women.

Sofosbuvir

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

It has not been possible to fully estimate exposure margins achieved for sofosbuvir in the rat relative to the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3).

Velpatasvir

Animal studies have shown a possible link to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, Sofosbuvir and Velpatasvir tablets use are not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether sofosbuvir, metabolites of sofosbuvir or velpatasvir are excreted in human milk.

Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of velpatasvir and metabolites of sofosbuvir in milk.

A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Sofosbuvir and Velpatasvir tablets should not be used during breast-feeding.

Fertility

No human data on the effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets on fertility are available.

Animal studies do not indicate harmful effects of sofosbuvir or velpatasvir on fertility.

If ribavirin is co-administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets, refer to the Prescribing information for ribavirin for detailed recommendations regarding pregnancy, contraception, and breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sofosbuvir and Velpatasvir tablets has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety assessment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets was based on pooled Phase 3 clinical study data from patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection (with or without compensated cirrhosis) including 1,035 patients who received Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks.

The proportion of patients who permanently discontinued treatment due to adverse events was 0.2% and the proportion of patients who experienced any severe adverse events was 3.2% for patients receiving Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks. In clinical studies, headache,

fatigue and nausea were the most common (incidence $\geq 10\%$) treatment emergent adverse events reported in patients treated with 12 weeks of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets. These and other adverse events were reported at a similar frequency in placebo treated patients compared with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets treated patients.

Patients with decompensated cirrhosis

The safety profile of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets has been evaluated in one open-label study in which patients with CPT Class B cirrhosis received Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks (n = 90), Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV for 12 weeks (n = 87) or Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 24 weeks (n = 90). The adverse events observed were consistent with expected clinical sequelae of decompensated liver disease, or the known toxicity profile of ribavirin for patients receiving Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in combination with ribavirin.

Among the 87 patients who were treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV for 12 weeks, decreases in haemoglobin to less than 10 g/dL and 8.5 g/dL during treatment were experienced by 23% and 7% patients, respectively. Ribavirin was discontinued in 15% of patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV for 12 weeks due to adverse events.

Description of selected adverse reactions

Cardiac arrhythmias

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when sofosbuvir used in combination with another direct acting antiviral, is used with concomitant amiodarone and/or other medicinal products that lower heart rate (see sections 4.4 and 4.5).

4.9 Overdose

The highest documented doses of sofosbuvir and velpatasvir were a single dose of 1,200 mg and a single dose of 500 mg, respectively. In these healthy volunteer studies, there were no untoward effects observed at these dose levels, and adverse events were similar in frequency and severity to those reported in the placebo groups. The effects of higher doses/exposures are not known.

No specific antidote is available for overdose with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets consists of general supportive measures including monitoring of vital signs, as well as observation of the clinical status of the patient. Haemodialysis can efficiently remove the predominant circulating metabolite of sofosbuvir, GS-331007, with an extraction ratio of 53%. Haemodialysis is unlikely to result in significant removal of velpatasvir, since velpatasvir is highly bound to plasma protein.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Direct acting antiviral, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Sofosbuvir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is essential for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analogue triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. GS-461203 (the active metabolite of sofosbuvir) is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Velpatasvir is a HCV inhibitor targeting the HCV NS5A protein, which is essential for both RNA replication and the assembly of HCV virions. *In vitro* resistance selection and cross-resistance studies indicate velpatasvir targets NS5A as its mode of action.

Antiviral activity

The 50% effective concentration (EC₅₀) values of sofosbuvir and velpatasvir against full-length or chimeric replicons encoding NS5B and NS5A sequences from the laboratory strains are presented in Table 4. The EC₅₀ values of sofosbuvir and velpatasvir against clinical isolates are presented in Table 5.

Table 4: Activity of sofosbuvir and velpatasvir against full-length or chimeric laboratory replicons

Replicon genotype	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 = Not available

a. Mean value from multiple experiments of same laboratory replicon.

b. Stable chimeric 1b replicons carrying NS5B genes from genotype 2b, 5a or 6a were used for testing.

c. Data from various strains of full length NS5A replicons or chimeric NS5A replicons carrying full-length NS5A genes that contain L31 or M31 polymorphisms.

d. Data from a chimeric NS5A replicon carrying NS5A amino acids 9-184.

Table 5: Activity of sofosbuvir and velpatasvir against transient replicons containing NS5A or NS5B from clinical isolates

Replicon genotype	Replicons containing NS5B from clinical isolates		Replicons containing NS5A from clinical isolates	
	Number of clinical isolates	Median sofosbuvir EC ₅₀ , nM (range)	Number of clinical isolates	Median velpatasvir EC ₅₀ , nM (range)
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 = Not available

The presence of 40% human serum had no effect on the anti-HCV activity of sofosbuvir but reduced the anti-HCV activity of velpatasvir by 13-fold against genotype 1a HCV replicons.

Evaluation of sofosbuvir in combination with velpatasvir showed no antagonistic effect in reducing HCV RNA levels in replicon cells.

Resistance

In cell culture

HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of genotype 1 to 6 conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir and reduced the replication viral capacity by 89% to 99% compared to the corresponding wild-type. In biochemical assays, the ability of the active triphosphate of sofosbuvir (GS-461203) to inhibit recombinant NS5B polymerase from genotypes 1b, 2a, 3a and 4a expressing the S282T substitution was reduced compared to its ability to inhibit wild-type recombinant NS5B polymerase, as indicated by a 8.5- to 24-fold increase in the 50% inhibitory concentration (IC₅₀).

In vitro selection of HCV replicons with reduced susceptibility to velpatasvir was performed in cell culture for multiple genotypes including 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a and 6a. Variants were selected at NS5A resistance associated positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 and 93. The resistance associated variants (RAVs) selected in 2 or more genotypes were F28S, L31I/V and Y93H. Site-directed mutagenesis of known NS5A RAVs showed that substitutions conferring a > 100-fold reduction in velpatasvir susceptibility are M28G, A92K and Y93H/N/R/W in genotype 1a, A92K in genotype 1b, C92T and Y93H/N in genotype 2b, Y93H in genotype 3, and L31V and P32A/L/Q/R in genotype 6. No individual substitutions tested in genotypes 2a, 4a, or 5a conferred a > 100-fold reduction in velpatasvir susceptibility. Combinations of these variants often showed greater reductions in susceptibility to velpatasvir than single RAVs alone.

In clinical studies

Studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis

In a pooled analysis of patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis who received Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks in three Phase 3 studies, 12 patients (2 with genotype 1 and 10 with genotype 3) qualified for resistance analysis due to virologic failure. One additional patient with genotype 3 HCV infection at baseline was reinfected with genotype 1a.

HCV at virologic failure and was excluded from the virological analysis. No patients with genotype 2, 4, 5, or 6 HCV infection experienced virologic failure.

Of the 2 genotype 1 virologic failure patients, one patient had virus with emergent NS5A RAV Y93N and the other patient had virus with emergent NS5A RAVs L31I/V and Y93H at virologic failure. Both patients had virus at baseline harboring NS5A RAVs. No NS5B nucleoside inhibitor (NI) RAVs were observed at failure in the 2 patients.

Of the 10 genotype 3 virologic failure patients, Y93H was observed in all 10 patients at failure (6 had Y93H emerge post-treatment and 4 patients had Y93H at baseline and post-treatment). No NS5B NI RAVs were observed at failure in the 10 patients.

Studies in patients with decompensated cirrhosis

In one Phase 3 study in patients with decompensated cirrhosis who received Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV for 12 weeks, 3 patients (1 with genotype 1 and 2 with genotype 3) qualified for resistance analysis due to virologic failure. No patients with genotype 2 or 4 HCV infection in the Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV 12 weeks group experienced virologic failure.

The 1 virologic failure patient with genotype 1 HCV had no NS5A or NS5B RAVs at failure.

Of the 2 genotype 3 virologic failure patients, one had NS5A RAV Y93H emerge at failure. Another patient had virus with Y93H at baseline and virologic failure and also developed low levels (< 5%) of NS5B NI RAVs N142T and E237G at failure. Pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.

In this study, 2 patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 or 24 weeks without ribavirin had emergent NS5B S282T at low levels (< 5%) along with L159F.

Effect of baseline HCV resistance-associated variants on treatment outcome

Studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis

Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A RAVs and treatment outcome for patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis in three Phase 3 clinical studies (ASTRAL-1, ASTRAL-2 and ASTRAL-3). Of the 1,035 patients treated with sofosbuvir/velpat-asvir in the three Phase 3 clinical studies, 1,023 patients were included in the analysis of NS5A RAVs; 7 patients were excluded as they neither achieved sustained virologic response (SVR12) nor had virologic failure and 5 additional patients were excluded as NS5A gene sequencing failed. In the pooled analysis of the Phase 3 studies, 380/1,023 (37%) patients' virus had baseline NS5A RAVs. Genotype 2, 4, and 6 HCV-infected patients had a higher prevalence of NS5A RAVs (70%, 63% and 52%, respectively) compared to genotype 1 (23%), genotype 3 (16%), and genotype 5 (18%) HCV-infected patients.

Baseline RAVs had no relevant impact on SVR12 rates in patients infected with genotype 1, 2, 4, 5 and 6 HCV, as summarised in Table 6. Genotype 3 infected patients with the NS5A RAV Y93H at baseline had a lower SVR12 rate than patients without Y93H after treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks, as summarised in Table 7. In the ASTRAL-3 study, the Y93H RAV was detected at baseline in 9% of patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets.

Handwritten signature and date: 16/05/2016

Table 6: SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs by HCV genotype (studies ASTRAL-1, ASTRAL-2 and ASTRAL-3)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 12 weeks			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotypes 2, 4, 5 or 6	Total
With any baseline NS5A RAVs	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Without baseline NS5A RAVs	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Table 7: SVR12 in patients with and without baseline Y93H, 1% Cut-off (Resistance Analysis Population Set) ASTRAL 3

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 12 Weeks		
	All Subjects (n=274)	Cirrhotic (n=80)	Non-Cirrhotic (n=197)
Overall	95.3% (263/274)	91.3% (73/80)	97.9% (190/194)
95% CI	92.9% to 98.0%	82.8% to 96.4%	92.8% to 98.6%
SVR with Y93H	84.0% (21/25)	50.0% (2/4)	90.5% (19/21)
95% CI	63.9% to 95.5%	6.8% to 93.2%	69.6% to 98.8%
SVR without Y93H	96.4% (242/249)	93.4% (71/76)	98.8% (171/173)
95% CI	94.3% to 98.9%	85.3% to 97.8%	95.9% to 99.9%

The NS5B NI RAV S282T was not detected in the baseline NS5B sequence of any patient in Phase 3 studies. SVR12 was achieved in all 77 patients who had baseline NS5B NI RAVs including N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, and S282G+V321I.

Studies in patients with decompensated cirrhosis (CPT Class B)

Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A RAVs and treatment outcome for patients with decompensated cirrhosis in one Phase 3 study (ASTRAL-4). Of the 87 patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV, 85 patients were included in the analysis of NS5A RAVs; 2 patients were excluded as they neither achieved SVR12 nor had virologic failure. Among the patients who received treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV for 12 weeks, 29% (25/85) of patients had baseline virus with NS5A RAVs: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13), and 50% (1/2) for patients with genotype 1, 2, 3 and 4 HCV, respectively.

SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs in the Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV 12 week group for this study is shown in Table 8.

Table 8: SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs by HCV genotype (study ASTRAL-4)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV 12 weeks			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotypes 2 or 4	Total
With any baseline NS5A RAVs	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Without baseline NS5A RAVs	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

The single genotype 3 patient who had baseline NS5A RAVs and failed to achieve SVR12 had NS5A substitution Y93H at baseline; pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.

Three patients in the Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV 12 week group had baseline NS5B NI RAVs (N142T and L159F) and all three patients achieved SVR12.

Cross-resistance

In vitro data suggests that the majority of NS5A RAVs that confer resistance to ledipasvir and daclatasvir remained susceptible to velpatasvir. Velpatasvir was fully active against the sofosbuvir resistance-associated substitution S282T in NS5B while all velpatasvir resistance-associated substitutions in NS5A were fully susceptible to sofosbuvir. Both sofosbuvir and velpatasvir were fully active against substitutions associated with resistance to other classes of direct acting antivirals with different mechanisms of actions, such as NS5B non-nucleoside inhibitors and NS3 protease inhibitors. The efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets has not been assessed in patients who have previously failed treatment with other regimens that include an NS5A inhibitor.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets was evaluated in three Phase 3 studies in patients with genotype 1 to 6 HCV infection with or without compensated cirrhosis and one Phase 3 study in patients with genotype 1 to 6 HCV infection with decompensated cirrhosis, as summarised in Table 9.

Table 9: Studies conducted with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection

Study	Population	Study arms (Number of patients treated)
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5 and 6 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 12 weeks (624) Placebo 12 weeks (116)
ASTRAL-2	Genotype 2 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 12 weeks (134) SOF+RBV 12 weeks (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 12 weeks (277) SOF+RBV 24 weeks (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 and 6 TN and TE, with CPT Class B decompensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 12 weeks (90) Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV 12 weeks (87) Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 24 weeks (90)

TN = treatment-naïve patients; TE = treatment-experienced patients (including those who have failed a peginterferon alfa + ribavirin based regimen with or without an HCV protease inhibitor). The ribavirin dose was weight-based (1,000 mg daily administered in two divided doses for patients < 75 kg and 1,200 mg for those ≥ 75 kg) and administered in two divided doses when used in combination with sofosbuvir in the ASTRAL-2 and ASTRAL-3 studies or in combination with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in the ASTRAL-4 study. Ribavirin dose adjustments were performed according to the ribavirin prescribing information. Serum HCV RNA values were measured during the clinical studies using the COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (version 2.0) with a lower limit of quantification (LLOQ) of 15 IU/mL. Sustained virologic response (SVR12), defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the cessation of treatment, was the primary endpoint to determine the HCV cure rate.

Clinical studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis
Genotype 1, 2, 4, 5 and 6 HCV-infected adults – ASTRAL-1 (study 1138)

ASTRAL-1 was a randomised, double-blind, placebo-controlled study that evaluated 12 weeks of treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets compared with 12 weeks of placebo in patients with genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection. Patients with genotype 1, 2, 4 or 6 HCV infection were randomised in a 5:1 ratio to treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks or placebo for 12 weeks. Patients with genotype 5 HCV infection were enrolled to the Sofosbuvir and Velpatasvir tablets group. Randomisation was stratified by HCV genotype (1, 2, 4, 6, and indeterminate) and the presence or absence of cirrhosis.

Demographics and baseline characteristics were balanced between the Sofosbuvir and Velpatasvir tablets and placebo group. Of the 740 treated patients, the median age was 56 years (range: 18 to 82); 60% of the patients were male; 79% were White, 9% were Black; 21% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m²; the proportions of patients with genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection were 53%, 17%, 19%, 5% and 7%, respectively; 69% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 74% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 19% had compensated cirrhosis; and 32% were treatment-experienced.

Table 10 presents the SVR12 for the ASTRAL-1 study by HCV genotypes. No patients in the placebo group achieved SVR12.

Table 10: SVR12 in study ASTRAL-1 by HCV genotype

	Sofosbuvir and velpatasvir tablets 12 weeks (n = 624)							
	Total (all GTs) (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)	Total (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)
Outcome for patients without SVR12								
On-treatment virologic failure	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Other ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotype

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.

b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure

criteria. *Genotype 2 HCV-infected adults – ASTRAL-2 (study 1139)*

ASTRAL-2 was a randomised, open-label study that evaluated 12 weeks of treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets compared with 12 weeks of treatment with SOF+RBV in patients with genotype 2 HCV infection. Patients were randomised in a 1:1 ratio to treatment with Sofosbuvir and Velpat-asvir tablets for 12 weeks or SOF+RBV for 12 weeks. Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis and prior treatment experience (treatment-naïve versus treatment-experienced).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the two treatment groups. Of the 266 treated patients, the median age was 58 years (range: 23 to 81); 59% of the patients were male; 88% were White, 7% were Black; 33% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m²; 62% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 80% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 14% had compensated cirrhosis and 15% were treatment-experienced.

Table 11 presents the SVR12 for the ASTRAL-2 study.

Handwritten signature and date: 11/11/2016

Table 11: SVR12 in study ASTRAL-2 (HCV genotype 2)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 12 weeks (n = 134)	SOF+RBV 12 weeks (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Outcome for patients without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/134	0/132
Relapse ^a	0/133	5% (6/132)
Other ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treat-ment assessment.

b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria. Treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks demonstrated the statistical superiority ($p = 0.018$) over treatment with SOF+RBV for 12 weeks (treatment difference +5.2%; 95% confidence interval: +0.2% to +10.3%).

Genotype 3 HCV-infected adults – ASTRAL-3 (study 1140)

ASTRAL-3 was a randomised, open-label study that evaluated 12 weeks of treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets compared with 24 weeks of treatment with SOF+RBV in patients with genotype 3 HCV infection. Patients were randomised in a 1:1 ratio to treatment with Sofosbuvir and Velpat-asvir tablets for 12 weeks or SOF+RBV for 24 weeks. Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis and prior treatment experience (treatment-naïve *versus* treatment-experienced).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the two treatment groups. Of the 552 treated patients, the median age was 52 years (range: 19 to 76); 62% of the patients were male; 89% were White, 9% were Asian; 1% were Black; 20% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m²; 61% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 70% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL, 30% had compensated cirrhosis and 26% were treatment-experienced.

Table 12 presents the SVR12 for the ASTRAL-3 study.

Table 12: SVR12 in study ASTRAL-3 (HCV genotype 3)

	Sofosbuvir and velpatasvir tablets 12 weeks (n = 277)	SOF+RBV 24 weeks (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Outcome for patients without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/277	< 1% (1/275)
Relapse ^a	4 % (11/276)	14% (38/272)
Other ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treat-ment assessment.

b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks demonstrated the statistical superiority ($p < 0.001$) compared to treatment with SOF+RBV for 24 weeks (treatment difference +14.8%; 95% confidence interval: +9.6% to +20.0%).

SVR12 for selected subgroups are presented in Table 13.

Table 13: SVR12 for selected subgroups in study ASTRAL-3 (HCV genotype 3)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablets 12 weeks		SOF+RBV 24 weeks	
SVR12	Treatment-naïve (n = 206)	Treatment-experienced (n = 71)	Treatment-naïve (n = 201)	Treatment-experienced (n = 69)
Without cirrhosis	98% (160/163)	91% (31/34)	(141/156)	71% (22/31)
With cirrhosis	93% (40/43)	89% (33/37)	(33/45)	58% (22/38)

a. Five patients with missing cirrhosis status in the SOF+RBV 24 week group were excluded from this subgroup analysis.

Clinical studies in patients with decompensated cirrhosis– ASTRAL-4 (study 1137)

ASTRAL-4 was a randomised, open-label study in patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection and CPT Class B cirrhosis. Patients were randomised in a 1:1:1 ratio to treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 12 weeks, Sofosbuvir and Velpatasvir tablets + RBV for 12 weeks or Sofosbuvir and Velpatasvir tablets for 24 weeks. Randomisation was stratified by HCV genotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 and indeterminate).

Demographics and baseline characteristics were balanced across the treatment groups. Of the 267 treated patients, the median age was 59 years (range: 40 to 73); 70% of the patients were male; 90% were White, 6% were Black; 42% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m². The proportions of patients with genotype 1, 2, 3, 4 or 6 HCV were 78%, 4%, 15%, 3%, and < 1% (1 patient), respectively. No patients with genotype 5 HCV infection were enrolled. 76% of the patients had non-IL28B alleles (CT or TT); 56% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL, 55% were treatment-experienced; 90% and 95% of patients had CPT Class B cirrhosis and Model for End Stage Liver Disease (MELD) score ≤ 15 at baseline, respectively.

Handwritten signature/initials

Table 14 presents the SVR12 for the ASTRAL-4 study by HCV genotype.

Table 14: SVR12 in study ASTRAL-4 by HCV genotype

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

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

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

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

Table 15 presents the virologic outcome for patients with genotype 1 or 3 HCV infection in the ASTRAL-4 study.

No patients with genotype 2, 4 or 6 HCV infection experienced virologic failure.

Table 15: Virologic outcome for patients with genotype 1 and 3 HCV infection in study ASTRAL-4

	Sofosbuvir and velpatasvir tablets 12 weeks	Sofosbuvir and velpatasvir tablets + RBV 12 weeks	Sofosbuvir and velpatasvir tablets 24 weeks
Virologic failure (relapse and on-treatment failure)			
Genotype 1 ^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotype 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotype 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotype 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Other ^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. No patients with genotype 1 HCV had on-treatment virologic failure.

b. One patient had on-treatment virologic failure; pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.

c. One patient had on-treatment virologic failure.

d. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Changes in the parameters found in the CPT score system in patients achieving SVR12 in ASTRAL-4 (all 3 regimens) are shown in Table 16.

Table 16: Changes in CPT score parameters from baseline to week 12 and 24 post-treatment in patients achieving SVR12, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encephalopathy
Post-treatment Week 12 (N=236), % (n/N)					
Decreased score (Improvement)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
No change	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
Increased score (Worsening)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
No assessment	7	7	7	7	7
Post-treatment Week 24 (N=236), % (n/N)					
Decreased score (Improvement)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
No change	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
Increased score (Worsening)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)
No assessment	23	23	23	23	23

Note: Baseline frequency of ascites was: 20% none, 77% mild/moderate, 3% severe

Baseline frequency of encephalopathy was: 38% none, 62 % grade 1-2.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Sofosbuvir and Velpatasvir tablets in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

Elderly

Clinical studies of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets included 156 patients aged 65 and over (12% of total number of patients in the Phase 3 clinical studies). The response rates observed for patients ≥ 65 years of age were similar to that of patients < 65 years of age, across treatment groups.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The pharmacokinetic properties of sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir have been evaluated in healthy adult subjects and in patients with chronic hepatitis C. Following oral administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets, sofosbuvir was absorbed quickly and the peak median plasma concentration was observed 1 hour post-dose. Median peak plasma concentration of GS-331007 was observed 3 hours post-dose. Velpatasvir median peak concentrations were observed at 3 hours post-dose.

Based on the population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients, mean steady-state AUC₀₋₂₄ for sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1,428) and velpatasvir (n = 1,425) were 1,260, 13,970 and 2,970 ng•h/mL, respectively. Steady-state C_{max} for sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir were 566, 868 and 259 ng/mL, respectively. Sofosbuvir and GS-331007 AUC₀₋₂₄ and C_{max} were similar in healthy adult subjects and patients with HCV infection. Relative to healthy subjects (n = 331), velpatasvir AUC₀₋₂₄ and C_{max} were 37% lower and 41% lower, respectively in HCV-infected patients.

Effects of food

Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with a moderate fat (~600 kcal, 30% fat) or high fat (~800 kcal, 50% fat) meal resulted in a 34% and 21% increase in velpatasvir AUC_{0-inf}, respectively, and a 31% and 5% increase in velpatasvir C_{max}, respectively. The moderate or high fat meal increased sofosbuvir AUC_{0-inf} by 60% and 78%, respectively, but did not substantially affect the sofosbuvir C_{max}. The moderate or high fat meal did not alter GS-331007 AUC_{0-inf}, but resulted in a 25% and 37% decrease in its C_{max}, respectively. The response rates in Phase 3 studies were similar in HCV-infected patients.

who received Sofosbuvir and Velpatasvir tablets with food or without food. Sofosbuvir and Velpatasvir tablets can be administered without regard to food.

Distribution

Sofosbuvir is approximately 61-65% bound to human plasma proteins and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 µg/mL to 20 µg/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of [14C]-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of [14C]-radioactivity was approximately 0.7.

Velpatasvir is > 99.5% bound to human plasma proteins and binding is independent of drug concentration over the range of 0.09 µg/mL to 1.8 µg/mL. After a single 100 mg dose of [14C]-velpatasvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of [14C]-radioactivity ranged between 0.52 and 0.67.

Biotransformation

Sofosbuvir is extensively metabolised in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analog triphosphate GS-461203. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalysed by human cathepsin A (CatA) or carboxylesterase 1 (CES1) and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity *in vitro*. Sofosbuvir and GS-331007 are not substrates or inhibitors of UGT1A1 or CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 enzymes. After a single 400 mg oral dose of [14C]-sofosbuvir, GS-331007 accounted for approximately > 90% of total systemic exposure.

Velpatasvir is a substrate of CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 with slow turnover. Following a single dose of 100 mg [14C]-velpatasvir, the majority (> 98%) of radioactivity in plasma was parent drug. The monohydroxylated and desmethylated velpatasvir were the metabolites identified in human plasma. Unchanged velpatasvir is the major species present in faeces.

Elimination

Following a single 400 mg oral dose of [14C]-sofosbuvir, mean total recovery of the [14C]-radioactivity was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, faeces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. These data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 following administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets were 0.5 and 25 hours, respectively.

Following a single 100 mg oral dose of [14C]-velpatasvir, mean total recovery of the [14C]-radioactivity was 95%, consisting of approximately 94% and 0.4% recovered from the faeces and urine, respectively. Unchanged velpatasvir was the major species in faeces accounting for a mean of 77% of the administered dose, followed by monohydroxylated velpatasvir (5.9%) and desmethylated velpatasvir (3.0%). These data indicate that biliary excretion of parent drug was a major route of elimination for velpatasvir. The median terminal half-life of velpatasvir following administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablets was approximately 15 hours.

Linearity/non-linearity

Velpatasvir AUC increases in a nearly dose proportional manner over the dose range of 25 mg to 150 mg. Sofosbuvir and GS-331007 AUCs are near dose-proportional over the dose range of 200 mg to 1,200 mg.

In vitro potential for sofosbuvir/velpatasvir drug-drug interactions

Handwritten signature/initials.

60

Sofosbuvir and velpatasvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP while GS-331007 is not. Velpatasvir is also a substrate of OATP1B. *In vitro*, slow metabolic turnover of velpatasvir by CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 was observed.

Velpatasvir is an inhibitor of drug transporter P-gp, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 and its involvement in drug interactions with these transporters is primarily limited to the process of absorption. At clinically relevant plasma concentration, velpatasvir is not an inhibitor of hepatic transporters bile salt export pump (BSEP), sodium taurocholate cotransporter protein (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 or organic cat-ion transporter (OCT) 1, renal transporters OCT2, OAT1, OAT3, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) or multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1, or CYP or uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 enzymes.

Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of drug transporters P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1. GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OCT2, and MATE1.

Pharmacokinetics in special populations

Race and gender

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to race or gender have been identified for sofosbuvir, GS-331007 or velpatasvir.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients showed that within the age range (18 to 82 years) analysed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir, GS-331007, or velpatasvir.

Renal impairment

The pharmacokinetics of sofosbuvir was studied in HCV negative patients with mild ($\text{eGFR} \geq 50$ and

$< 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), moderate ($\text{eGFR} \geq 30$ and $< 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) and patients with ESRD requiring haemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to patients with normal renal function ($\text{eGFR} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), the sofosbuvir $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 61%, 107% and 171% higher in mild, moderate and severe renal impairment, while the GS-331007 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 55%, 88% and 451% higher, respectively. In patients with ESRD, sofosbuvir $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ was 28% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before haemodialysis compared with 60% higher when dosed 1 hour after haemodialysis, respectively. The $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ of GS-331007 in patients with ESRD administered with sofosbuvir 1 hour before or 1 hour after haemodialysis was at least 10-fold and 20-fold higher, respectively. GS-331007 is efficiently removed by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 53%. Following a single 400 mg dose of sofosbuvir, a 4 hour haemodialysis removed 18% of administered dose (see section 4.2).

The pharmacokinetics of velpatasvir was studied with a single dose of 100 mg velpatasvir in HCV negative patients with severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$ by Cockcroft-Gault). Relative to subjects with normal renal function, velpatasvir AUC_{inf} was 50% higher in subjects with severe renal impairment (see section 4.2).

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of sofosbuvir was studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV-infected patients with moderate and severe hepatic impairment (CPT Class B and C). Relative to patients with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC_{0-24} was 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC_{0-24} was 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis (including decompensated cirrhosis) had no clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007.

D-4

The pharmacokinetics of velpatasvir was studied with a single dose of 100 mg velpatasvir in HCV negative patients with moderate and severe hepatic impairment (CPT Class B and C). Compared to subjects with normal hepatic function velpatasvir total plasma exposure (AUC_{inf}) was similar in patients with moderate or severe hepatic impairment. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis (including decompensated cirrhosis) had no clinically relevant effect on the exposure to velpatasvir (see section 4.2).

Body weight

Body weight did not have a clinically significant effect on sofosbuvir or velpatasvir exposure according to a population pharmacokinetic analysis.

Paediatric population

The pharmacokinetics of sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir in paediatric patients have not been established (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Sofosbuvir

Exposure to sofosbuvir in rodent studies could not be detected likely due to high esterase activity and exposure to the major metabolite GS-331007 was instead used to estimate exposure margins.

Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays. No teratogenic effects were observed in the rat and rabbit developmental toxicity studies with sofosbuvir. Sofosbuvir had no adverse effects on behaviour, reproduction, or development of the offspring in the rat pre- and post-natal development study.

Sofosbuvir was not a carcinogen in the 2-year mouse and rat carcinogenicity studies at GS-331007 exposures up to 15 and 9 times, respectively, higher than human exposure.

Velpatasvir

Velpatasvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rat micronucleus assays.

Carcinogenicity studies with velpatasvir are ongoing.

Velpatasvir had no adverse effects on mating and fertility. No teratogenic effects were observed in the mouse and rat developmental toxicity studies with velpatasvir at AUC exposures approximately 31- and 6-fold higher, respectively, than the human exposure at the recommended clinical dose. However, a possible teratogenic effect was indicated in rabbits where an increase in total visceral malformations was seen in exposed animals at AUC exposures up to 0.7 fold the human exposure at recommended clinical dose. The human relevance of this finding is not known. Velpatasvir had no adverse effects on behaviour, reproduction, or development of the offspring in the rat pre- and post-natal development study at AUC exposures approximately 5-fold higher than the human exposure at the recommended clinical dose.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet core

Copovidone

Dehydrated alcohol

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Film-coating

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide
Polyethylene glycol
Talc
FD&C Blue#1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

24 Months.

6.4 Special precautions for storage

Store at temperatures not exceeding 30°C.

6.5 Nature and contents of container

Sofosbuvir and Velpatasvir tablets are supplied in high density polyethylene (HDPE) bottle with a child-resistant closure containing 28 film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Manufactured by
Manufactured by:
Natco Pharma Limited
Kothur Village,
Ranga Reddy District,
Telangana, 509 228, India

Manufactured for:
Natco Pharma Asia Ltd.
Singapore 179098

Imported by:
Integrated Market Services
(Philippines) Inc.
8/F, One Corporate Center,
J. Vargas Avenue corner,
Meralco Avenue,
Ortigas Center, Pasig

Under license from Gilead Sciences Ireland UC.

8. Date of revision of the text

Oct/2019

9. DR-XY46590

10. Date of First Authorization: May 2019

11. CAUTION: Foods, Drugs, Devices and Cosmetics Act prohibits dispensing without prescription

12. ADR Statement: For suspected adverse drug reaction, report to the FDA: www.fda.gov.ph