

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epclusa 400 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiiri ja 100 mg velpatasviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosa rombikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 20 mm x 10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „7916”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Epclusa on näidustatud kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooni raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Epclusa-ravi peab alustama ja jälgima HCV patsientide ravikogemusega arst.

#### Annustamine

Epclusa soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas suu kaudu koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

**Tabel 1. Soovitatav ravi ja kestus kõigi HCV genotüüpide kaupa**

Patsientide populatsioon <sup>a</sup>	Ravi ja kestus
Maksatsirroosita patsiendid ja kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	Epclusa 12 nädalat 3. genotüübiga nakatunud kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel võib kaaluda ribaviriini lisamist (vt lõik 5.1).
Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	Epclusa + ribaviriin 12 nädalat

a. Hõlmab kaasneva inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooniga patsiente ja ägenemistega kulgeva HCV infektsiooniga maksasiirdamisjärgseid patsiente (vt lõik 4.4).

Kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga vt ka ribaviriini sisaldava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kui ribaviriini manustatakse kaheks annuseks jagatuna koos toiduga, on soovitatav alljärgnev annustamine:

**Tabel 2. Ribaviriini annustamise juhised manustamisel koos Epclusa'ga dekompanseeritud maksatsirroosiga patsientidele**

Patsient	Ribaviriini annus
Childi-Pugh'-Turcotte'i (CPT) klass B maksatsirroosiga, enne siirdamist	1000 mg ööpäevas patsientidel, kelle kehakaal on < 75 kg ja 1200 mg patsientidel, kelle kehakaal on ≥ 75 kg
CPT klass C maksatsirroosiga, enne siirdamist	Algannus on 600 mg, mida võib hea taluvuse korral tiitrida maksimaalselt kuni 1000/1200 mg (1000 mg patsientidel, kelle kehakaal on < 75 kg ja 1200 mg patsientidel, kelle kehakaal on ≥ 75 kg). Kui patsient ei talu algannust hästi, tuleb annust vähendada hemoglobiinisalduse alusel vastavalt kliinilisele näidustusele.
CPT klass B või C, pärast siirdamist	

Kui ribaviriini kasutatakse 3. genotüübiga nakatunud kompanseeritud maksatsirroosiga patsientidel (siirdamiseelselt või -järgselt), on ribaviriini soovitatav annus 1000/1200 mg (1000 mg patsientidel, kelle kehakaal on < 75 kg ja 1200 mg patsientidel, kelle kehakaal on ≥ 75 kg).

Ribaviriini annuste arvutamise kohta lugege ribaviriini sisaldava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Patsientidele tuleb selgitada, et kui tableti võtmisest on möödunud kuni 3 tundi ja patsient on selle aja jooksul oksendanud, peab ta võtma veel ühe Epclusa tableti. Kui patsient oksendab rohkem kui 3 tundi pärast annustamist, ei ole Epclusa lisaannuse võtmine vajalik (vt lõik 5.1).

Kui Epclusa annus jääb vahele ja tavalisest võtmise ajast on möödunud kuni 18 tundi, tuleb patsiente juhendada, et tablett tuleb võtta esimesel võimalusel ning seejärel võtta järgmine annus tavalisel ajal. Kui möödunud on rohkem kui 18 tundi, tuleb patsiente juhendada, et tablett tuleb vahele jätta ning võtta järgmine Epclusa annus tavalisel ajal. Patsiente tuleb juhendada, et kahekordset Epclusa annust ei tohi võtta.

*Patsientidel, kes pole varasemale ravile NS5A inhibiitorit sisaldava raviskeemiga allunud, võib kaaluda 24-nädalast ravi Epclusa + ribaviriiniga (vt lõik 4.4).*

#### *Eakad*

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis Epclusa annust muuta. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või hemodialüüsi vajavatel lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) ei ole Epclusa ohutust ja efektiivsust hinnatud (vt lõik 5.2).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klass A, B või C) patsientide jaoks ei ole tarvis Epclusa annust muuta (vt lõik 5.2). Epclusa ohutust ja efektiivsust on hinnatud CPT klass B maksatsirroosiga patsientidel, kuid mitte CPT klass C maksatsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Lapsed*

Epclusa ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Patsiente peab juhendama, et tablett tuleb tervelt alla neelata koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Kibeda maitse tõttu ei ole soovitatav õhukese polümeerikattega tablette närida ega purustada.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

#### Kasutamine tugevatoimeliste P-glükoproteiini (P-gp) indutseerijatega ja tugevatoimeliste CYP indutseerijatega

Ravimid, mis omavad tugevat P-gp või tsütokroom P450 (CYP) indutseerivat toimet (nt rifampitsiin, rifabutiin, naistepuna [*Hypericum perforatum*], karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin). Koosmanustamine vähendab märkimisväärselt sofosbuviiri või velpatasviiri plasmakontsentratsiooni, mille tagajärg võib olla Epclusa efektiivsuse vähenemine (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Epclusa't ei tohi manustada samaaegselt teiste sofosbuviiri sisaldavate ravimitega.

#### Raske bradükardia ja südameblokaad

Sofosbuviiri kasutamisel kombinatsioonis teiste otsese toimega viirusvastaste ainetega (*direct acting antiviral*, DAA) on esinenud raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid, kui samaaegselt on kasutatud amiodarooni kombinatsioonis teiste südame löögisagedust vähendavate ravimitega või monoravina. Mehhanism ei ole veel selge.

Sofosbuviiri ja DAA-de kombinatsioonravi kliinilisel arendamisel oli amiodarooni samaaegne kasutamine piiratud. Juhtumid võivad olla eluohtlikud ja seetõttu tohivad amiodarooni kasutada ainult need Epclusa't kasutavad patsiendid, kes ei talu teisi alternatiivseid antiarütmikume või kellele need on vastunäidustatud.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida ravi alustamisel Epclusa'ga. Patsiente, kellel on kõrge bradüarütmia risk, tuleb jälgida sobivates kliinilistes tingimustes pidevalt 48 tundi.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb nõuetekohaselt jälgida patsiente, kes on katkestanud amiodaroonravi viimase paari kuu jooksul ja alustavad Epclusa-ravi.

Kõiki patsiente, kes kasutavad Epclusa't kombinatsioonis amiodarooniga ja koos teiste südame löögisagedust vähendavate ravimitega või ilma nendeta, tuleb hoiatada ka bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

#### Patsiendid, kelle varasem ravi NS5A inhibiitorit sisaldava raviskeemiga on ebaõnnestunud

Ei ole kliinilisi andmeid, mis toetaksid väidet, et sofosbuviir/velpatasviir on efektiivne selliste patsientide raviks, kelle varasem ravi mõnda teist NS5A inhibiitorit sisaldava raviskeemiga on ebaõnnestunud. Siiski võib lähtuvalt asjaolust, et patsientidel, kelle puhul on ravi teisi NS5A inhibiitoreid hõlmavate raviskeemidega ebaõnnestunud, täheldatakse tüüpiliselt NS5A-resistentsusega seotud variante (*resistance associated variants*, RAV), lähtuvalt velpatasviiri *in vitro* farmakoloogilistest omadustest ja lähtuvalt ASTRAL-uuringutesse kaasatud ravieelsete NS5A RAV-idega varem NS5A inhibiitoritega ravi mittesaanud patsientide sofosbuviir-/velpatasviirravi tulemustest, kaaluda 24-nädalast ravi Epclusa + RBV-ga selliste patsientide raviks, kelle varasem ravi mõnda teist NS5A inhibiitorit sisaldava raviskeemiga on küll ebaõnnestunud, aga kelle haiguse kliinilise progresseerumise oht on suur ja kelle raviks ei ole alternatiive.

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis Epclusa annust muuta. Raske neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või hemodialüüsi vajavatel ESRD patsientidel ei ole Epclusa ohutust hinnatud. Epclusa kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest teavet patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min (vt lõik 5.2).

### Kasutamine mõõduka tugevusega P-glükoproteiini (P-gp) indutseerijatega või mõõduka tugevusega CYP indutseerijatega

Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp või mõõdukat CYP indutseerivat toimet (nt okskarbasepiin, modafiniil ja efaviirens), võivad sofosbuviiri või velpatasviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib Epclusa ravitoime vähenemiseni. Epclusa koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### Kasutamine koos mõnede HIV retroviirusvastaste raviskeemidega

On ilmnunud, et Epclusa tõstab tenofoviiri ekspositsiooni, eriti kasutamisel koos tenofoviirdisoproksiilfumaraati ja farmakokineetilise toime tugevdajat (ritonaviiri või kobitsistaati) sisaldava HIV raviskeemiga. Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutust kasutamisel koos Epclusa ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole tõestatud. Epclusa manustamisel koos fikseeritud annustes elvitegraviiri/kobitsistaati/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava kombineeritud tabletiga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, mida antakse koos võimendatud HIV proteaasi inhibiitoriga (nt atasanaviiri või darunaviiriga), tuleb arvestada võimalikku ohu ja kasu suhet, eriti kõrgeenenud neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad Epclusa't samaaegselt elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja võimendatud HIV proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviiriga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerufunktsiooni jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraadi, emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

### Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast C-hepatiidi viiruse ravi alustamist otsese toimega viirusvastase ravimiga võib diabeediga patsientidel paraneda vere glükoosisisalduse reguleerimine, mis võib põhjustada sümptomaatilist hüpoglükeemiat. Otsese toimega viirusvastase ravimiga ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul, ning vajaduse korral muuta diabeediravi. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest otsese toimega viirusvastase ravimiga.

### Samaaegne HCV/HBV (B-hepatiidi viiruse) infektsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ainetega on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest; mõned neist lõppesid surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teostada HBV sõeluuring. HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk. Seetõttu tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

### CPT klass C maksatsirroos

CPT klass C maksatsirroosiga patsientidel ei ole Epclusa ohutust ja efektiivsust hinnatud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

### Patsiendid, kellele on maks siirdatud

Epclusa ohutust ja efektiivsust maksasiirdamise järgsete patsientide HCV infektsiooni raviks ei ole hinnatud. Lisaks annustamissoovitustele (vt lõik 4.2) tuleb ravis Epclusa'ga lähtuda konkreetse patsiendi võimaliku kasu ja riskide hindamisest.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna Epclusa sisaldab velpatasviiri ja sofosbuviiri, võivad kõik nimetatud toimeainete puhul täheldatud koostoimed esineda ka Epclusa kasutamisel.

### Epclusa võime mõjutada teiste ravimite toimet

Velpatasviir on ravimi transporteri P-gp, rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP), orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1 ja OATP1B3 inhibiitor. Epclusa koosmanustamine nende transporterite substraatideks olevate ravimitega võib suurendada nende ravimite ekspositsiooni. Tabelist 3 leiate näited koostoimetest P-gp (digoksiini), BCRP (rosuvastatiini) ja OATP (pravastatiini) tundlike substraatidega.

### Teiste ravimite võime mõjutada Epclusa toimet

Sofosbuviiir ja velpatasviir on ravimi transporterite P-gp ja BCRP substraadid. Ühtlasi on velpatasviir ravimi transporteri OATP1B substraat. *In vitro* täheldati velpatasviiri aeglast metaboolset muundamist CYP2B6, CYP2C8 ja CYP3A4 poolt. Tugevat P-gp indutseerivat toimet või tugevat CYP2B6, CYP2C8 või CYP3A4 indutseerivat toimet omavad ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, naistepuna, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) võivad sofosbuviiiri või velpatasviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib sofosbuviiiri/velpatasviiri ravitoime vähenemiseni. Selliste ravimite kasutamine koos Epclusa'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp indutseerivat või mõõdukat CYP indutseerivat toimet (nt okskarbasepiin, modafiniil ja efaviirens), võivad sofosbuviiiri või velpatasviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib Epclusa ravitoime vähenemiseni. Epclusa koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Koosmanustamine P-gp inhibeerivate või BCRP inhibeerivate ravimitega võib sofosbuviiiri või velpatasviiri plasmakontsentratsiooni suurendada. OATP, CYP2B6, CYP2C8 või CYP3A4 inhibeerivad ravimid võivad velpatasviiri plasmakontsentratsiooni suurendada. P-gp, BCRP, OATP või CYP450 inhibiitorite poolt vahendatavaid kliiniliselt olulisi koostoimeid Epclusa'ga ei oodata; Epclusa koosmanustamine P-gp, BCRP, OATP ja CYP inhibiitoritega on lubatav.

### K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

kuna ravi ajal Epclusa'ga võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav tähelepanelikult jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust.

### Epclusa ja teiste ravimite koostoimed

Tabelis 3 on toodud teadaolevate või potentsiaalselt kliiniliselt oluliste koostoimete loend (kus vähimruutude geomeetriliste keskmiste [GLSM] 90% usaldusvahemik [CI] oli kas üle „↑” või alla „↓” etteantud koostoime piiride või nende raames „↔”). Kirjeldatud ravimite koostoimed tuginevad kas sofosbuviiiri/velpatasviiri või velpatasviiri ja sofosbuviiiri kui eraldiseisvate ravimitega teostatud uuringutele või on eeldatavad ravimi koostoimed, mis võivad sofosbuviiiri/velpatasviiri kasutamisel tekkida. Tabel ei ole kõikehõlmav.

**Tabel 3. Epclusa ja teiste ravimite koostoimed**

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) <sup>a,b</sup>				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>MAO HAPPELISUST VÄHENDAVALD RAVIMID</b>					
					Velpatasviiri lahustuvus langeb pH tõustes. Mao pH-d tõstvad ravimid vähendavad eeldatavalt velpatasviiri kontsentratsiooni.
<i>Antatsiidid</i>					
Nt alumiinium- või magneesiumhüdroksiid; kaltsiumkarbonaat  (Mao pH tõus)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav.</i> ↔ Sofosbuviiir ↓ Velpatasviir				Epclusa't ja antatsiide on soovitatav manustada 4-tunnise vahega.

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) <sup>a,b</sup>				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid</i>					
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus) <sup>c</sup>  Famotidiin manustatud samaaegselt koos Epclusa <sup>g</sup> d  Tsimetidiin <sup>e</sup> Nisatidiin <sup>e</sup> Ranitidiin <sup>e</sup>  (Mao pH tõus)	Sofosbuviiir	↔	↔		H <sub>2</sub> -retseptori antagonistide võib manustada üheaegselt koos Epclusa <sup>g</sup> või erinevatel aegadel annustena, mis ei ületa annuseid, mis on võrreldavad 40 mg famotidiiniga kaks korda ööpäevas.
	Velpatasviir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus) <sup>c</sup>  Famotidiin manustatud 12 tundi enne Epclusa <sup>g</sup> t <sup>d</sup>  (Mao pH tõus)	Sofosbuviiir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasviir	↔	↔		
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>					
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus tühja kõhuga) <sup>c</sup>  Omeprasool manustatud samaaegselt koos Epclusa <sup>g</sup> d  Lansoprasool <sup>e</sup> Rabeprasool <sup>e</sup> Pantoprasool <sup>e</sup> Esomeprasool <sup>e</sup>  (Mao pH tõus)	Sofosbuviiir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav. Juhul kui nende samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, manustatakse Epclusa <sup>g</sup> t koos toiduga 4 tundi enne prootonpumba inhibiitoreid, mille maksimaalne annus on võrreldav 20 mg omeprasooliga.
	Velpatasviir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprasool (20 mg kord ööpäevas)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus täis kõhuga) <sup>c</sup>  Omeprasool manustatud 4 tundi pärast Epclusa <sup>g</sup> t <sup>d</sup>  (Mao pH tõus)	Sofosbuviiir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasviir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
<b>ANTIARÜTMIKUMID</b>					
Amiodaroon	Koostoimeid ei ole uuritud. Mõju amiodarooni, velpatasviiri ja sofosbuviiiri kontsentratsioonidele ei ole teada.				Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Epclusa <sup>g</sup> ga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) <sup>a,b</sup>				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Digoksiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir				Epclusa manustamine koos digoksiiniga võib tõsta digoksiini kontsentratsiooni.
Digoksiin (0,25 mg ühekordne annus) <sup>f</sup> /velpatasviir (100 mg ühekordne annus)  (P-gp inhibeerimine)	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir  <i>Täheldatud:</i> Digoksiin				Koosmanustamisel Epclusa'ga tuleb olla ettevaatlik ning jälgida digoksiini terapeutilist kontsentratsiooni.
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
<b>ANTIKOAGULANDID</b>					
Dabigatraaneteksilaat  (P-gp inhibeerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Dabigatraan ↔ Sofosbuviir ↔ Velpatasviir				Epclusa koosmanustamisel dabigatraaneteksilaadiga on soovitav kliiniline jälgimine, otsides veritsus- ja aneemianähte. Koagulatsioonitest aitab tuvastada patsiente, kellel on dabigatraani suurema ekspositsiooni tõttu suurenenud veritsemisoht.
K-vitamiini antagonistid	Koostoimet ei ole uuritud.				Kõigi K-vitamiini antagonistide kasutamisel on soovitatav INRi hoolikas jälgimine. Selle põhjuseks on maksafunktsiooni muutus ravi ajal Epclusa'ga.
<b>ANTIKNVULSANDID</b>					
Karbamasepiin Fenütoin Fenobarbitaal  (P-gp ja CYP indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir				Epclusa on vastunäidustatud karbamasepiini, fenobarbitaali ja fenütoiniga, tugevate P-gp ja CYP indutseerijatega (vt lõik 4.3).
Okskarbasepiin  (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir				Epclusa koosmanustamine okskarbasepiiniga vähendab eeldatavalt sofosbuviiri ja velpatasviiri kontsentratsiooni, tingides seega Epclusa ravitoime nõrgenemist. Koosmanustamine ei ole soovitav (vt lõik 4.4).



Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) <sup>a,b</sup>				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIFUNGAALSED RAVIMID</b>					
Ketokonasool	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir				Epclusa ega ketokonasooli annuseid ei ole vaja kohandada.
Ketokonasool (200 mg kaks korda ööpäevas)/velpatasviir (100 mg ühekordne annus) <sup>d</sup>	Mõju ketokonasooli ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ketokonasool				
(P-gp ja CYP-ide inhibeerimine)  Itrakonasool <sup>e</sup> Vorikonasool <sup>e</sup> Posakonasool <sup>e</sup> Isavukonasool <sup>e</sup>	<i>Täheldatud:</i> Velpatasviir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
<b>ANTIMÜKOBAKTERIAALSED RAVIMID</b>					
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) <sup>d</sup>	Mõju rifampitsiini ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Rifampitsiin				Epclusa on vastunäidustatud rifampitsiiniga, mis on tugev P-gp ja CYP indutseerija (vt lõik 4.3).
(P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	<i>Täheldatud:</i> Sofosbuviir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas)/velpatasviir (100 mg ühekordne annus)	Mõju rifampitsiini ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Rifampitsiin				
(P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	<i>Täheldatud:</i> Velpatasviir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutiin Rifapentiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir				Epclusa on vastunäidustatud rifabutiiniga, mis on tugev P-gp ja CYP indutseerija (vt lõik 4.3).  Epclusa koosmanustamine rifapentiiniga vähendab eeldatavalt sofosbuviiri ja velpatasviiri kontsentratsiooni, tingides seega Epclusa ravitoime nõrgenemist. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
(P-gp ja CYP-ide indutseerimine)					

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) <sup>a,b</sup>				Soovitus Eplusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: PÖÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID</b>					
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat	On ilmnenud, et Eplusa tõstab tenofoviiri ekspositsiooni (P-gp inhibitsioon). Eplusa kasutamisel koos erinevate tenofoviirdisoproksiilfumaraati/emtritsitabiini sisaldavate HIV raviskeemidega oli tenofoviiri ekspositsiooni (AUC ja C <sub>max</sub> ) tõus ligikaudu 40-80%.				
	Patsiente, kes saavad Eplusa't samaaegselt tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerufunktsiooni jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.4).				
Efaviirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (600/200/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Efaviirens	↔	↔	↔	Eplusa koosmanustamine efaviirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga vähendab eeldatavalt velpatasviiri kontsentratsiooni. Eplusa koosmanustamine efaviirensit hõlmavate raviskeemidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
	Sofosbuviiir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasviir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtritsitabiin/ <b>rilpiviriin</b> / tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/25/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Rilpiviriin	↔	↔	↔	Eplusa ega emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviiir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	
<b>VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: HIV PROTEAASI INHIBIITORID</b>					
Ritonaviiri abil võimendatud <b>atasanaviir</b> (300/100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviiir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Atasanaviir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Eplusa, (ritonaviiri abil võimendatud) atasanaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuviiir	↔	↔		
	Velpatasviir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Ritonaviiri abil võimendatud <b>darunaviir</b> (800 mg/100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviiir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Darunaviir	↔	↔	↔	Eplusa, (ritonaviiri abil võimendatud) darunaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↔	↔	↔	
	Sofosbuviiir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasviir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) <sup>a,b</sup>				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta	
	Toimeaine	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		
Ritonaviiri abil võimendatud <b>lopinaviir</b> (4 × 200 mg/50 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Lopinaviir	↔	↔	↔	Epclusa, (ritonaviiri abil võimendatud) lopinaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.	
	Ritonaviir	↔	↔	↔		
	Sofosbuviiir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)			
	Velpatasviir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)		
<b>VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: INTEGRAASI INHIBIITORID</b>						
<b>Raltegraviir</b> (400 mg kaks korda ööpäevas) <sup>g</sup> + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviiir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Raltegraviir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Epclusa, raltegraviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.	
	Sofosbuviiir	↔	↔			
	Velpatasviir	↔	↔	↔		
<b>Elvitegraviir</b> /kobitsistaat/emtritsitabiin/ tenofoviir- alafenamiidfumaraat (150/150/200 mg/10 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Elvitegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega elvitegraviiri/kobitsistaadi/ emtritsitabiini/tenofoviir- alafenamiidfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.	
	Kobitsistaat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)		
	Tenofoviir- alafenamiid	↔	↔			
	Sofosbuviiir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)			
	Velpatasviir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)		
<b>Elvitegraviir</b> /kobitsistaat/ emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (150/150/200 mg/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Elvitegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega elvitegraviiri/kobitsistaadi/ emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.	
	Kobitsistaat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)		
	Sofosbuviiir	↔	↔			
	Velpatasviir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Dolutegraviir (50 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) <sup>c, d</sup>	Dolutegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega dolutegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.	
	Sofosbuviiir	↔	↔			
	Velpatasviir	↔	↔	↔		
<b>TAIMSED TOIDULISANDID</b>						
Naistepuna  (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviiir ↓ Velpatasviir				Epclusa on vastunäidustatud naistepunaga, mis on tugev P-gp ja CYP indutseerija (vt lõik 4.3).	

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmise määra (90% usaldusvahemik) <sup>a,b</sup>				Soovitus Epclesa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID</b>					
Rosuvastatiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviiir				Epclesa koosmanustamine rosuvastatiiniga suurendab rosuvastatiini kontsentratsiooni, mida seostatakse müopaatia, sh rabdomüolüüsi riski suurenemisega. Rosuvastatiini võib koos Epclesa'ga manustada kuni 10 mg annusena.
Rosuvastatiin (10 mg ühekordne annus)/velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	<i>Täheldatud:</i> Rosuvastatiin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(OATP1B ja BCRP inhibeerimine)	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				
Pravastatiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviiir				Epclesa ega pravastatiini annuseid ei ole vaja kohandada.
Pravastatiin (40 mg ühekordne annus)/velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	<i>Täheldatud:</i> Pravastatiin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(OATP1B inhibeerimine)	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				
Muud statiinid	<i>Eeldatav:</i> ↑ statiinid				Koostoimeid teiste HMG– CoA reduktaasi inhibiitoritega ei saa välistada. Manustamisel koos Epclesa'ga tuleb patsienti hoolikalt jälgida statiinide kõrvaltoimete suhtes ja vajadusel kaaluda statiinide annuse vähendamist.
<b>NARKOOTILISED VALUVAIGISTID</b>					
Metadoon [Metadooni säilitusravi (30...130 mg/ööpäevas)]/sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	R-metadoon	↔	↔	↔	Epclesa ega metadooni annuseid ei ole vaja kohandada.
	S-metadoon	↔	↔	↔	
	Sofosbuviiir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadoon	Koostoimeid on uuritud vaid sofosbuviiiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) <sup>a,b</sup>				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>					
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus)/sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) <sup>f</sup>	Tsüklosporiin	↔	↔		Epclusa ega tsüklosporiini annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus) <sup>f</sup> /velpatasviir (100 mg ühekordne annus) <sup>d</sup>	Tsüklosporiin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		Epclusa ega takroliimuse annuseid ei ole vaja kohandada.
	Velpatasviir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takroliimus (5 mg ühekordne annus) <sup>f</sup> /sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) <sup>d</sup>	Takroliimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Epclusa ega takroliimuse annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takroliimus	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				
<b>SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID</b>					
Norgestimaat/etüüülöstradiool (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/etüüülöstradiool 0,025 mg)/sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	Norelgestro- miin	↔	↔	↔	Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuseid ei ole vaja kohandada.
	Norgestreel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etüüülöstra- diool	↔	↔	↔	
Norgestimaat/etüüülöstradiool (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/etüüülöstradiool 0,025 mg) /velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas) <sup>d</sup>	Norelgestro- miin	↔	↔	↔	
	Norgestreel	↔	↔	↔	
	Etüüülöstra- diool	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Koosmanustatavate uuringuravimite farmakokineetika keskmine määr (90% CI) manustatuna eraldiseisvalt või kombinatsioonis. Toime puudub = 1,00.

b. Kõik koostoimeuuringud on läbi viidud tervetel vabatahtlikel.

c. Manustatud Epclusana.

d. Farmakokineetilise koostoime puudumine piirneb vahemikuga 70...143%.

e. Need on sellesse klassi kuuluvad ravimid, kus sarnased kõrvaltoimed on ette ennustatavad.

f. Bioekvivalentsuse/samaväärsuse piir 80...125%.

g. Farmakokineetilise koostoime puudumine piirneb vahemikuga 50...200%.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Sofosbuviiri, velpatasviiri või Epclusa kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseduse andmed).

### Sofosbuviiir

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Sofosbuviiiri ekspositsioonimäärasid rottidel võrrelduna inimeste plasmakontsentratsioonidega soovitatavate kliiniliste annuste juures ei ole võimalik lõplikult hinnata (vt lõik 5.3).

### Velpatasviir

Loomkatsed on näidanud võimalikku seost reproduktsioonitoksilisusega (vt lõik 5.3).

Ettevaatuse mõttes Epclusa kasutamist raseduse ajal ei soovitata.

### Imetamine

Ei ole teada, kas sofosbuviiir, sofosbuviiiri metaboliidid või velpatasviir erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud sofosbuviiiri metaboliitide ja velpatasviiri eritumist piima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi Epclusa't kasutada imetamise ajal.

### Fertiilsus

Epclusa toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita sofosbuviiiri ega velpatasviiri kahjulikku toimet fertiilsusele.

Kui ribaviriini manustatakse koos Epclusa'ga, siis lugege üksikasjalikke soovitusi raseduse, kontratseptsiooni ja imetamise kohta ribaviriini ravimi omaduse kokkuvõtetest.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Epclusa ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Epclusa ohutushinnangud tuginevad 3. faasi kliinilistest uuringutest kogutud andmetel. Uuringutes osalesid HCV genotüübi 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsiendid (kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma selleta) ning neist 1035 patsienti said 12 nädala vältel Epclusa't.

0,2% patsientidest lõpetas ravi kõrvaltoimete tõttu ning 3,2%-l 12 nädala vältel Epclusa't saanud patsientidest tekkis mõni raske kõrvaltoime. Kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel, kes said 12 nädala jooksul Epclusa't, olid ravi ajal kõige sagedamini tekkinud kõrvaltoimeteks peavalu, väsimus ja iiveldus (esinemissagedus  $\geq 10\%$ ). Platseebot saanud patsientide hulgas esines neid ja muid kõrvaltoimeid sarnase sagedusega nagu Epclusa't saanud patsientide hulgas.

### Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid

Epclusa ohutusprofiili on hinnatud ühes avatud uuringus, mille raames manustati CPT klass B maksatsirroosiga patsientidele 12 nädala vältel Epclusa't (n = 90), 12 nädala vältel Epclusa't + RBV-d (n = 87) või 24 nädala vältel Epclusa't (n = 90). Esinenud kõrvaltoimed vastasid dekompeenseeritud maksahaiguse ootuspärasele kliinilistele tagajärgedele või Epclusa ja ribaviriini kombinatsioonravi saanud patsientide puhul ribaviriini teadaolevatele toksilisuse näitajatele.

Nende 87 patsiendi hulgas, kes said 12 nädalat Epclusa + RBV ravi, vähenes vere hemoglobiinisaldus alla 10 g/dl ja alla 8,5 g/dl vastavalt 23%-l ja 7%-l patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ribaviriini võtmise 15% patsientidest, kes said 12 nädalat Epclusa + RBV ravi.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Südame rütmihäired

Sofosbuviiri kasutamisel kombinatsioonis teiste otsese toimega viirusvastaste ainete samaaegselt amiodarooniga ja/või teiste südame löögisagedust vähendavate ravimitega on esinenud raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Sofosbuviiri ja velpatasviiri suurimad dokumenteeritud annused olid vastavalt 1200 mg ühekordne annus ja 500 mg ühekordne annus. Neis tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud nimetatud annuste juures mingeid ebasoodsaid toimeid ning kõrvaltoimed olid esinemissageduselt ja raskusastmelt sarnased platseebo ravirühmas esinenutega. Suuremate annuste/ekspositsioonide toimed on teadmata.

Epclusa üleannustamisel spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamisel tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude osas. Epclusa üleannustamise ravi hõlmab üldiseid toetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ning kliinilise seisundi jälgimine. Sofosbuviiri peamise ringleva metaboliidi GS-331007 saab tõhusalt eemaldada hemodialüüsiga, ekstraktsiooni määraga 53%. Hemodialüüsist ei ole velpatasviiri eemaldamisel tõenäoliselt oluliselt kasu, kuna velpatasviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: otsese toimega viirusvastased ained, ATC kood: J05AP55

#### Toimemehhanism

Sofosbuviir on HCV NS5B, RNA-sõltuva viiruse paljunemiseks olulise RNA polümeraasi kõigi genotüüpide inhibiitor. Sofosbuviir on nukleotiidi eelravim, mis läbib farmakoloogiliselt aktiivse uridiini analoogtrifosfaadi (GS-461203) moodustamiseks intratsellulaarse metabolismi. NS5B polümeraas kaasab GS-461203 HCV RNA-sse ning toimib ahela terminaatorina. GS-461203 (sofosbuviiri aktiivne metaboliit) ei ole inimese DNA ja RNA polümeraaside inhibiitor ega inhibeerii mitokondriaalset RNA polümeraasi.

Velpatasviir on HCV inhibiitor, mis on suunatud HCV NS5A valgule, millel on oluline roll nii RNA replikatsioonis kui HCV virioonide moodustamises. *In vitro* resistentsusselektiooni ja ristresistentsuse uuringud viitavad sellele, et velpatasviiri toimemehhanismiks on NS5A vastane toime.

#### Viirusvastane toime

Sofosbuviiri ja velpatasviiri 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC<sub>50</sub>) määrad võrreldes laboratoorsetest tüvedest pärinevate NS5B ja NS5A järjestusi kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonidega on esitatud tabelis 4. Sofosbuviiri ja velpatasviiri EC<sub>50</sub> määrad võrreldes kliiniliste isolaatidega on esitatud tabelis 5.

**Tabel 4. Sofosbuviiri ja velpatasviiri aktiivsus võrreldes laboratoorsete täispikkade või kimäärsete replikonidega**

Replikoni genotüüp	Sofosbuviiri EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpatasviiri EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005...0,016 <sup>c</sup>

Replikoni genotüüp	Sofosbuviiiri EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpatasviiri EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002...0,006 <sup>c</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021...0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006...0,009
6e	NA	0,130 <sup>d</sup>

NA = ei ole saadaval

a. Sama laboratoorse replikoniga tehtud mitme eksperimendi väärtuste aritmeetiline keskmine.

b. Katsetes kasutati stabiilseid kimäärseid 1b replikone, mis kannavad NS5B geene genotüübist 2b, 5a või 6a.

c. L31 või M31 polümorfisme sisaldavaid täispikki NS5A geene kandvate täispikkade NS5A replikonide või kimäärsete NS5A replikonide mitmesuguste tüvede andmed.

d. NS5A aminohappeid 9...184 kandva kimäärse NS5A replikoni andmed.

**Tabel 5. Sofosbuviiiri ja velpatasviiri toime kliinilistest isolaatidest pärinevatele NS5A või NS5B sisaldavatele transientsetele replikonidele**

Replikoni genotüüp	Kliinilistest isolaatidest pärinevad NS5B-d sisaldavad replikonid		Kliinilistest isolaatidest pärinevad NS5A-d sisaldavad replikonid	
	Kliiniliste isolaatide arv	Sofosbuviiiri EC <sub>50</sub> mediaan, nM (vahemik)	Kliiniliste isolaatide arv	Velpatasviiri EC <sub>50</sub> mediaan, nM (vahemik)
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 = ei ole saadaval

40% inimese seerumi juuresolek ei avaldanud sofosbuviiiri HCV-vastasele toimele mingit mõju, kuid vähendas 13-kordselt velpatasviiri HCV-vastast toimet HCV genotüübi 1a replikonidele.

Sofosbuviiiri ja velpatasviiri kombinatsiooni hindamisel ei ilmnunud mingit antagonistlikku mõju seoses replikonrakkude HCV RNA tasemetega vähendamiseks.

### Resistentsus

#### *Rakukultuuris*

Mitmete genotüüpide, sh 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a rakukultuurides valiti sofosbuviiirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Vähenenud vastuvõtlikkus sofosbuviiirile oli kõikides uuritud replikoni genotüüpides seotud esmase NS5B asendusega S282T. S282T asenduse kohtsuunatud mutagenees genotüüpide 1 kuni 6 replikonides põhjustas 2...18-kordselt vähenenud vastuvõtlikkust sofosbuviiirile ning vähendas viiruse replikatsioonivõimet võrreldes vastava metsiktüübiga 89...99%. Biokeemilistes katsetes oli sofosbuviiiri aktiivse trifosfaadi (GS-461203) võime inhibeerida NS5B polümeraasi ekspressiooni S282T asendust ekspresseerivates genotüüpides 1b, 2a, 3a ja 4a väiksem võrreldes selle võimega inhibeerida metsiktüüpi rekombinantset NS5B polümeraasi; seda näitas 8,5...24 korda suurem 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC<sub>50</sub>).

Mitme genotüübi, sh 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a ja 6a rakukultuurides valiti *in vitro* velpatasviirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Variantid valiti NS5A-resistentsusega seotud positsioonidel 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 ja 93. Vähemalt kahes genotüübis valitud resistentsusega seotud variantideks (*resistance associated variants*, RAV) olid F28S, L31I/V ja Y93H. Teadaolevate NS5A RAV-ide kohtsuunatud mutagenees näitas, et > 100-kordselt vähendavad velpatasviirile vastuvõtlikkust asendused M28G, A92K ja Y93H/N/R/W genotüübis 1a, A92K genotüübis 1b, C92T ja Y93H/N genotüübis 2b, Y93H genotüübis 3 ning L31V ja P32A/L/Q/R genotüübis 6.



Genotüüpides 2a, 4a ja 5a ei vähendanud ükski üksik asendus velpatasviirile vastuvõtlikkust > 100 korda. Sageli võimaldasid nende variantide kombinatsioonid velpatasviirile vastuvõtlikkuse suuremat vähendamist kui üksikud RAV-id.

#### *Kliinilised uuringud*

*Maksatsirroosita patsientide ja kompenseeritud maksatsirroosiga patsientide hulgas tehtud uuringud*  
Kolmes 3. faasi uuringus osalenud ja 12 nädala vältel Epclusa't saanud maksatsirroosita patsientidest või kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidest 12 patsienti (2 genotüübiga 1 ja 10 genotüübiga 3) kvalifitseerusid viroloogilise ravivastuse puudumise tõttu resistentsuse analüüsi kaasamiseks. Veel üks patsient, kellel oli ravieelselt HCV genotüübi 3 infektsioon, taasnakatus viroloogilise ravivastuse puudumise ajal genotüübi 1a HCV-ga ning arvati viroloogilisest analüüsist välja. Ühelgi HCV genotüübi 2, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsiendil ei esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist.

Kahest viroloogilise ravivastuse puudumisega genotüübi 1 patsiendist ühel oli viroloogilise ravivastuse puudumisel areneva NS5A RAV-iga Y93N viirus ja teisel arenevate NS5A RAV-idega L31I/V ja Y93H viirus. Mõlemal patsiendil oli ravieelselt NS5A RAV-e kandev viirus. Nende kahe patsiendi puhul ei tuvastatud ravivastuse puudumisel NS5B nukleosiidi inhibiitorite (NI) RAV-e.

Kümnest genotüübi 3 viroloogilise ravivastuse puudumisega patsiendist kõigil kümnel täheldati ravivastuse puudumisel Y93H-d (kuuel tekkis Y93H ravi järel ja neljal oli Y93H nii ravieelselt kui ka ravijärgselt). Nende kümne patsiendi puhul ei tuvastatud ravivastuse puudumisel NS5B NI RAV-e.

#### *Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientide hulgas tehtud uuringud*

Ühes 3. faasi uuringus osalenud ja 12 nädala vältel Epclusa + RBV ravi saanud kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidest 3 patsienti (1 genotüübiga 1 ja 2 genotüübiga 3) kvalifitseerusid viroloogilise ravivastuse puudumise tõttu resistentsuse analüüsi kaasamiseks. Viroloogilise ravivastuse puudumist ei esinenud ühelgi HCV genotüübi 2 või 4 infektsiooniga patsiendil 12 nädalat väldanud Epclusa + RBV ravi rühmas.

Ühel HCV genotüübiga 1 patsiendil tekkis viroloogilise ravivastuse puudumine ja temal ei olnud sel ajal NS5A ega NS5B RAV-e.

Kahel HCV genotüübiga 3 patsiendil tekkis viroloogilise ravivastuse puudumine ja ühel neist tekkis sel ajal NS5A RAV Y93H. Ühel teisel patsiendil oli ravieelselt ja viroloogilise ravivastuse puudumisel Y93H viirus ning temal tekkis ravivastuse puudumisel vähesel määral (< 5%) NS5B NI RAV-e N142T ja E237G. Selle patsiendi farmakokineetilised andmed osutasid ravirežiimi rikkumisele.

Selles uuringus oli 2 patsiendil, kellele manustati 12 või 24 nädalat ilma ribaviiriinita Epclusa't, vähesel määral (< 5%) NS5B S282T ja ka L159F.

#### HCV resistentsusega seotud variantide ravieelsete väärtuste mõju ravitulemusele

*Maksatsirroosita patsientide ja kompenseeritud maksatsirroosiga patsientide hulgas tehtud uuringud*  
Tehti andmeanalüüsid, et hinnata seost olemasolevate ravieelsete NS5A RAV-ide ja ravitulemuste vahel 3. faasi kliinilistes uuringutes (ASTRAL-1, ASTRAL-2 ja ASTRAL-3) osalenud maksatsirroosita patsientide ja kompenseeritud maksatsirroosiga patsientide hulgas. Kolmes 3. faasi kliinilises uuringus sofosbuviiri/velpatasviiriga ravitud 1035 patsiendi hulgast 1023 patsienti kaasati NS5A RAV-ide analüüsi; 7 patsienti välistati, kuna neil ei tekkinud püsivat viroloogilist ravivastust (SVR12) ega viroloogilise ravivastuse puudumist, ning veel 5 patsienti välistati NS5A geeni sekveneerimise ebaõnnestumise tõttu. Nende 3. faasi uuringute koondanalüüsis oli 380/1023 patsiendil (37%) ravieelselt NS5A RAV-idega viirus. HCV genotüüpide 2, 4 ja 6 infektsiooniga patsientidel oli NS5A RAV-ide prevalentsus kõrgem (vastavalt 70%, 63% ja 52%) kui HCV genotüübi 1 (23%), genotüübi 3 (16%) ja genotüübi 5 (18%) infektsiooniga patsientidel.

HCV genotüüpide 1, 2, 4, 5 ja 6 infektsiooniga patsientide ravieelsed RAV-id ei avaldanud SVR12 määradele olulist mõju; vastavad andmed on kokku võetud tabelis 6. Genotüübi 3 infektsiooniga patsiendid, kellel oli ravieelselt NS5A RAV Y93H, oli pärast 12 nädalat kestnud Epclusa'ga ravi

madalam SVR12 määr kui ilma Y93H patsientidel; vastavad andmed on kokku võetud tabelis 7. Uuringus ASTRAL-3 tuvastati ravieelselt Y93H RAV 9%-l Epclusa'ga ravitud patsientidest.

**Tabel 6. SVR12 patsientidel, kellel oli või ei olnud ravieelselt NS5A RAV-e, HCV genotüüpide kaupa (uuringud ASTRAL-1, ASTRAL-2 ja ASTRAL-3)**

	Epclusa 12 nädalat			Kokku
	Genotüüp 1	Genotüüp 3	Genotüüp 2, 4, 5 või 6	
Ükskõik millise ravieelse NS5A RAV-iga	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Ilma ravieelsete NS5A RAV-ideta	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

**Tabel 7. SVR12 patsientidel, kellel oli või ei olnud ravieelselt Y93H, otsustusväärus 1% (resistentsuse analüüsi populatsioonihulk) ASTRAL 3**

	Epclusa 12 nädalat		
	Kõik osalejad (n = 274)	Tsirroosiga (n = 80)	Tsirroosita (n = 197)
Kokku	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% CI	92,9...98,0%	82,8...96,4%	92,8...98,6%
SVR koos Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% CI	63,9...95,5%	6,8...93,2%	69,6...98,8%
SVR ilma Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% CI	94,3...98,9%	85,3...97,8%	95,9...99,9%

3. faasi uuringutes ei tuvastatud NS5B NI RAV-i S282T ühegi patsiendi ravieelses NS5B järjestuses. SVR12 saavutati kõigil 77 patsiendil, kellel olid ravieelselt NS5B NI RAV-id, sh N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I ja S282G+V321I.

*Dekompenseeritud maksatsirroosiga (CPT klass B) patsientide hulgas tehtud uuringud*

Tehti andmeanalüüsid, et hinnata seost olemasolevate ravieelsete NS5A RAV-ide ja ravitulemuste vahel ühes 3. faasi kliinilises uuringus (ASTRAL-4) osalenud dekompeenseeritud maksatsirroosiga patsientide hulgas. 87-st Epclusa'ga + RBV-ga ravitud patsiendist 85 kaasati NS5A RAV-ide analüüsimisse; 2 patsienti välistati, kuna neil ei tekkinud ei SVR12 ega ka virooloogilise ravivastuse puudumine. Neist patsientidest, kes said 12 nädala vältel Epclusa + RBV ravi, oli 29% (25/85) ravieelselt NS5A RAV-idega viirus: HCV genotüübiga 1, 2, 3 ja 4 patsientidel vastavalt 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) ja 50% (1/2).

Tabelis 8 on esitatud selle uuringu Epclusa + RBV 12-nädalase ravirühma patsientide AVR12 nii ravieelsete NS5A RAV-idega kui ka ilma nendeta patsientidel.

**Tabel 8. SVR12 patsientidel, kellel olid või ei olnud ravieelselt NS5A RAV-id, HCV genotüüpide kaupa (uuring ASTRAL-4)**

	Epclusa + RBV 12 nädalat			Kokku
	Genotüüp 1	Genotüüp 3	Genotüüp 2 või 4	
Ükskõik millise ravieelse NS5A RAV-iga	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Ilma ravieelsete NS5A RAV-ideta	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Üks 3. genotüübiga patsient, kellel olid ravieelselt NS5A RAV-id, ei saavutanud SVR12 ning tal oli ravieelselt NS5A asendus Y93H; selle patsiendi farmakokineetilised andmed osutasid ravirežiimi rikkumisele.

Epclusa + RBV 12-nädalases ravirühmas olid kolmel patsiendil NS5B NI RAV-id (N142T ja L159F) ning kõik kolm patsienti saavutasid SVR12.

### Ristresistentsus

*In vitro* andmed näitavad, et suurem osa NS5A RAV-idest, mis põhjustavad resistentsust ledipasviirile ja daklatasviirile, jäid velpatasviirile vastuvõtlikuks. Velpatasviiril oli täielik toime sofosbuviri-resistentsusega seotud asendusele S282T NS5B-s, samas kui kõik velpatasviiri-resistentsusega seotud asendused NS5A-s olid täielikult vastuvõtlikud sofosbuviriile. Nii sofosbuviriil kui ka velpatasviiril oli täielik toime teiste otsetoimivate, erinevate toimemehhanismidega viirusvastaste ravimiklasside resistentsusega seonduvatele asendustele, nagu NS5B mittenukleosiidi inhibiitorid ja NS3 proteaasi inhibiitorid. Epclusa efektiivsust ei ole hinnatud sellistel patsientidel, kelle puhul on varem jäänud ravivastuseta mõni muu NS5A inhibiitorit hõlmanud raviskeem.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Epclusa efektiivsust hinnati kolmes 3. faasi uuringus HCV genotüüpide 1...6 infektsiooniga ja kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma selleta patsientidel, ühes 3. faasi uuringus HCV genotüüpide 1...6 infektsiooniga ja dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel ja ühes 3. faasi uuringus samaaegse HCV/HIV-1 nakkusega HCV genotüüpide 1...6 infektsiooniga patsientidel; nende uuringute kokkuvõtted on toodud tabelis 9.

**Tabel 9. Epclusa'ga tehtud uuringud HCV genotüübi 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsientidel**

Uuring	Populatsioon	Uuringu ravirühmad (ravitud patsientide arv)
ASTRAL-1	Genotüübid 1, 2, 4, 5 ja 6 TN ja TE, ilma maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga	Epclusa 12 nädalat (624) Platseebo 12 nädalat (116)
ASTRAL-2	Genotüüp 2 TN ja TE, ilma maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga	Epclusa 12 nädalat (134) SOF + RBV 12 nädalat (132)
ASTRAL-3	Genotüüp 3 TN ja TE, ilma maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga	Epclusa 12 nädalat (277) SOF + RBV 24 nädalat (275)
ASTRAL-4	Genotüübid 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 TN ja TE, CPT klass B dekompenseeritud maksatsirroosiga	Epclusa 12 nädalat (90) Epclusa + RBV 12 nädalat (87) Epclusa 24 nädalat (90)
ASTRAL-5	Genotüübid 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 TN ja TE, ilma maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga, samaaegse HCV/HIV-1 nakkusega	Epclusa 12 nädalat (106)

TN = varem ravi mittesaanud patsiendid; TE = varem ravitud patsiendid (sh need, kellel on varem ravivastuseta jäänud peginterferoon alfa + ribaviiri põhine raviskeem koos HCV proteaasi inhibiitoriga või ilma selleta)

Ribaviriini annus määrati kehakaalu põhjal (1000 mg ööpäevas kahe annusena patsientidel kehakaaluga < 75 kg ja 1200 mg patsientidel kehakaaluga ≥ 75 kg) ning manustati kaheks annuseks jagatuna, kui seda kasutati uuringutes ASTRAL-2 ja ASTRAL-3 kombinatsioonis sofosbuviriiga ning uuringus ASTRAL-4 kombinatsioonis Epclusa'ga. Ribaviriini annuseid kohandati kooskõlas teabega ribaviriini määramise kohta. Kliinilistes uuringutes mõõdeti seerumi HCV RNA väärtuseid HCV testiga COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (versioon 2.0), mille kvantifitseerimise alampiir (LLOQ) on 15 RÜ/ml. HCV paranemismäära esmane tulemusnäitaja oli püsiv virooloogiline ravivastus (SVR12), mis on määratletud kui LLOQ-st madalam HCV RNA väärtus 12 nädalat pärast ravi lõpetamist.

### *Maksatsirroosita patsientide ja kompenseeritud maksatsirroosiga patsientide hulgas tehtud kliinilised uuringud*

#### *HCV genotüüpide 1, 2, 4, 5 ja 6 infektsiooniga täiskasvanud – ASTRAL-1 (uuring 1138)*

ASTRAL-1 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kus hinnati 12-nädalast ravi Epclusa'ga võrreldes 12-nädalase platseebokuuriga HCV genotüüpide 1, 2, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsientidel. HCV genotüüpide 1, 2, 4 või 6 infektsiooniga patsiendid randomiseeriti suhtarvuga 5:1 12 nädalaks Epclusa ravirühma või 12 nädalaks platseebo ravirühma. HCV genotüübi 5 infektsiooniga patsiendid kaasati Epclusa rühma. Randomiseerimisel stratifitseeriti osalejad HCV genotüübi järgi (1, 2, 4, 6 ja määramatu) ning maksatsirroosi olemasolu või puudumise järgi.

Epclusa rühma ja platseeborühma demograafilised näitajad ja ravieelsed näitajad tasakaalustati. 740 ravitud patsiendi vanuste mediaan oli 56 aastat (vahemik: 18 kuni 82); 60% patsientidest olid meessoost; 79% valgenahalised, 9% mustanahalised; 21% kehamassiindeks oli vähemalt 30 kg/m<sup>2</sup>; HCV genotüüpide 1, 2, 4, 5 ja 6 infektsioonide osakaalud olid vastavalt 53%, 17%, 19%, 5% ja 7%; 69%-l oli mitte-CC IL28B alleel (CT või TT); 74%-l oli ravieelselt HCV RNA tase vähemalt 800 000 RÜ/ml; 19% põdes kompenseeritud maksatsirroosi ja 32% olid varem ravitud.

Tabelis 10 on esitatud uuringu ASTRAL-1 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa. Ükski platseeborühma patsient ei saavutanud SVR12.

**Tabel 10. Uuringu ASTRAL-1 SVR12 HCV genotüüpide kaupa**

	Epclusa 12 nädalat (n = 624)							
	Kokku (kõik GT-d) (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)	Kokku (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)
Tulemused ilma SVR12-ta patsientidel								
Raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Retsidiiv <sup>a</sup>	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Muu <sup>b</sup>	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotüüp

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele.

#### *HCV genotüübi 2 infektsiooniga täiskasvanud – ASTRAL-2 (uuring 1139)*

ASTRAL-2 oli randomiseeritud avatud uuring, kus hinnati 12-nädalast ravi Epclusa'ga võrrelduna 12-nädalase SOF + RBV raviga HCV genotüübi 2 infektsiooniga patsientidel. Patsiendid randomiseeriti suhtarvuga 1:1 12 nädalaks Epclusa ravirühma või 12 nädalaks SOF + RBV ravirühma. Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid maksatsirroosi olemasolu või puudumise järgi ning varasema ravi järgi (varem ravi mittesaanud ja varem ravitud).

Kahe ravirühma demograafilised näitajad ja patsientide ravieelsed näitajad tasakaalustati. 266 ravitud patsiendi vanuste mediaan oli 58 aastat (vahemik: 23 kuni 81); 59% patsientidest olid meessoost; 88% valgenahalised, 7% mustanahalised; 33% kehamassiindeks oli vähemalt 30 kg/m<sup>2</sup>; 62%-l oli mitte-CC IL28B alleel (CT või TT); 80%-l oli ravieelselt HCV RNA tase vähemalt 800 000 RÜ/ml; 14% põdes kompenseeritud maksatsirroosi ja 15% olid varem ravitud.

Tabelis 11 on esitatud uuringu ASTRAL-2 SVR12 väärtused.

**Tabel 11. SVR12 uuringus ASTRAL-2 (HCV genotüüp 2)**

	Epclusa 12 nädalat (n = 134)	SOF + RBV 12 nädalat (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Tulemused ilma SVR12-ta patsientidel		
Raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine	0/134	0/132
Retsidiiv <sup>a</sup>	0/133	5% (6/132)
Muu <sup>b</sup>	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele.

12-nädalane ravi Epclusa'ga oli statistiliselt efektiivsem ( $p = 0,018$ ) kui 12-nädalane SOF+RBV ravi (ravi erinevus +5,2%; 95% usaldusvahemik: +0,2%...+10,3%).

#### *HCV genotüübi 3 infektsiooniga täiskasvanud – ASTRAL-3 (uuring 1140)*

ASTRAL-3 oli randomiseeritud avatud uuring, kus hinnati 12-nädalast ravi Epclusa'ga võrrelduna 24-nädalase SOF + RBV raviga HCV genotüübi 3 infektsiooniga patsientidel. Patsiendid randomiseeriti suhtarvuga 1:1 12 nädalaks Epclusa ravirühma või 24 nädalaks SOF + RBV ravirühma. Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid maksatsirroosi olemasolu või puudumise järgi ning varasema ravi järgi (varem ravi mittesaanud ja varem ravitud).

Kahe ravirühma demograafilised näitajad ja patsientide ravieelsed näitajad tasakaalustati. 552 ravitud patsiendi vanuste mediaan oli 52 aastat (vahemik: 19 kuni 76); 62% patsientidest olid meessoost; 89% valgenahalised, 9% asiaadid; 1% mustanahalised; 20% kehamassiindeks oli vähemalt 30 kg/m<sup>2</sup>; 61%-l oli mitte-CC IL28B alleel (CT või TT); 70%-l oli ravieelselt HCV RNA tase vähemalt 800 000 RÜ/ml; 30% põdes kompenseeritud maksatsirroosi ja 26% olid varem ravitud.

Tabelis 12 on esitatud uuringu ASTRAL-3 SVR12 väärtused.

**Tabel 12. SVR12 uuringus ASTRAL-3 (HCV genotüüp 3)**

	<b>Epclusa 12 nädalat (n = 277)</b>	<b>SOF + RBV 24 nädalat (n = 275)</b>
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Tulemused ilma SVR12-ta patsientidel		
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	0/277	< 1% (1/275)
Retsidiiv <sup>a</sup>	4% (11/276)	14% (38/272)
Muu <sup>b</sup>	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele.

12-nädalane ravi Epclusa'ga oli statistiliselt efektiivsem ( $p < 0,001$ ) kui 24-nädalane SOF+RBV ravi (ravi erinevus +14,8%; 95% usaldusvahemik: +9,6%...+20,0%).

Valitud alarühmade SVR12 on toodud tabelis 13.

**Tabel 13. Valitud alarühmade SVR12 uuringus ASTRAL-3 (HCV genotüüp 3)**

	<b>Epclusa 12 nädalat</b>		<b>SOF + RBV 24 nädalat<sup>a</sup></b>	
	Varem ravi mittesaanud (n = 206)	Varem ravitud (n = 71)	Varem ravi mittesaanud (n = 201)	Varem ravitud (n = 69)
Ilma maksatsirroosita	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Maksatsirroosiga	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Sellesse alarühmade analüüsi ei kaasatud 24-nädalase SOF + RBV rühma viit patsienti, kelle tsirroosistaatus oli määramata.

#### *Kliinilised uuringud dekompenseeritud tsirroosiga patsientide hulgas – ASTRAL-4 (uuring 1137)*

ASTRAL-4 oli randomiseeritud avatud uuring HCV genotüüpide 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga CPT klass B maksatsirroosiga patsientidel. Patsiendid randomiseeriti suhtarvuga 1:1:1 12-nädalase Epclusa, 12-nädalase SOF + RBV või 24-nädalase Epclusa ravirühma. Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid HCV genotüübi põhjal (1, 2, 3, 4, 5, 6 ja määramatu).

Ravirühmade demograafilised näitajad ja patsientide ravieelsed näitajad tasakaalustati. 267 ravitud patsiendi vanuste mediaan oli 59 aastat (vahemik: 40...73); 70% patsientidest olid meessoost; 90%

valgenahalised, 6% mustanahalised; 42% kehamassiindeks oli vähemalt 30 kg/m<sup>2</sup>. HCV genotüüpidega 1, 2, 3, 4 ja 6 patsientide osakaalud olid vastavalt 78%, 4%, 15%, 3% ja < 1% (1 patsient). HCV genotüübi 5 infektsiooniga patsiente uuringusse ei kaasatud. 76%-l patsientidest oli mitte-CC IL28B alleel (CT või TT); 56%-l oli ravielne HCV RNA tase vähemalt 800 000 RÜ/ml, 55% olid varem ravitud; 90%-l ja 95%-l patsientidest oli ravielselt vastavalt CPT klass B tsirroos ja lõppstaadiumis maksahaiguse mudeli (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) skoor ≤ 15.

Tabelis 14 on esitatud uuringu ASTRAL-4 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa.

**Tabel 14. Uuringu ASTRAL-4 SVR12 HCV genotüüpide kaupa**

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

a. n = 4 genotüüp 2 puhul ja n = 4 genotüüp 4 puhul

b. n = 4 genotüüp 2 puhul ja n = 2 genotüüp 4 puhul

c. n = 4 genotüüp 2 puhul, n = 2 genotüüp 4 puhul ja n = 1 genotüüp 6 puhul

Tabelis 15 on esitatud HCV genotüübi 1 või 3 infektsiooniga patsientide virooloogiline tulemus uuringus ASTRAL-4.

Ühelgi HCV genotüübi 2, 4 või 6 infektsiooniga patsiendil ei esinenud virooloogilise ravivastuse puudumist.

**Tabel 15. HCV genotüübi 1 või 3 infektsiooniga patsientide virooloogiline tulemus uuringus ASTRAL-4**

	<b>Epclusa 12 nädalat</b>	<b>Epclusa + RBV 12 nädalat</b>	<b>Epclusa 24 nädalat</b>
Virooloogilise ravivastuse puudumine (retsidiiv või raviägne ravivastuse puudumine)			
<b>Genotüüp 1<sup>a</sup></b>	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
<b>Genotüüp 1a</b>	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
<b>Genotüüp 1b</b>	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
<b>Genotüüp 3</b>	43% (6/14)	15% (2 <sup>b</sup> /13)	42% (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Muu<sup>d</sup></b>	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Ühelgi HCV genotüübi 1 infektsiooniga patsiendil ei esinenud raviägset virooloogilise ravivastuse puudumist.

b. Ühel patsiendil ilmnis raviägne virooloogilise ravivastuse puudumine; selle patsiendi farmakokineetilised andmed osutasid ravirežiimi rikkumisele.

c. Ühel patsiendil ilmnis raviägne virooloogilise ravivastuse puudumine.

d. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele.

Tabelis 16 on esitatud SVR12 saavutanud patsientide CPT skoori näitajate muutused uuringus ASTRAL-4 (kõik 3 raviskeemi).

**Tabel 16. Muutused SVR12 saavutanud patsientide CPT skoori näitajates 12. ja 24. ravijärgsel nädalal võrrelduna ravielsetega, uuring ASTRAL-4**

	<b>Albumiin</b>	<b>Bilirubiin</b>	<b>INR</b>	<b>Astsiit</b>	<b>Entsefalopaatia</b>
<b>12. ravijärgne nädal (N=236), % (n/N)</b>					
Vähenenud skoor (paranemine)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Muutuseta	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Suurenunud skoor (halvenemine)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Hindamata	7	7	7	7	7

	Albumiin	Bilirubiin	INR	Astsiit	Entsefalopaatia
<b>24. ravijärgne nädal (N=236), % (n/N)</b>					
Vähenenud skoor (paranemine)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Muutuseta	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Suurenunud skoor (halvenemine)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Hindamata	23	23	23	23	23

Märkus: Astsiidi ravieelne esinemissagedus oli: 20% puudus, 77% kerge/mõõdukas, 3% raske.  
Entsefalopaatia ravieelne esinemissagedus oli: 38% puudus, 62% 1.-2. raskusaste.

*Samaaegse HCV/HIV-1 nakkusega patsientidel tehtud kliinilised uuringud – ASTRAL-5 (uuring 1202)*  
Uuringus ASTRAL-5 hinnati 12-nädalast ravi Epclusa'ga samaaegse HIV-1 nakkusega HCV genotüüpide 1, 2, 3 või 4 infektsiooniga patsientidel (HCV genotüübid 5 ja 6 olid lubatud, kuid ühtegi sellist patsienti ei olnud kaasatud). Patsiendid olid stabiilset HIV-1 retroviirusvastasel raviskeemil, mis sisaldas emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati või abakaviiri/lamivudiini manustatuna koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga (atasanaviir, darunaviir või lopinaviir), rilpiviriini, raltegraviiri või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati/elvitegraviiri/kobitsistaati.

106 ravitud patsiendi mediaanvanus oli 57 aastat (vahemik: 25 kuni 72); 86% patsientidest oli meessoost; 51% valgenahalised; 45% mustanahalised; 22%-l oli ravieelne kehamassi indeks  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 19 patsiendil (18%) oli kompenseeritud maksatsirroos ja 29% oli varem ravitud. Keskmise CD4+ rakkude üldarv oli 598 rakku/ $\mu\text{l}$  (vahemik: 183...1513 rakku/ $\mu\text{l}$ ).

Tabelis 17 on esitatud uuringu ASTRAL-5 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa.

**Tabel 17. Uuringu ASTRAL-5 SVR12 HCV genotüüpide kaupa**

	Epclusa 12 nädalat (n = 106)						
	Kokku (kõik GT-d) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Kokku (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Tulemused ilma SVR-ta patsientidel							
Raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Retsidiiv <sup>a</sup>	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Muu <sup>b</sup>	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotüüp

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele.

SVR12 saavutasid 19/19 maksatsirroosiga patsiendist. Uuringu ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil HIV-1 tagasilöögi fenomeni ning CD4+ rakkude arv oli ravi ajal stabiilne.

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Epclusa'ga tehtud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise C-hepatiidi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## *Eakad*

Epclusa kliinilistes uuringutes osales 156 vähemalt 65-aastast patsienti (12% kõigist 3. faasi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest).  $\geq 65$ -aastaste patsientide ravivastuse määrad olid kõigis ravirühmades sarnased nagu  $< 65$ -aastastel patsientidel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Sofosbuviiri, GS-331007 ja velpatasviiri farmakokineetilisi omadusi on hinnatud tervetel täiskasvanutel ja kroonilise C-hepatiidiga patsientidel. Sofosbuviir imendus kiiresti pärast Epclusa suukaudset manustamist ning plasmakontsentratsioonide maksimumi mediaan saavutati 1 tund pärast annuse manustamist. GS-331007 plasmakontsentratsioonide maksimumi mediaan saavutati 3 tundi pärast annuse manustamist. Velpatasviiri kontsentratsioonide maksimumi mediaan saavutati 3 tundi pärast annuse manustamist.

HCV infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli sofosbuviiri ( $n = 982$ ), GS-331007 ( $n = 1428$ ) ja velpatasviiri ( $n = 1425$ ) püsikontsentratsiooni  $AUC_{0-24}$  keskmine vastavalt 1260, 13 970 ja 2970 ng•h/ml. Sofosbuviiri, GS-331007 ja velpatasviiri püsikontsentratsiooni  $C_{max}$  oli vastavalt 566, 868 ja 259 ng/ml. Sofosbuviiri ja GS-331007  $AUC_{0-24}$  ja  $C_{max}$  olid tervetel täiskasvanud ja HCV infektsiooniga patsientidel sarnased. Tervete osalejatega ( $n = 331$ ) võrreldes oli HCV infektsiooniga patsientidel velpatasviiri  $AUC_{0-24}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 37% ja 41% madalam.

### *Toidu mõju*

Võrreldes tühja kõhuga manustamisega oli Epclusa ühekordse annuse manustamisel mõõduka rasvasisaldusega einega (~600 kcal, 30% rasva) või suure rasvasisaldusega einega (~800 kcal, 50% rasva) velpatasviiri  $AUC_{0-inf}$  vastavalt 34% või 21% suurem ning velpatasviiri  $C_{max}$  vastavalt 31% või 5% suurem. Mõõduka või suure rasvasisaldusega eine puhul oli sofosbuviiri  $AUC_{0-inf}$  vastavalt 60% või 78% suurem, kuid sofosbuviiri  $C_{max}$  ei muutunud oluliselt. GS-331007  $AUC_{0-inf}$  ei olnud mõõduka või suure rasvasisaldusega eine puhul erinev, kuid  $C_{max}$  vähenes vastavalt 25% või 37%. 3. faasi uuringutes osalenud HCV infektsiooniga patsientidel, kes said Epclusa't koos toiduga või ilma toiduta, olid ravivastuse määrad sarnased. Epclusa't võib manustada söögiaegadest sõltumatult.

### Jaotumine

Sofosbuviir seondub ligikaudu 61...65% ulatuses inimese plasmavalkudega ja seonduvus vahemikus 1  $\mu\text{g/ml}$  kuni 20  $\mu\text{g/ml}$  ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. GS-331007 seonduvus inimese plasmavalkudega minimaalsel määral. Pärast ühekordse 400 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-sofosbuviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [ $^{14}\text{C}$ ]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe ligikaudu 0,7.

Velpatasviir seondub ligikaudu  $> 99,5\%$  ulatuses inimese plasmavalkudega ja seonduvus vahemikus 0,09  $\mu\text{g/ml}$  kuni 1,8  $\mu\text{g/ml}$  ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Pärast ühekordse 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-velpatasviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [ $^{14}\text{C}$ ]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe vahemikus 0,52...0,67.

### Biotransformatsioon

Sofosbuviir metaboliseerub ulatuslikult maksas, kus moodustub farmakoloogiliselt aktiivne nukleosiidi analoogtrifosfaat GS-461203. Ainevahetusrada hõlmab inimese katepsiin A (CatA) või karboksüülesteraaasi 1 (CES1) katalüüsitud karboksüülestri ühendi järjestikust hüdrolyüüsi ja fosforamidaadi lõhustamist histidiintriaadi nukleotiidi siduva valgu 1 (HINT1) poolt, millele järgneb fosforüleerimine pürimidiinnukleotiidide biosünteesi vahendusel. Defosforüleerimise tulemusel moodustub nukleosiidi metaboliit GS-331007, mida ei ole võimalik tõhusalt refosforüleerida ning millel puudub *in vitro* HCV-vastane toime. Sofosbuviir ja GS-331007 ei ole UGT1A1 ega CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 ensüümide substraadid ega inhibiitorid. Pärast ühekordset 400 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-sofosbuviiri suukaudset annust moodustas GS-331007 ligikaudu  $> 90\%$  kogu süsteemsest ekspositsioonist.



Velpatasviir on CYP2B6, CYP2C8 ja CYP3A4 substraat, mille muundamine toimub aeglaselt. Pärast ühekordset 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasviiri annust moodustas suurema osa (> 98%) plasma radioaktiivsusest lähteravim. Inimese plasmas tuvastatud metaboliitideks olid monohüdroksüleeritud ja desmetüleeritud velpatasviir. Väljaheites esineb velpatasviir suures osas muutumatu kujul.

#### Eritumine

Pärast ühekordset suukaudset [<sup>14</sup>C]-sofosbuviiiri 400 mg annust eritus [<sup>14</sup>C]-radioaktiivsusest kokku üle 92%, millest uriiniga eritus ligikaudu 80%, väljaheitega 14% ja väljahingatud õhuga 2,5%. Suurem osa sofosbuviiiri uriiniga eritunud annusest moodustas GS-331007 (78%), samas kui sofosbuviiirina eritus 3,5%. Need andmed näitavad, et GS-331007 peamine eliminatsioonimehhanism on renaalne kliirens. Sofosbuviiiri ja GS-331007 lõpliku poolväärtusaja mediaanid pärast Epclusa manustamist olid vastavalt 0,5 ja 25 tundi.

Pärast ühekordset suukaudset [<sup>14</sup>C]-velpatasviiri 100 mg annust eritus [<sup>14</sup>C]-radioaktiivsusest kokku 95%, millest väljaheitega eritus ligikaudu 94% ja uriiniga 0,4%. Väljaheites esines velpatasviir suures osas muutumatu kujul, mis moodustas keskmiselt 77% manustatud annusest; väiksemal määral esines monohüdroksüleeritud velpatasviiri (5,9%) ja desmetüleeritud velpatasviiri (3,0%). Need andmed näitavad, et velpatasviiri üheks peamiseks eliminatsioonimehhanismiks oli lähteravimi eritumine koos sapiga. Velpatasviiri lõpliku poolväärtusaja mediaan pärast Epclusa manustamist oli ligikaudu 15 tundi.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 25...150 mg suureneb velpatasviiri AUC peaaegu annusega võrdeliselt. Annusevahemikus 200...1200 mg on sofosbuviiiri ja GS-331007 AUC-d peaaegu annusega võrdelised.

#### In vitro katsetel põhinev sofosbuviiiri/velpatasviiri koostoimepotentsiaal

Sofosbuviiir ja velpatasviir on ravimi transporterite P-gp ja BCRP substraadid, samas kui GS-331007 seda ei ole. Ühtlasi on velpatasviir OATP1B substraat. *In vitro* täheldati velpatasviiri aeglast metaboolset muundamist CYP2B6, CYP2C8 ja CYP3A4 poolt.

Velpatasviir on ravimi transporterite P-gp, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitor ning osaleb nende transporterite ja ravimi interaktsioonides peamiselt ainult imendumise osas. Kliiniliselt olulistel plasmakontsentratsioonidel ei inhibeeri velpatasviir hepaatilisi transportereid sapisoolade väljavoolu pumpa (BSEP), naatriumtaurokolaadi kotransportervalgu (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 või orgaaniliste kationide transporterit (OCT) 1, renaalseid transportereid OCT2, OAT1, OAT3, multiresistentsusega seostatavat valku 2 (MRP2) ja MATE 1 ega CYP või uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 ensüüme.

Sofosbuviiir ja GS-331007 ei inhibeeri ravimi transportereid nagu P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1. GS-331007 ei ole OAT1, OCT2 ega MATE1 inhibiitor.

#### Farmakokineetika patsientide erirühmades

##### *Rass ja sugu*

Sofosbuviiiri, GS-331007 ega velpatasviiri puhul ei täheldatud rassist ega soost sõltuvaid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi.

##### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV infektsiooniga patsientidel näitas, et analüüsitavatel vanusevahemikus 18...82 eluaastat ei omanud vanus kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiiri, GS-331007 ega velpatasviiri ekspositsioonile.

##### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Sofosbuviiiri farmakokineetikat uuriti kerge (eGFR  $\geq$  50 ja < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mõõduka (eGFR  $\geq$  30 ja < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja raske (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel ning hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel pärast sofosbuviiiri ühekordset 400 mg annust. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidega oli sofosbuviiiri AUC<sub>0-inf</sub> kerge, mõõduka ja raske

neerufunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 61%, 107% ja 171% kõrgem, samas kui GS-331007  $AUC_{0-inf}$  oli vastavalt 55%, 88% ja 451% kõrgem. ESRD-ga patsientide sofosbuviiiri  $AUC_{0-inf}$  oli 28% kõrgem, kui sofosbuviiiri manustati 1 tund enne hemodialüüsi, ning 60% kõrgem, kui sofosbuviiiri manustati 1 tund pärast hemodialüüsi. GS-331007  $AUC_{0-inf}$  oli ESRD-ga patsientidel vähemalt 10 ja 20 korda kõrgem, kui sofosbuviiiri manustati vastavalt 1 tund enne või 1 tund pärast hemodialüüsi. GS-331007 eemaldub tõhusalt hemodialüüsiga, ligikaudu 53% ekstraktsiooni määraga. Pärast sofosbuviiiri 400 mg ühekordset annust eemaldus 4-tunnise hemodialüüsi käigus ligikaudu 18% manustatud annusest (vt lõik 4.2).

Velpatasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 100 mg velpatasviiri annusega raske ( $eGFR < 30$  ml/min Cockcrofti-Gaulti järgi) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega oli raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide  $AUC_{inf}$  50% kõrgem (vt lõik 4.2).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Sofosbuviiiri farmakokineetikat uuriti pärast 7-päevast sofosbuviiiri 400 mg annuse manustamist HCV infektsiooniga mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klassid B ja C) patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli sofosbuviiiri  $AUC_{0-24}$  mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 126% ja 143% kõrgem, samas kui GS-331007  $AUC_{0-24}$  oli vastavalt 18% ja 9% kõrgem. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV infektsiooniga patsientidel näitas, et maksatsirroos (sh dekompenseeritud maksatsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiiri ega GS-331007 ekspositsioonile.

Velpatasviiri farmakokineetikat uuriti pärast velpatasviiri ühekordse 100 mg annuse manustamist HCV-negatiivsetele mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klassid B ja C) patsientidele. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide velpatasviiri kogu plasma ekspositsioon ( $AUC_{inf}$ ) sarnane. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV infektsiooniga patsientidel näitas, et maksatsirroos (sh dekompenseeritud maksatsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet velpatasviiri ekspositsioonile (vt lõik 4.2).

#### *Kehakaal*

Vastavalt populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile ei olnud kehakaalul kliiniliselt olulist mõju sofosbuviiiri ega velpatasviiri ekspositsioonile.

#### *Lapsed*

Sofosbuviiiri, GS-331007 ja velpatasviiri farmakokineetikat lastel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Sofosbuviiir

Närilistel teostatud uuringutes ei suudetud, tõenäoliselt esteraasi suure aktiivsuse tõttu, sofosbuviiiri ekspositsiooni tuvastada ning selle asemel kasutati ekspositsioonimäärade hindamiseks ekspositsiooni sofosbuviiiri peamisele metaboliidile GS-331007.

Sofosbuviiir ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse uuringutes, kromosoomi aberratsiooni testides inimese perifeersete lümfotsüütidega ja *in vivo* hiire mikronukleuse uuringutes. Rottidel ja küülikutel läbi viidud sofosbuviiiri arengutoksilisuse uuringutes teratogeenset toimet ei täheldatud. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus ei avaldanud sofosbuviiir kahjulikku mõju järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega arengule.

2 aastat kestnud hiire ja rottide kartsinogeensuse uuringutes, milles GS-331007 ekspositsioon oli vastavalt kuni 15 ja kuni 9 korda kõrgem kui inimestel, ei ilmnenud sofosbuviiiri kartsinogeenset toimet.

## Velpatasviir

Velpatasviir ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse uuringutes, kromosoomi aberratsiooni testides inimese perifeersetes lümfotsüütidega ja *in vivo* roti mikronukleuse uuringutes.

Velpatasviir ei olnud rasH2 transgeensete hiirte 6-kuulises ja rottide 2-aastases kantserogeensuse uuringus kantserogeenne, kui ekspositsioonid olid vastavalt vähemalt 50 korda ja 5 korda kõrgemad kui inimestel.

Velpatasviiril puudub kahjulik toime paaritumisele ja fertiilsusele. Hiirtel ja rottidel läbi viidud velpatasviiri arengutoksilisuse uuringutes AUC ekspositsioonidel, mis ületasid vastavalt ligikaudu 31- ja 6-kordselt inimese ekspositsiooni soovitatava kliinilise annuse korral, teratogeenset toimet ei täheldatud. Võimalikku teratogeenset toimet täheldati küülikutel, kellel esines siseelundite tõsiseid väärarenguid AUC ekspositsioonidel, mis ületasid kuni 7-kordselt inimese ekspositsiooni soovitatava kliinilise annuse korral. Selle leiu asjakohasus inimesele ei ole teada. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud velpatasviiri kahjulikku mõju järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega arengule AUC ekspositsioonidel, mis ületasid soovitataval kliinilisel doosil põhinevat inimeste ekspositsiooni ligikaudu 5 korda.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

kopovidoon  
mikrokristalliline tselluloos  
naatriumkroskarmelloos  
magneesiumstearaat

#### Tableti õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol  
titaandioksiid  
polüetüleenglükool  
talk  
punane raudoksiid

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Epclusa tabletid tarnitakse suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelis, millel on polüpropüleenist lastekindel kork ja mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti ja polüesterspiraali.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: väliskarbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1116/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. juuli 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### • Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et hinnata Epclusa kasutamisega seotud hepatotsellulaarse kartsinoomi retsidiveerumist, viib müügiloa hoidja läbi prospektiivse ohutusuuringu ja esitab uuringutulemused, kasutades andmeid, mis on saadud selgesti määratletud patsiendirühma kohordist, põhinedes kokkulepitud uuringuplaanil. Lõplik uuringuraport esitatakse:	2021. aasta II kvartaliks

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Epclusa 400 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sofosbuviir/velpatasviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiri ja 100 mg velpatasviiri.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1116/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epclusa [Ainult välispakendil]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Epclusa 400 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid sofosbuviir/velpatasviir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Epclusa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Epclusa võtmist
3. Kuidas Epclusa't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Epclusa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Epclusa ja milleks seda kasutatakse

Epclusa on ravim, mis sisaldab ühes tablettis toimeaineid sofosbuviiri ja velpatasviiri. Seda kasutatakse kroonilise (pikaajalise) maksa viirusinfektsiooni, mida nimetatakse C-hepatiidiks, raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

Ravimis sisalduvad toimeained toimivad koos, blokeerides kaht erinevat viiruse kasvamiseks ja paljunemiseks vajalikku valku, eemaldades seega infektsiooni organismist lõplikult.

Epclusa't võetakse mõnikord koos teise ravimi, ribaviriiniga.

On väga oluline, et te loete enne Epclusa võtma hakkamist ka teiste koosmanustatavate ravimite pakendi infolehte. Kui teil on oma ravimite kohta küsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.

#### 2. Mida on vaja teada enne Epclusa võtmist

##### Ärge võtke Epclusa't

- kui olete sofosbuviiri, velpatasviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes **allergiline**.

→ Kui olete, siis **ärge võtke Epclusa't ja rääkige oma seisundist kohe oma arstile.**

- kui võtate praegu ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- **rifampitsiin** ja **rifabutiin** (antibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks);
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum* – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks);
- **karbamasepiin**, **fenobarbitaal** ja **fenütoiin** (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krambihooegade ennetamiseks);

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arstiga, kui:

- **teil on teisi probleeme maksaga** (lisaks C-hepatiidile), nt:
  - **teil on** praegu või on varem olnud **B-hepatiidi** viirusinfektsioon, sest teie arst soovib teid sel juhul hoolikamalt jälgida;
  - **kui teil on maks siiratud;**
- **teil on neeruprobleemid**, sest Epclusa toimet raskete neeruprobleemidega patsientidele ei ole veel lõplikult välja selgitatud;
- **te saate inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni vastast ravi**, kuna teie arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.

Enne Epclusa võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- võtate praegu või olete viimase paari kuu jooksul võtnud ravimit amiodaroon südame rütmihäirete raviks (kui olete seda ravimit võtnud, võib teie arst kaaluda alternatiivseid ravimeid).
- teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Epclusa'ga, võite vajada vere glükoosisalduse põhjalikumat jälgimist ja/või diabeediravi kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Epclusa tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisalduse vähenemine).

**Teavitage oma arsti kohe**, kui võtate ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- raskendatud hingamine
- peapööritus
- südamepekslemine
- minestamine

## Vereanalüüsid

Teie arst võtab teilt enne ja pärast Epclusa ravi ning selle ajal vereproovi. See on vajalik, et

- teie arst saaks välja selgitada, kas te peate Epclusa't võtma ja kui kaua;
- teie arst saaks kinnitada ravi toimimist ja et olete C-hepatiidi viirusest vabanenud.

## Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ega noorukitele. Epclusa kasutamist lastel ja noorukitel ei ole veel uuritud.

## Muud ravimid ja Epclusa

**Teatage oma arstile või apteekrile**, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Varfariin ja K-vitamiini antagonistide hulka kuuluvad teised sarnased ravimid, mida kasutatakse trombivastaseks raviks (vere vedeldamiseks). Teie arstil võib olla vajalik suurendada vereproovide tegemise sagedust, et kontrollida teie verehüübimist.

Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## Mõnda ravimit ei tohi koos Epclusa'ga võtta.

- **Ärge võtke ühtegi teist ravimit, mis sisaldab sofosbuviiri, ühte Epclusa toimeainetest.**

**Rääkige oma arstile või apteekrile**, kui te võtate ükskõik millist allnimetatud ravimitest:

- **amiodaroon** (südame rütmihäirete ravim);
- **rifapentiin** (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks);
- **okskarbapetiin** (ravim, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krambihogude ennetamiseks);
- **tenofoviirdisoproksiilfumaraat** või ükskõik milline tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldav ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;

- **efaviirens**, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;
- **digoksiin**, mida kasutatakse südamehäirete raviks;
- **dabigatraan**, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
- **modafiniil**, mida kasutatakse unehäirete raviks;
- **rosuvastatiin** või **muud statiinid**, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks.

Epclusa võtmine ükskõik milliseга nimetatud ravimiteг võib takistada teie ravimite korralikku toimimist või süvendada mis tahes kõrvaltoimeid. Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust. Asendada või annust kohandada võib nii Epclusal kui ka teisel võetaval ravimil.

- **Pidage nõu arsti või apteekriga**, kui te võtate ravimeid, mida kasutatakse **maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu raviks**, kuna need ravimid võivad vähendada velpatasviiri taset veres. Nende ravimite hulka kuuluvad:
  - antatsiidid (nt alumiinium-/magneesiumhüdroksiid või kaltsiumkarbonaat). Neid tuleb võtta vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Epclusa't;
  - prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool ja esomeprasool). Epclusa't tuleb võtta koos toiduga 4 tundi enne prootonpumba inhibiitori kasutamist;
  - H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid (nt famotidiin, tsimetidiin, nizatidiin või ranitidiin). Kui te vajate neid ravimeid suurtes annustes, võib teie arst määrata teile teise ravimi või kohandada võetava ravimi annust.

Need ravimid võivad langetada velpatasviiri sisaldust teie veres. Kui te võtate ühte neist ravimiteг, määrab teie arst teile teise ravimi maohaavandite, kõrvetiste või happe tagasivoolu raviks või annab nõu, kuidas ja millal seda ravimit võtta.

### **Rasedus ja kontratseptsioon**

Epclusa toime raseduse ajal ei ole teada. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Epclusa't kasutatakse vahel koos ribaviriiniga. Ribaviriin võib teie sündimata lapsele kahju teha. Seetõttu on väga tähtis, et teie (või teie partner) ravi ajal või teatud aja jooksul pärast ravi lõppu ei rasestuks. Peate ribaviriini pakendi infolehe lõiku „Rasedus” eriti hoolikalt lugema. Pidage nõu oma arstiga ja paluge soovitada teile ja teie partnerile sobivat rasestumisvastast vahendit.

### **Imetamine**

**Ärge imetage Epclusa ravi ajal.** Ei ole teada, kas Epclusa toimeained sofosbuviiir ja velpatasviir erituvad inimese rinnapiima või ei.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Epclusa ei tohiks mõjutada teie võimet autot juhtida ja tööriistade või masinatega töötada.

## **3. Kuidas Epclusa't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Soovitav annus**

Soovitav annus on **üks tablett üks kord ööpäevas 12 nädala vältel.**

Neelake tablett tervelt alla koos toiduga või ilma. Ärge tabletti näriге, purustage ega poolitage, kuna see on väga kibeda maitseга.

**Kui te võtate antatsiidi**, võtke seda vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Epclusa't.

**Kui te võtate prootonpumba inhibiitorit**, võtke Epclusa't koos toiduga 4 tundi enne prootonpumba inhibiitori kasutamist.

**Kui te oksendate pärast Epclusa võtmist**, võib see mõjutada Epclusa kogust teie veres. See võib pärssida Epclusa toimet.

- Kui te oksendate **vähem kui 3 tundi pärast** Epclusa võtmist, võtke veel üks tablett.
- Kui te oksendate **rohkem kui 3 tundi pärast** Epclusa võtmist, ei ole vaja tabletti võtta enne, kui järgmise plaanilise annuse ajal.

#### **Kui te võtate Epclusa't rohkem kui ette nähtud**

Kui võtate kogemata soovitatavast annusest rohkem ravimit, võtke ühendust oma arstiga või pöörduge abi saamiseks kohe lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tabletipudel kaasa, nii saate hõlpsalt kirjeldada, mida te olete võtnud.

#### **Kui te unustate Epclusa't võtta**

On oluline, et te ei jäta selle ravimi annust vahele.

Kui teil jääb annus vahele, tehke kindlaks, kui palju aega on möödunud viimasest Epclusa võtmisest:

- **kui te märkate seda 18 tunni jooksul** ajast, mil te tavaliselt Epclusa't võtate, peate võtma tableti esimesel võimalusel. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal;
- **kui te märkate seda 18 tunni möödumisel või hiljem** ajast, mil te tavaliselt Epclusa't võtate, oodake ning võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust väikeste vahedega).

#### **Ärge lõpetage Epclusa võtmist**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud. Ravikuuri lõpuni tegemine on väga oluline, sest nii annate ravimitele parima võimaluse C-hepatiidi viirusinfektsiooni väljaravimiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

→**Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga.**

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

**Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga.** Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Epclusa't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Epclusa sisaldab

- **Toimeained on** sofosbuviiir ja velpatasviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiiri ja 100 mg velpatasviiri.
- **Teised koostisosad**  
*Tableti sisu:*  
kopovidoon, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat  
  
*Õhuke polümeerikate:*  
polüvinüülalkohol, titaandioksiid, polüetüleenglükool, talk, punane raudoksiid

### Kuidas Epclusa välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad rombikujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSP” ja teisel „7916”. Tablett on 20 mm pikk ja 10 mm lai.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- väliskarbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga

### Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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



**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.