

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epclusa 400 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Epclusa 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Epclusa 400 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Epclusa 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg sofosbuviiri ja 50 mg velpatasviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Epclusa 400 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Epclusa 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 14 mm x 7 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „S/V”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epclusa on näidustatud kroonilise C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks 3-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Epclusa'ga ravi peab alustama ja jälgima kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV, *chronic hepatitis C virus*) infektsiooniga patsientide ravikogemusega arst.

Annustamine

Epclusa soovitatav annus täiskasvanutel on üks 400 mg/100 mg tablett üks kord ööpäevas suu kaudu koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Epclusa soovitatav annus 3-aastastele ja vanematele lastele põhineb kehakaalul, nagu on esitatud tabelis 3.

Epclusa graanulitena on raviks kroonilise HCV-infektsiooniga 3-aastastele ja vanematele lastele, kellel on raskusi õhukese polümeerikattega tablettide neelamisega. Kui patsient kaalub < 17 kg, vt Epclusa 200 mg/50 mg või 150 mg/37,5 mg graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tabel 1. Soovitatav ravi ja kestus täiskasvanutel olenemata HCV genotüübist

Täiskasvanud patsientide populatsioon ^a	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 täiskasvanutele soovitatav alljärgnev annustamine:

Tabel 2. Ribaviriini annustamise juhised manustamisel koos Epclusa'ga dekompeenseeritud maksatsirroosiga täiskasvanutele

Täiskasvanud 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 kompenseeritud maksatsirroosiga täiskasvanud patsientidel (siirdamiseelselt või -järgselt), on ribaviriini soovitatav annus 1000/1200 mg (1000 mg täiskasvanud patsientidel, kelle kehakaal on < 75 kg ja 1200 mg täiskasvanud patsientidel, kelle kehakaal on ≥ 75 kg).

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

Tabel 3. Soovitatav ravi ja kestus lastel vanuses 3 aastat kuni < 18 aastat olenemata HCV genotüübist Epclusa tablettide kasutamisel*

Kehakaal (kg)	Epclusa tablettide annus	Sofosbuvüüri/velpatasviiri annus ööpäevas	Soovitatav raviskeem
≥ 30	üks 400 mg/100 mg tablett üks kord ööpäevas või kaks 200 mg/50 mg tabletti üks kord ööpäevas	400 mg/100 mg ööpäevas	Epclusa 12 nädala jooksul
17 kuni < 30	üks 200 mg/50 mg tablett üks kord ööpäevas	200 mg/50 mg ööpäevas	

* Epclusa graanulitena on raviks kroonilise HCV-infektsiooniga 3-aastastele ja vanematele lastele. Kui patsient kaalub < 17 kg, vt Epclusa 200 mg/50 mg või 150 mg/37,5 mg graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

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.

Täiskasvanud patsientidel, kes varasemale ravile NS5A inhibiitorit sisaldava raviskeemiga ei ole 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 vaja Epclusa annust kohandada.

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Epclusa't kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klass A, B või C) patsientide jaoks ei ole vaja Epclusa annust kohandada (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 ja 5.1).

Lapsed

Epclusa ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

Ravimid, mis omavad tugevat P-gp ja/või tsütokroom P450 (CYP) indutseerivat toimet (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, rifabutiin ja naistepuna) (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 sisaldavate raviskeemide kasutamisel kombinatsioonis amiodarooniga on esinenud eluohtlikke raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Bradükardia on üldjuhul tekkinud mõne tunni või mõne päeva jooksul, kuid mõnel juhul on see tekkinud ka hiljem, enamasti kuni 2 nädala jooksul pärast C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravi alustamist.

Amiodarooni võivad 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 ravi alustamisel patsientide südametegevust samaaegse manustamise esimese 48 tunni jooksul haiglas hoolikalt jälgida; seejärel tuleb patsiendil vähemalt esimese 2 ravinädala jooksul jälgida iga päev südame löögisagedust ambulatoorselt või ise mõõtes.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb südametegevust eespool kirjeldatud viisil jälgida ka patsientidel, kes on katkestanud amiodaroonravi viimase paari kuu jooksul ja alustavad Epclusa'ga ravi.

Kõiki patsiente, kes kasutavad samaaegselt või on hiljuti kasutanud amiodarooni, tuleb hoiatada bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

Samaaegne HCV/HBV (B-hepatiidi viiruse) infektsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ravimitega 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.

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

Raske neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate ESRD patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Epclusa't kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Epclusa kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet teavet patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min (vt lõik 5.2).

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

Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp ja/või mõõdukat CYP indutseerivat toimet (nt efavirens, modafiniil, okskarbasepiin või rifapentiin), 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 ilmnenu, 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/kobitsistaadi/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 kontroll, 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.

CPT klass C maksatsirroos

CPT klass C maksatsirroosiga patsientidel ei ole Epclusa ohutust ja efektiivsust hinnatud (vt lõik 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.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 4 leiate näited koostoimetest P-gp (digoksiini), BCRP (rosuvastatiini) ja OATP (pravastatiini) tundlike substraatidega.

Teiste ravimite võime mõjutada Epclusa toimet

Sofosbuviir 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 ja/või tugevat CYP2B6, CYP2C8 või CYP3A4 indutseerivat toimet omavad ravimid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, rifabutiin ja naistepuna) võivad sofosbuviiri või velpatasviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib sofosbuviiri/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 efavirens, modafiniil, okskarbacepiin või rifapentiin), võivad sofosbuviiri 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 sofosbuviiri 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.

DAA-ravi mõju maksas metaboliseeruvatele ravimitele

Maksas metaboliseeritavate ravimite (nt immunosupressiivsed ravimid nagu kaltsineuriini inhibiitorid) farmakokineetikat võivad mõjutada maksafunktsiooni muutused DAA-ravi ajal, mis on seotud HCV kliirensiga.

Epclusa ja teiste ravimite koostoimed

Tabelis 4 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 sofosbuviiri/velpatasviiri või velpatasviiri ja sofosbuviiri kui eraldiseisvate ravimitega teostatud uuringutele või on eeldatavad ravimi koostoimed, mis võivad sofosbuviiri/velpatasviiri kasutamisel tekkida. Tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 4. Epclusa ja teiste ravimite koostoimed

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
MAO HAPPELISUST VÄHENDAVAL RAVIMID					
					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> ↔ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir				Epclusa't ja antatsiide on soovitatav manustada 4-tunnise vahega.

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-retseptori antagonistid</i>					
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus) ^c Famotidiin manustatud samaaegselt koos Epclusa'ga ^d Tsimetidiin ^e Nisatidiin ^e Ranitidiin ^e (Mao pH tõus)	Sofosbuviir	↔	↔		H ₂ -retseptori antagonistide võib manustada üheaegselt koos Epclusa'ga 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)/sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus) ^c Famotidiin manustatud 12 tundi enne Epclusa't ^d (Mao pH tõus)	Sofosbuviir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasviir	↔	↔		
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>					
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus tühja kõhuga) ^c Omeprasool manustatud samaaegselt koos Epclusa'ga ^d Lansoprasool ^e Rabeprasool ^e Pantoprasool ^e Esomeprasool ^e (Mao pH tõus)	Sofosbuviir	↓ 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'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)		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Omeprasool (20 mg kord ööpäevas)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus täis kõhuga) ^c	Sofosbuviiir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
Omeprasool manustatud 4 tundi pärast Epclusa ^t (Mao pH tõus)	Velpatasviir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARÜTMIKUMID					
Amiodaroon	Mõju amiodarooni, velpatasviiri ja sofosbuviiiri kontsentratsioonidele ei ole teada.				Amiodarooni manustamisel koos sofosbuviiiri sisaldava raviskeemiga võib tekkida tõsine sümptomaatiline bradükardia. Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Epclusa'ga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
Digoksiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviiir				Epclusa manustamine koos digoksiiniga võib tõsta digoksiini kontsentratsiooni. Koosmanustamisel Epclusa'ga tuleb olla ettevaatlik ning jälgida digoksiini terapeutilist kontsentratsiooni.
Digoksiin (0,25 mg ühekordne annus) ^f /velpatasviir (100 mg ühekordne annus) (P-gp inhibeerimine)	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir <i>Täheldatud:</i> Digoksiin				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANDID					
Dabigatraaneteksilaat (P-gp inhibeerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Dabigatraan ↔ Sofosbuviiir ↔ Velpatasviir				Epclusa koosmanustamisel dabigatraaneteksilaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine, otsides veritsus- ja aneemia nähte. 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.
ANTIKNVULSANDID					
Fenütoiin Fenobarbitaal (P-gp ja CYP indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviiir ↓ Velpatasviir				Epclusa on vastunäidustatud fenobarbitaali ja fenütoiiniga (vt lõik 4.3).

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Karbamasepiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Velpatasviir <i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir				Epclusa on vastunäidustatud karbamasepiiniga (vt lõik 4.3).
	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)			
Okskarbasepiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviiir ↓ Velpatasviir				Epclusa koosmanustamine okskarbasepiiniga vähendab eeldatavalt sofosbuviiiri ja velpatasviiri kontsentratsiooni, tingides seega Epclusa ravitoime nõrgenemist. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
SEENEVASTASED RAVIMID					
Ketokonasool	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviiir				Epclusa ega ketokonasooli annuseid ei ole vaja kohandada.
Ketokonasool (200 mg kaks korda ööpäevas)/velpatasviir (100 mg ühekordne annus) ^d (P-gp ja CYP-ide inhibeerimine) Itrakonasool ^c Vorikonasool ^c Posakonasool ^c Isavukonasool ^c	Mõju ketokonasooli ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ketokonasool <i>Täheldatud:</i> Velpatasviir				
	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)			
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID					
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^d (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Mõju rifampitsiini ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Rifampitsiin <i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir				Epclusa on vastunäidustatud rifampitsiiniga (vt lõik 4.3).
	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)			
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas)/velpatasviir (100 mg ühekordne annus) (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Mõju rifampitsiini ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Rifampitsiin <i>Täheldatud:</i> Velpatasviir				
	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)			

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifabutiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Velpatasviir <i>Täheldatud:</i> Sofosbuviir				Epclusa on vastunäidustatud rifabutiiniga (vt lõik 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir				Epclusa koosmanustamine rifapentiiniga vähendab eeldatavalt sofosbuviiri ja velpatasviiri kontsentratsiooni, tingides seega Epclusa ravitoime nõrgenemist. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID					
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat	On ilmnenud, et Epclusa tõstab tenofoviiri ekspositsiooni (P-gp inhibitsioon). Epclusa kasutamisel koos erinevate tenofoviirdisoproksiilfumaraati/emtritsitabiini sisaldavate HIV raviskeemidega oli tenofoviiri ekspositsiooni (AUC ja C _{max}) tõus ligikaudu 40...80%. Patsiente, kes saavad Epclusa't samaaegselt tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerufunktsiooni jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.4).				
Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (600/200/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Efavirens	↔	↔	↔	Epclusa koosmanustamine efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga vähendab eeldatavalt velpatasviiri kontsentratsiooni. Epclusa koosmanustamine efavirensit hõlmavate raviskeemidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
	Sofosbuviir	↑ 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/ rilpiviriin / tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/25/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Rilpiviriin	↔	↔	↔	Epclusa ega emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmise määra (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: HIV PROTEAASI INHIBIITORID					
Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300/100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Atasanaviir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Epclusa, (ritonaviiri abil võimendatud) atasanaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg/100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Darunaviir	↔	↔	↔	Epclusa, (ritonaviiri abil võimendatud) darunaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↔	↔	↔	
	Sofosbuviir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasviir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Ritonaviiri abil võimendatud lopinaviir (4 × 200 mg/50 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Lopinaviir	↔	↔	↔	Epclusa, (ritonaviiri abil võimendatud) lopinaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↔	↔	↔	
	Sofosbuviir	↓ 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)	
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: INTEGRAASI INHIBIITORID					
Raltegraviir (400 mg kaks korda ööpäevas) ^g + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Raltegraviir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Epclusa, raltegraviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegraviir/kobitsistaat/ emtritsitabiin/ tenofoviiralafenamiidfumaraat (150/150/200 mg/10 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Elvitegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega elvitegraviiri/kobitsistaadi/ emtritsitabiini/tenofoviir- alafenamiidfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Kobitsistaat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofoviiralaf enamiid	↔	↔		
	Sofosbuviir	↔	↑ 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)	
Elvitegraviir/kobitsistaat/ emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (150/150/200 mg/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Elvitegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega elvitegraviiri/kobitsistaadi/ emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Kobitsistaat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegraviir (50 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Dolutegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega dolutegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	
TAIMSED TOIDULISANDID					
Naistepuna (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir				Epclusa on vastunäidustatud naistepunaga (vt lõik 4.3).
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID					
Atorvastatiin (40 mg ühekordne annus) + sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^d	<i>Täheldatud:</i> Atorvastatiin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Epclusa ega atorvastatiini annuste kohandamine ei ole vajalik.
Rosuvastatiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir				Epclusa koosmanustamine rosuvastatiiniga suurendab rosuvastatiini kontsentratsiooni, mida seostatakse müopaatia, sh rabdomüolüüsi riski suurenemisega. Rosuvastatiini võib koos Epclusa'ga manustada kuni 10 mg annusena.
Rosuvastatiin (10 mg ühekordne annus)/velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^d	<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				

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmise määra (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Pravastatiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviiir				Epclusa ega pravastatiini annuseid ei ole vaja kohandada.
Pravastatiin (40 mg ühekordne annus)/velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^d	<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 Epclusa'ga tuleb patsienti hoolikalt jälgida statiinide kõrvaltoimete suhtes ja vajadusel kaaluda statiinide annuse vähendamist.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID					
Metadoon [Metadooni säilitusravi (30...130 mg/ööpäevas)]/sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	R-metadoon	↔	↔	↔	Epclusa 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				
IMMUNOSUPRESSANDID					
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus)/sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^f	Tsüklosporiin	↔	↔		Samaaegse manustamise alguses ei ole Epclusa ega tsüklosporiini annuseid vaja kohandada. Hiljem võib vajalik olla pidev monitoorimine ja tsüklosporiini annuse kohandamine.
	Sofosbuviiir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus) ^f /velpatasviir (100 mg ühekordne annus) ^d	Tsüklosporiin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasviir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Takroliimus (5 mg ühekordne annus) ^f /sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) ^d	Takroliimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Samaaegse manustamise alguses ei ole Epclusa ega takroliimuse annuseid vaja kohandada. Hiljem võib vajalik olla pidev monitoorimine ja takroliimuse annuse kohandamine.
	Sofosbuviir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takroliimus	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID					
Norgestimaat/etüüülöstradiool (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/etüüülöstradiool 0,025 mg)/sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	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) ^d	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 Epclusa'na.
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 raseda andmed).

Sofosbuviir

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

Sofosbuviiri 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 sofosbuviir, sofosbuviiri metaboliidid või velpatasviir erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud sofosbuviiri 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 sofosbuviiri 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 ohutusprofiil tehti kindlaks III faasi kliiniliste uuringute põhjal genotüübi 1, 2, 3, 4, 5 või 6 HCV infektsiooniga patsientidel ja turuletulekujärgsetes tingimustes. Kliinilistes uuringutes ei tuvastatud Epclusa'ga seotud kõrvaltoimeid. Turuletuleku järgsel perioodil, kui sofosbuviiri sisaldavaid tooteid on kasutatud koos amiodarooniga, on täheldatud bradükardiat ja südameblokaadi ning pärast ravi DAA-dega HCV/HBV-ga nakatunud patsientidel on täheldatud HBV reaktivatsiooni (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõte

Epclusa kõrvaltoimete hinnangud tuginevad kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest kogemustest saadud ohutusandmetel. Kõik kõrvaltoimed on toodud tabelis 5. Alljärgnevad kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 5. Tuvastatud kõrvaltoimed Epclusa korral

Esinemissagedus	Ravimi kõrvaltoime
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	oksendamine ^a
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	lööve ^b
Aeg-ajalt	angioödeem ^b

a. Kõrvaltoimet täheldati lastel vanuses 3 kuni < 6 aastat.

b. Kõrvaltoimed tuvastati sofosbuviiri/velpatasviiri sisaldavate ravimpreparaatide turuletulekujärgse järelevalve käigus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame rütmihäired

Sofosbuviiri sisaldavate raviskeemide kasutamisel kombinatsioonis amiodarooni ja/või teiste südame löögisagedust vähendavate ravimitega on esinenud raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Nahakahjustused

Esinemissagedus teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom.

Lapsed

Täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas Epclusa kliinilistes uuringutes täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega. Lastel vanuses 3 kuni < 6 aastat täheldati Epclusa väga sagedase kõrvaltoimena oksendamist. Epclusa ohutuse hindamine 3-aastastel ja vanematel lastel põhineb II faasi avatud kliinilise uuringu andmetel (uuring 1143), millesse kaasatud 216 patsienti raviti sofosbuviiri/velpatasviiriga 12 nädalat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sofosbuviiri ja velpatasviiri suurimad dokumenteeritud annused olid vastavalt 1200 mg ühekordne annus ja 500 mg ühekordne annus. Neis tervetel täiskasvanud vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud nimetatud annuste juures mingeid ebasoodsaid toimeid. 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: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; 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 inhibeerib mitokondriaalset RNA polümeraasi.

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

Viirusvastane toime

Sofosbuviiri ja velpatasviiri 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) määrad võrreldes laboratoorsetest tüvedest pärinevate NS5B ja NS5A järjestusi kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonidega on

esitatud tabelis 6. Sofosbuviiri ja velpatasviiri EC₅₀ määrad võrreldes kliiniliste isolaatidega on esitatud tabelis 7.

Tabel 6. Sofosbuviiri ja velpatasviiri aktiivsus võrreldes laboratoorsete täispikkade või kimäärsete replikonidega

Replikoni genotüüp	Sofosbuviiri EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasviiri EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005...0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002...0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021...0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006...0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = ei ole saadaval

- Sama laboratoorse replikoniga tehtud mitme eksperimendi väärtuste aritmeetiline keskmine.
- Katsetes kasutati stabiilseid kimäärseid 1b replikone, mis kannavad NS5B geene genotüübist 2b, 5a või 6a.
- L31 või M31 polümorfisme sisaldavaid täispikki NS5A geene kandvate täispikkade NS5A replikonide või kimäärsete NS5A replikonide mitmesuguste tüvede andmed.
- NS5A aminohappeid 9...184 kandva kimäärse NS5A replikoni andmed.

Tabel 7. Sofosbuviiri 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	Sofosbuviiri EC ₅₀ mediaan, nM (vahemik)	Kliiniliste isolaatide arv	Velpatasviiri EC ₅₀ 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 manulus ei avaldanud sofosbuviiri HCV-vastasele toimele mingit mõju, kuid vähendas 13-kordselt velpatasviiri HCV-vastast toimet HCV genotüübi 1a replikonidele.

Sofosbuviiri 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 sofosbuviirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Vähenenud vastuvõtlikkus sofosbuviirile 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 sofosbuviirile ning vähendas viiruse replikatsioonivõimet võrreldes vastava metsiktüübiga 89...99%. Biokeemilistes katsetes oli sofosbuviiri aktiivse trifosfaadi (GS-461203) võime inhibeerida NS5B

polümeraasi ekspresiooni 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 (IC₅₀).

Mitme genotüübi, sh 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a ja 6a rakukultuurides valiti *in vitro* velpatasviirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Variandid 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 virooloogilise ravivastuse puudumise tõttu resistentsuse analüüsi kaasamiseks. Veel üks patsient, kellel oli ravieelselt HCV genotüübi 3 infektsioon, taasnakatus virooloogilise ravivastuse puudumise ajal genotüübi 1a HCV-ga ning arvati virooloogilisest analüüsist välja. Ühelgi HCV genotüübi 2, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsiendil ei esinenud virooloogilise ravivastuse puudumist.

Kahest virooloogilise ravivastuse puudumisega genotüübi 1 patsiendist ühel oli virooloogilise 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 virooloogilise 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 virooloogilise ravivastuse puudumise tõttu resistentsuse analüüsi kaasamiseks. Virooloogilise 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 virooloogilise ravivastuse puudumine ja temal ei olnud sel ajal NS5A ega NS5B RAV-e.

Kahel HCV genotüübiga 3 patsiendil tekkis virooloogilise ravivastuse puudumine ja ühel neist tekkis sel ajal NS5A RAV Y93H. Ühel teisel patsiendil oli ravieelselt ja virooloogilise 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 ribaviriiniga 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 prevaletsus 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 8. 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 9. Uuringus ASTRAL-3 tuvastati ravieelselt Y93H RAV 9%-l Epclusa'ga ravitud patsientidest.

Tabel 8. 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 9. SVR12 patsientidel, kellel oli või ei olnud ravieelselt Y93H, otsustusväärtsus 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 viroloogilise 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 10 on esitatud selle uuringu Epclusa + RBV 12-nädalase ravirühma patsientide AVR12 nii ravieelsete NS5A RAV-idega kui ka ilma nendeta patsientidel.

Tabel 10. SVR12 patsientidel, kellel olid või ei olnud ravieelselt NS5A RAV-id, HCV genotüüpide kaupa (uuring ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 nädalat			
	Genotüüp 1	Genotüüp 3	Genotüüp 2 või 4	Kokku
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.

Lapsed

NS5A ja NS5B RAV-ide olemasolu ravi tulemust ei mõjutanud; kõigil patsientidel, kellel olid ravieelsed NS5A (n = 29) või NS5B NI (n = 6) RAV-id, saavutati pärast 12-nädalast ravi Epclusa'ga püsiv virooloogiline ravivastus.

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 toimetehhanismidega 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, ühes 3. faasi uuringus samaaegse HCV/HIV-1 nakkusega HCV genotüüpide 1...6 infektsiooniga patsientidel ja ühes 2. faasi uuringus HCV nakkusega ja dialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel; nende uuringute kokkuvõttes on toodud tabelis 11.

Tabel 11. 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)
GS-US-342-4062	TN ja TE maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita koos dialüüsi vajava ESRD-ga	Epclusa 12 nädalat (59)

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

Ribaviirini 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 sofosbuvüüriga ning uuringus ASTRAL-4 kombinatsioonis Epclusa'ga. Ribaviirini annuseid kohandati kooskõlas teabega ribaviirini 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 viroloogiline 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/m²; 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 12 on esitatud uuringu ASTRAL-1 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa. Ükski platseeborühma patsient ei saavutanud SVR12.

Tabel 12. 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 virooloogilise ravivastuse puudumine	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Retsidiiv ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Muu ^b	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 virooloogilise 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 mittedaanud 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/m²; 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 13 on esitatud uuringu ASTRAL-2 SVR12 väärtused.

Tabel 13. 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 virooloogilise ravivastuse puudumine	0/134	0/132
Retsidiiv ^a	0/133	5% (6/132)
Muu ^b	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/m²; 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 14 on esitatud uuringu ASTRAL-3 SVR12 väärtused.

Tabel 14. SVR12 uuringus ASTRAL-3 (HCV genotüüp 3)

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

Tabel 15. Valitud alarühmade SVR12 uuringus ASTRAL-3 (HCV genotüüp 3)

	Epclusa 12 nädalat		SOF + RBV 24 nädalat^a	
	Varem ravimata (n = 206)	Varem ravitud (n = 71)	Varem ravi mittesaanud (n = 201)	Varem ravitud (n = 69)
SVR12				
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/m². 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 ravieelne HCV RNA tase vähemalt 800 000 RÜ/ml, 55% olid varem ravitud; 90%-l ja 95%-l patsientidest oli ravieelselt vastavalt CPT klass B tsirroos ja lõppstaadiumis maksahaiguse mudeli (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) skoor ≤ 15 .

Tabelis 16 on esitatud uuringu ASTRAL-4 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa.

Tabel 16. Uuringu ASTRAL-4 SVR12 HCV genotüüpide kaupa

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

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 17 on esitatud HCV genotüübi 1 või 3 infektsiooniga patsientide viroloogiline tulemus uuringus ASTRAL-4.

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

Tabel 17. HCV genotüübi 1 või 3 infektsiooniga patsientide viroloogiline tulemus uuringus ASTRAL-4

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

a. Ühelgi HCV genotüübi 1 infektsiooniga patsiendil ei esinenud raviaegset viroloogilise ravivastuse puudumist.

b. Ühel patsiendil ilmnis raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine; selle patsiendi farmakokineetilised andmed osutasid ravirežiimi rikkumisele.

c. Ühel patsiendil ilmnis raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine.

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

Tabelis 18 on esitatud SVR12 saavutanud patsientide CPT skoori näitajate muutused uuringus ASTRAL-4 (kõik 3 raviskeemi).

Tabel 18. Muutused SVR12 saavutanud patsientide CPT skoori näitajates 12. ja 24. ravijärgsel nädalal võrrelduna ravieelsega, uuring ASTRAL-4

	Albumiin	Bilirubiin	INR	Astsiit	Entsefalopaatia
12. ravijärgne nädal (N = 236), % (n/N)					
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)
Suurenenud 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
24. ravijärgne nädal (N = 236), % (n/N)					
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)

	Albumiin	Bilirubiin	INR	Astsiit	Entsefalopaatia
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 stabiilsel HIV-1 retroviirusvastasel raviskeemil, mis sisaldas emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati või abakaviiri/lamivudiini manustatuna koos ritonaviriiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga (atasanaviir, darunaviir või lopinaviir), rilpiviiri, raltegraviiri või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati/elvitegraviiri/kobitsistaati.

106 ravitud patsiendi mediaanne vanus 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/ μl (vahemik: 183...1513 rakku/ μl).

Tabelis 19 on esitatud uuringu ASTRAL-5 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa.

Tabel 19. 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 virooloogilise ravivastuse puudumine	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Retsidiiv ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Muu ^b	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 virooloogilise 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.

Kliinilised uuringud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel – uuring 4062

Uuring 4062 oli avatud kliiniline uuring, mille käigus hinnati 12-nädalast Epclusa'ga ravi 59-l HCV-nakkusega patsiendil, kellel oli dialüüsi vajav ESRD. Genotüübiga 1, 2, 3, 4, 6 või täpsemalt määratlemata HCV-infektsiooniga patsiente oli vastavalt 42%, 12%, 27%, 7%, 3% ja 9%. Uuringu alguses oli 29%-l patsientidel maksatsirroos, 22% olid varem ravi saanud, 32%-l oli tehtud neerusiirdamine, 92% said hemodialüüsravi ja 8% peritoneaaldialüüsravi; keskmine dialüüsil oldud aeg oli 7,3 aastat (vahemik: 0 kuni 40 aastat). Üldine SVR-i määr oli 95% (56/59); kolmest patsiendist, kelle puhul ei saavutatud SVR12, oli üks läbinud Epclusa'ga ravi ja tal oli tekkinud retsidiiv ning kaks ei vastanud virooloogilise ebaõnnestumise kriteeriumitele.

Lapsed

HCV-infektsiooniga 3-aastastel ja vanematel lastel hinnati 12-nädalase ravi efektiivsust sofosbuviiiri/velpatasviiriga II faasi avatud kliinilises uuringus, millesse kaasati 214 HCV-infektsiooniga patsienti.

Patsiendid vanuses 12 kuni < 18 aastat:

Sofosbuviiiri/velpatasviiri kasutamist hinnati 102 patsiendil vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3, 4 või 6. Kokku 80 patsienti (78%) olid varem ravimata ja 22 patsienti (22%) olid varem ravi saanud. Mediaanne vanus oli 15 aastat (vahemik: 12 kuni 17); 51% patsientidest olid naissoost; 73% olid europiidsest rassist, 9% olid mustanahalised ja 11% olid asiaadid; 14% olid hispaania/latiino päritolu; keskmine kehamassiindeks oli 22,7 kg/m² (vahemik: 12,9 kuni 48,9 kg/m²); keskmine kehakaal oli 61 kg (vahemik 22 kuni 147 kg); 58%-l olid ravieelsed HCV RNA tasemed 800 000 RÜ/ml või rohkem; uuringus osalejate osakaal, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3, 4 või 6, oli vastavalt 74%, 6%, 12%, 2% ja 6%; ühelgi patsiendil teadaolevalt tsirroosi ei olnud. Enamik patsiente (89%) oli nakatunud vertikaalse ülekande teel.

Püsiva virooloogilise ravivastuse üldine esinemissagedus oli 95% (97/102), HCV-infektsiooni genotüübiga 1 patsientidel 93% (71/76) ning oli 100% HCV-infektsiooni genotüübiga 2 patsientidel (6/6), genotüübiga 3 (12/12), genotüübiga 4 (2/2) ja genotüübiga 6 (6/6) patsientidel. Ühel patsiendil, kes varakult ravi katkestas, tekkis retsidiiv; ülejäänud neli, kes SVR12 ei saavutanud, ei vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt kadusid järelkontrollilt).

Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat:

Sofosbuviiiri/velpatasviiri kasutamist hinnati 71 patsiendil vanuses 6 kuni < 12 aastat, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3 ja 4. Kokku 67 patsienti (94%) olid varem ravimata ja 4 patsienti (6%) olid varem ravi saanud. Mediaanne vanus oli 8 aastat (vahemik: 6 kuni 11); 54% patsientidest olid naissoost; 90% olid europiidsest rassist, 6% olid mustanahalised ja 1% olid asiaadid; 10% olid hispaania/latiino päritolu; keskmine kehamassiindeks oli 17,4 kg/m² (vahemik: 12,8 kuni 30,9 kg/m²); keskmine kehakaal oli 30 kg (vahemik 18 kuni 78 kg); 48%-l olid ravieelsed HCV RNA tasemed 800 000 RÜ/ml või rohkem; uuringus osalejate osakaal, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3 või 4, oli vastavalt 76%, 3%, 15% ja 6%; ühelgi patsiendil teadaolevalt tsirroosi ei olnud. Enamik patsiente (94%) oli nakatunud vertikaalse ülekande teel.

Püsiva virooloogilise ravivastuse üldine esinemissagedus oli 93% (66/71), HCV-infektsiooni genotüübiga 1 patsientidel 93% (50/54), HCV-infektsiooni genotüübiga 3 patsientidel 91% (10/11) ning oli 100% HCV-infektsiooni genotüübiga 2 patsientidel (2/2) ja genotüübiga 4 (4/4) patsientidel. Ühel patsiendil ravi ajal virooloogilist ravivastust ei tekkinud; ülejäänud neli, kes SVR12 ei saavutanud, ei vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt kadusid järelkontrollilt).

Patsiendid vanuses 3 kuni < 6 aastat

Sofosbuviiiri/velpatasviiri kasutamist hinnati 41 varem ravi mittesaanud patsiendil vanuses 3 kuni < 6 aastat, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3 ja 4. Mediaanne vanus oli 4 aastat (vahemik: 3 kuni 5); 59% patsientidest oli naissoost; 78% olid europiidsest rassist, 7% olid mustanahalised, 10% hispaania/latiino päritolu; keskmine kehamassiindeks oli 17,0 kg/m² (vahemik: 13,9 kuni 22,0 kg/m²); keskmine kehakaal oli 19 kg (vahemik: 13 kuni 35 kg); 49%-l olid ravieelsed HCV RNA tasemed \geq 800 000 RÜ/ml; uuringus osalejate osakaal, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3 või 4, oli vastavalt 78%, 15%, 5% ja 2%; ühelgi patsiendil teadaolevalt tsirroosi ei olnud. Enamik patsiente (98%) oli nakatunud vertikaalse ülekande teel.

Püsiva virooloogilise ravivastuse üldine esinemissagedus oli 83% (34/41), HCV-infektsiooni genotüübiga 1 patsientidel 88% (28/32), HCV-infektsiooni genotüübiga 2 patsientidel 50% (3/6), genotüübiga 3 patsientidel 100% (2/2), nagu ka genotüübiga 4 patsientidel (1/1). Kõigil patsientidel tekkis ravi ajal virooloogiline ravivastus, ühelgi retsidiivi ei tekkinud. Seitse patsienti, kes SVR12 ei saavutanud, ei vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt kadusid järelkontrollilt).

Eakad

Epclusa kliinilistes uuringutes osales 156 vähemalt 65-aastast patsienti (12% kõigist 3. faasi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest). ≥ 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 ($n = 1425$) tasakaalukontsentratsiooni AUC_{0-24} keskmine vastavalt 1260, 13 970 ja 2970 ng•h/ml. Sofosbuviiri, GS-331007 ja velpatasviiri tasakaalukontsentratsiooni 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 µg/ml kuni 20 µg/ml ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. GS-331007 seonduvus inimese plasmavalkudega minimaalsel määral. Pärast ühekordse 400 mg [^{14}C]-sofosbuviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [^{14}C]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe ligikaudu 0,7.

Velpatasviir seondub ligikaudu $> 99,5\%$ ulatuses inimese plasmavalkudega ja seonduvus vahemikus 0,09 µg/ml kuni 1,8 µg/ml ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Pärast ühekordse 100 mg [^{14}C]-velpatasviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [^{14}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 karboksüülesteraasi 1 (CES1) katalüüsitud karboksüülestri ühendi järjestikust hüdrolyüüsi ja fosforamidaadi lõhustamist histidiinitriaadi 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-velpatasviiri annust moodustas suurema osa (> 98%) vereplasma radioaktiivsusest lähteravim. Inimese vereplasmas tuvastatud metaboliitideks olid monohüdroksüleeritud ja desmetüleeritud velpatasviir. Väljaheites esineb velpatasviir suures osas muutumatul kujul.

Eritumine

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

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-velpatasviiri 100 mg annust eritus [¹⁴C]-radioaktiivsusest kokku 95%, millest väljaheitega eritus ligikaudu 94% ja uriiniga 0,4%. Väljaheites esines velpatasviir suures osas muutumatul 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 Eplusa manustamist oli ligikaudu 15 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

In vitro katsetel põhinev sofosbuviiri/velpatasviiri koostoimepotentsiaal

Sofosbuviir 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.

Sofosbuviir 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

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

Eakad

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Kokkuvõtte allpool kirjeldatud erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse (NK) mõju kohta kokkupuutel Epclusa komponentidega võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega on esitatud tabelis 20.

Tabel 20. Erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse mõju kokkupuutele (AUC) sofosbuviiiriga, GS-331007 ja velpatasviiriga võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega

	HCV-negatiivsed isikud				HCV-nakkusega isikud		
	Kerge NK (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min /1,73m ²)	Mõõdukas NK (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min /1,73m ²)	Raske NK (eGFR < 30 ml/min /1,73m ²)	Dialüüsi vajav ESRD		Raske NK (eGFR < 30 ml/min /1,73m ²)	Dialüüsi vajav ESRD
				Manustatud 1 h enne dialüüsi	Manustatud 1 h pärast dialüüsi		
Sofosbuviiir	1,6-kordne \uparrow	2,1-kordne \uparrow	2,7-kordne \uparrow	1,3- kordne \uparrow	1,6- kordne \uparrow	~2-kordne \uparrow	1,8- kordne \uparrow
GS-331007	1,6-kordne \uparrow	1,9-kordne \uparrow	5,5-kordne \uparrow	\geq 10- kordne \uparrow	\geq 20- kordne \uparrow	~7-kordne \uparrow	18- kordne \uparrow
Velpatasviir	-	-	1,5-kordne \uparrow	-	-	-	1,4- kordne \uparrow

Sofosbuviiiri farmakokineetikat uuriti kerge (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min/1,73 m²), mõõduka (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) ja raske (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel ning hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel pärast sofosbuviiiri ühekordset 400 mg annust võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) patsientidega. GS-331007 eemaldub tõhusalt hemodialüüsiga, ligikaudu 53% ekstraktsiooni määraga. Pärast sofosbuviiiri 400 mg ühekordset annust eemaldus 4-tunnise hemodialüüsi käigus ligikaudu 18% manustatud annusest.

HCV-nakkusega ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kelle raviks kasutati sofosbuviiiri 200 mg koos ribaviriiniga (n = 10) või sofosbuviiiri 400 mg koos ribaviriiniga (n = 10) 24 nädala jooksul või ledipasviiri/sofosbuviiiri 90/400 mg (n = 18) 12 nädala jooksul, oli sofosbuviiiri ja GS-331007 farmakokineetika võrreldav raske neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Velpatasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 100 mg velpatasviiri annusega raske (eGFR < 30 ml/min Cockcrofti-Gaulti järgi) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel.

Sofosbuviiiri, GS-331007 ja velpatasviiri farmakokineetikat uuriti HCV-nakkusega ja dialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel, kellele manustati 12 nädala jooksul Epclusa't (n = 59) ning neid võrreldi ilma neerufunktsiooni kahjustuseta patsientidega sofosbuviiiri/velpatasviiri 2/3 faasi uuringutes.

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) täiskasvanud patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli sofosbuviiiri AUC₀₋₂₄ mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 126% ja 143% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC₀₋₂₄ oli vastavalt 18% ja 9% kõrgem. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV

infektsiooniga täiskasvanud patsientidel näitas, et maksatsirroos (sh dekompenbeeritud maksatsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiri 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) täiskasvanud patsientidele. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide velpatasviiri kogu vereplasma ekspositsioon (AUC_{inf}) sarnane. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV infektsiooniga patsientidel näitas, et maksatsirroos (sh dekompenbeeritud maksatsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet velpatasviiri ekspositsioonile (vt lõik 4.2).

Kehakaal

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

Lapsed

Sofosbuviiri, GS-331007 ja velpatasviiri kontsentratsioonid 3-aastastel ja vanematel lastel, kes said üks kord ööpäevas sofosbuviiri/velpatasviiri suukaudseid annuseid 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg või 150 mg/37,5 mg ööpäevas, olid sarnased kontsentratsioonidega täiskasvanutel, kes kasutasid üks kord ööpäevas sofosbuviiri/velpatasviiri annuseid 400 mg/100 mg.

Sofosbuviiri, GS-331007 ja velpatasviiri farmakokineetikat lastel vanuses alla 3 aasta ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sofosbuviir

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

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

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

Velpatasviir

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

Velpatasviir ei olnud rasH2 transgeensete hiirte 6-kuulises ja rottide 2-aastasest 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 tõsisid väärenguid AUC ekspositsioonidel, mis ületasid kuni 0,7-kordselt inimese ekspositsiooni

soovitava 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 (E1208)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
naatriumkroskarmelloos (E468)
magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool (E1521)
talk (E533b)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist lastekindel kork ja mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti ja polüesterspiraali.

Pakendi suurus: 1 pudel 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

EU/1/16/1116/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. juuli 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epclusa 200 mg/50 mg kaetud graanulid kotikeses
Epclusa 150 mg/37,5 mg kaetud graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Epclusa 200 mg/50 mg kaetud graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 200 mg sofosbuviri ja 50 mg velpatasviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kotike sisaldab 304 mg laktoosi (monohüdraadina).

Epclusa 150 mg/37,5 mg kaetud graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 150 mg sofosbuviri ja 37,5 mg velpatasviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kotike sisaldab 228 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud graanulid.

Epclusa 200 mg/50 mg suukaudsed graanulid, üheannuseline kotike (üks kotike sisaldab 100 suukaudset graanulit, 2,0/0,5 mg graanul)

Valged kuni valkjad läbimõõduga 2 mm kaetud graanulid kotikeses.

Epclusa 150 mg/37,5 mg suukaudsed graanulid, üheannuseline kotike (üks kotike sisaldab 75 suukaudset graanulit, 2,0/0,5 mg graanul)

Valged kuni valkjad läbimõõduga 2 mm kaetud graanulid kotikeses.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epclusa on näidustatud kroonilise C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks 3-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Epclusa'ga ravi peab alustama ja jälgima kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV, *chronic hepatitis C virus*) infektsiooniga patsientide ravikogemusega arst.

Annustamine

Epclusa soovitatav annus 3-aastastel ja vanematel lastel põhineb kehakaalul (nagu on esitatud tabelis 3). Seda võib võtta nii koos toiduga kui ka ilma (vt lõik 5.2).

Epclusa tabletina on raviks kroonilise HCV-infektsiooniga patsientidele. Vt Epclusa 400 mg/100 mg või 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tabel 1. Soovitatav ravi ja kestus täiskasvanutel olenemata HCV genotüübist

Täiskasvanud patsientide populatsioon ^a	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 täiskasvanutele soovitatav alljärgnev annustamine:

Tabel 2. Ribaviriini annustamise juhised manustamisel koos Epclusa'ga dekompeenseeritud maksatsirroosiga täiskasvanutele

Täiskasvanud 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-ni (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 hemoglobiinisisalduse alusel vastavalt kliinilisele näidustusele.
CPT klass B või C, pärast siirdamist	

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

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

Tabel 3. Soovitatav ravi ja kestus lastel vanuses 3 aastat kuni < 18 aastat olenemata HCV genotüübist Epclusa suukaudsete graanulite kasutamisel*

Kehakaal (kg)	Epclusa graanulite annus	Sofosbuvüüri/velpatasviiri annus ööpäevas	Soovitatav raviskeem
≥ 30	kaks 200 mg/50 mg kotikest graanuleid üks kord ööpäevas	400 mg/100 mg ööpäevas	Epclusa 12 nädala jooksul
17 kuni < 30	üks 200 mg/50 mg kotike graanuleid üks kord ööpäevas	200 mg/50 mg ööpäevas	
< 17	üks 150 mg/27,5 mg kotike graanuleid üks kord ööpäevas	150 mg/37,5 mg ööpäevas	

* Epclusa tabletina on raviks kroonilise HCV-infektsiooniga patsientidele. Vt Epclusa 400 mg/100 mg või 200 mg/50 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

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 lisaannus 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.

Täiskasvanud patsientidel, kes varasemale ravile NS5A inhibiitorit sisaldava raviskeemiga ei ole 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 vaja Epclusa annust kohandada.

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Epclusa't kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klass A, B või C) patsientide jaoks ei ole vaja Epclusa annust kohandada (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 ja 5.1).

Lapsed

Epclusa ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Epclusa't võib võtta koos toiduga või ilma.

Epclusa suukaudsete graanulite neelamise hõlbustamiseks võib kasutada toitu või vett, nagu allpool kirjeldatud. Samuti võib Epclusa suukaudsed graanulid alla neelata ilma toidu või veeta.

Epclusa graanulite võtmine koos toiduga neelamise hõlbustamiseks

Graanulite neelatavuse parandamiseks koos toiduga manustamisel tuleb patsiente juhendada, et nad puistaksid graanulid ühele või mitmele lusikataiele mittehappelisele pehmele toidule, mis on kas toatemperatuuril või jahedam. Patsiente tuleb juhendada, et nad manustaksid Epclusa suukaudsed graanuleid 15 minuti jooksul pärast kergelt toiduga segamist ja neelaksid kogu sisu ilma närimata tervenisti alla, et vältida kibedat maitset. Mittehappeliste toiduainete näited on muu hulgas šokolaadisiirup ja jäätis.

Epclusa suukaudsete graanulite võtmine koos veega neelamise hõlbustamiseks

Koos veega manustamisel tuleb patsiente juhendada, et graanulid võib võtta otse suhu ja koos veega alla neelata. Patsiente tuleb juhendada, et nad neelaksid kotikes(t)e sisu tervenisti ilma närimata alla.

Epclusa suukaudsete graanulite võtmine ilma toidu või veeta

Ilma toidu või veeta manustamisel tuleb patsiente juhendada, et graanulid võib võtta otse suhu ja alla neelata. Patsiente tuleb juhendada, et nad neelaksid kogu kotikes(t)e sisu ilma närimata alla (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ravimid, mis omavad tugevat P-glükoproteiini (P-gp) ja/või tugevat tsütokroom P450 (CYP) indutseerivat toimet (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, rifabutiin ja naistepuna) (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 sisaldavate raviskeemide kasutamisel kombinatsioonis amiodarooniga on esinenud eluohtlikke raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Bradükardia on üldjuhul tekkinud mõne tunni või mõne päeva jooksul, kuid mõnel juhul on see tekkinud ka hiljem, enamasti kuni 2 nädala jooksul pärast C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravi alustamist.

Amiodarooni võivad 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 ravi alustamisel patsientide südametegevust samaaegse manustamise esimese 48 tunni jooksul haiglas hoolikalt jälgida; seejärel tuleb patsiendil vähemalt esimese 2 ravinädala jooksul jälgida iga päev südame löögisagedust ambulatoorselt või ise mõõtes.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb südametegevust eespool kirjeldatud viisil jälgida ka patsientidel, kes on katkestanud amiodaroonravi viimase paari kuu jooksul ja alustavad Epclusa'ga ravi.

Kõiki patsiente, kes kasutavad samaaegselt või on hiljuti kasutanud amiodarooni, tuleb hoiatada bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

Samaaegne HCV/HBV (B-hepatiidi viiruse) infektsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ravimitega 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.

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

Raske neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate ESRD patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Epclusa't kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Epclusa kasutamisel kombinatsioonis ribaviiriiniga vt ka ribaviiriini 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 ja/või mõõduka tugevusega CYP indutseerijatega

Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp ja/või mõõdukat CYP indutseerivat toimet (nt efavirens, modafiniil, okskarbasepiin või rifapentiin), 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 ilmnenu, 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 kontroll, 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.

CPT klass C maksatsirroos

CPT klass C maksatsirroosiga patsientidel ei ole Epclusa ohutust ja efektiivsust hinnatud (vt lõik 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.

Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 4 leiate näited koostoimetest P-gp (digoksiini), BCRP (rosuvastatiini) ja OATP (pravastatiini) tundlike substraatidega.

Teiste ravimite võime mõjutada Epclusa toimet

Sofosbuviir 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 ja/või tugevat CYP2B6, CYP2C8 või CYP3A4 indutseerivat toimet omavad ravimid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, rifabutiin ja naistepuna) võivad sofosbuviiri või velpatasviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib sofosbuviiri/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 efavirens, modafiniil, okskarbasepiin või rifapentiin), võivad sofosbuviiri 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 sofosbuviiri 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.

DAA-ravi mõju maksas metaboliseeruvatele ravimitele

Maksas metaboliseeritavate ravimite (nt immunosupressiivsed ravimid nagu kaltsineuriini inhibiitorid) farmakokineetikat võivad mõjutada maksafunktsiooni muutused DAA-ravi ajal, mis on seotud HCV kliirensiga.

Epclusa ja teiste ravimite koostoimed

Tabelis 4 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 sofosbuviri/velpatasviiri või velpatasviiri ja sofosbuviri kui eraldiseisvate ravimitega teostatud uuringutele või on eeldatavad ravimi koostoimed, mis võivad sofosbuviri/velpatasviiri kasutamisel tekkida. Tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 4. Epclusa ja teiste ravimite koostoimed

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
MAO HAPPELISUST VÄHENDAVALD RAVIMID					
					Velpatasviiri lahustuvus langeb pH tõustes. Mao pH-d tõstvad ravimid vähendavad eeldatavalt velpatasviiri kontsentratsiooni.
Antatsiidid					
Nt alumiinium- või magneesiumhüdroksiid; kaltsiumkarbonaat (Mao pH tõus)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa't ja antatsiide on soovitatav manustada 4-tunnise vahega.
H₂-retseptori antagonistid					
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg ühekordne annus) ^c Famotidiin manustatud samaaegselt koos Epclusa'ga ^d Tsimetidiin ^e Nisatidiin ^e Ranitidiin ^e (Mao pH tõus)	Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -retseptori antagonistide võib manustada üheaegselt koos Epclusa'ga või erinevatel aegadel annustena, mis ei ületa annuseid, mis on võrreldavad 40 mg famotidiiniga kaks korda ööpäevas.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Famotidiin (40 mg ühekordne annus)/sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus) ^c	Sofosbuviiir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidiin manustatud 12 tundi enne Epclusa ^t ^d	Velpatasviir	↔	↔		
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>					
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus tühja kõhuga) ^c	Sofosbuviiir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitav. Juhul kui nende samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, manustatakse Epclusa ^t koos toiduga 4 tundi enne prootonpumba inhibiitoreid, mille maksimaalne annus on võrreldav 20 mg omeprasooliga.
Omeprasool manustatud samaaegselt koos Epclusa ^t ^d	Velpatasviir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Lansoprasool ^c Rabeprasool ^c Pantoprasool ^c Esomeprasool ^c					
(Mao pH tõus)					
Omeprasool (20 mg kord ööpäevas)/ sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg ühekordne annus täis kõhuga) ^c	Sofosbuviiir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
Omeprasool manustatud 4 tundi pärast Epclusa ^t ^d	Velpatasviir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
(Mao pH tõus)					

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARÜTMIKUMID					
Amiodaroon	Mõju amiodarooni, velpatasviiri ja sofosbuviri kontsentratsioonidele ei ole teada.				Amiodarooni manustamisel koos sofosbuviri sisaldava raviskeemiga võib tekkida tõsine sümptomaatiline bradükardia. Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Epclusa'ga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
Digoksiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuvir				Epclusa manustamine koos digoksiiniga võib tõsta digoksiini kontsentratsiooni.
Digoksiin (0,25 mg ühekordne annus) ^f /velpatasviir (100 mg ühekordne annus) (P-gp inhibeerimine)	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				Koosmanustamisel Epclusa'ga tuleb olla ettevaatlik ning jälgida digoksiini terapeutilist kontsentratsiooni.
	<i>Täheldatud:</i> Digoksiin	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANDID					
Dabigatraaneteksilaat (P-gp inhibeerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Dabigatraan ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasviir				Epclusa koosmanustamisel dabigatraaneteksilaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine, otsides veritsus- ja aneemia nähte. 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.
ANTIKNVULSANDID					
Fenütoin Fenobarbitaal (P-gp ja CYP indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasviir				Epclusa on vastunäidustatud fenobarbitaali ja fenütoiniga (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Velpatasviir				Epclusa on vastunäidustatud karbamasepiiniga (vt lõik 4.3).
	<i>Täheldatud:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

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

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifabutiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Velpatasviir <i>Täheldatud:</i> Sofosbuviir				Epclusa on vastunäidustatud rifabutiiniga (vt lõik 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir				Epclusa koosmanustamine rifapentiiniga vähendab eeldatavalt sofosbuviiri ja velpatasviiri kontsentratsiooni, tingides seega Epclusa ravitoime nõrgenemist. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID					
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat	On ilmnenud, et Epclusa tõstab tenofoviiri ekspositsiooni (P-gp inhibitsioon). Epclusa kasutamisel koos erinevate tenofoviirdisoproksiilfumaraati/emtritsitabiini sisaldavate HIV raviskeemidega oli tenofoviiri ekspositsiooni (AUC ja C _{max}) tõus ligikaudu 40...80%. Patsiente, kes saavad Epclusa't samaaegselt tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerufunktsiooni jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.4).				
Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (600/200/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Efavirens	↔	↔	↔	Epclusa koosmanustamine efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga vähendab eeldatavalt velpatasviiri kontsentratsiooni. Epclusa koosmanustamine efavirensit hõlmavate raviskeemidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
	Sofosbuviir	↑ 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/ rilpiviriin / tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/25/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Rilpiviriin	↔	↔	↔	Epclusa ega emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: HIV PROTEAASI INHIBIITORID					
Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300/100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Atasanaviir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Epclusa, (ritonaviiri abil võimendatud) atasanaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg/100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Darunaviir	↔	↔	↔	Epclusa, (ritonaviiri abil võimendatud) darunaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↔	↔	↔	
	Sofosbuviir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasviir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Ritonaviiri abil võimendatud lopinaviir (4 × 200 mg/50 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/ sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Lopinaviir	↔	↔	↔	Epclusa, (ritonaviiri abil võimendatud) lopinaviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↔	↔	↔	
	Sofosbuviir	↓ 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)	
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: INTEGRAASI INHIBIITORID					
Raltegraviir (400 mg kaks korda ööpäevas) ^g + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Raltegraviir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Epclusa, raltegraviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegraviir/kobitsistaat/ emtritsitabiin/ tenofoviiralafenamiidfumaraat (150/150/200 mg/10 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Elvitegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega elvitegraviiri/kobitsistaadi/ emtritsitabiini/tenofoviir- alafenamiidfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Kobitsistaat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofoviiralaf enamiid	↔	↔		
	Sofosbuviir	↔	↑ 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)	
Elvitegraviir/kobitsistaat/ emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (150/150/200 mg/300 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Elvitegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega elvitegraviiri/kobitsistaadi/ emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Kobitsistaat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegraviir (50 mg üks kord ööpäevas)/sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{c, d}	Dolutegraviir	↔	↔	↔	Epclusa ega dolutegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	
TAIMSED TOIDULISANDID					
Naistepuna (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir				Epclusa on vastunäidustatud naistepunaga (vt lõik 4.3).
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID					
Atorvastatiin (40 mg ühekordne annus) + sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^d	<i>Täheldatud:</i> Atorvastatiin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Epclusa ega atorvastatiini annuste kohandamine ei ole vajalik.
Rosuvastatiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir				Epclusa koosmanustamine rosuvastatiiniga suurendab rosuvastatiini kontsentratsiooni, mida seostatakse müopaatia, sh rabdomüolüüsi riski suurenemisega. Rosuvastatiini võib koos Epclusa'ga manustada kuni 10 mg annusena.
Rosuvastatiin (10 mg ühekordne annus)/velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^d	<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				

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmise määra (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Pravastatiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir				Epclusa ega pravastatiini annuseid ei ole vaja kohandada.
Pravastatiin (40 mg ühekordne annus)/velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^d	<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 Epclusa'ga tuleb patsienti hoolikalt jälgida statiinide kõrvaltoimete suhtes ja vajadusel kaaluda statiinide annuse vähendamist.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID					
Metadoon [Metadooni säilitusravi (30...130 mg/ööpäevas)]/sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	R-metadoon	↔	↔	↔	Epclusa ega metadooni annuseid ei ole vaja kohandada.
	S-metadoon	↔	↔	↔	
	Sofosbuviir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadoon	Koostoimeid on uuritud vaid sofosbuviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				
IMMUNOSUPRESSANDID					
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus)/sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) ^f	Tsüklosporiin	↔	↔		Samaaegse manustamise alguses ei ole Epclusa ega tsüklosporiini annuseid vaja kohandada. Hiljem võib vajalik olla pidev monitoorimine ja tsüklosporiini annuse kohandamine.
	Sofosbuviir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus) ^f /velpatasviir (100 mg ühekordne annus) ^d	Tsüklosporiin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasviir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Epclusa koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Takroliimus (5 mg ühekordne annus) ^f /sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) ^d	Takroliimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Samaaegse manustamise alguses ei ole Epclusa ega takroliimuse annuseid vaja kohandada. Hiljem võib vajalik olla pidev monitoorimine ja takroliimuse annuse kohandamine.
	Sofosbuviir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takroliimus	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID					
Norgestimaat/etüüülöstradiool (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/etüüülöstradiool 0,025 mg)/sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^d	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) ^d	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 Epclusa'na.
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 raseda andmed).

Sofosbuviir

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

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

Velpatasviir

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

Ettevaatuse mõttes Epclusa kasutamist raseduse ajal ei soovitata.

Imetamine

Ei ole teada, kas sofosbuviir, sofosbuviiri metaboliidid või velpatasviir erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud sofosbuviiri 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 sofosbuviiri 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 ohutus tehti kindlaks III faasi kliiniliste uuringute põhjal genotüübi 1, 2, 3, 4, 5 või 6 HCV-infektsiooniga patsientidel ja turuletulekujärgsetes tingimustes. Kliinilistes uuringutes ei tuvastatud Epclusa'ga seotud kõrvaltoimeid. Turuletuleku järgsel perioodil, kui sofosbuviiri sisaldavaid tooteid on kasutatud koos amiodarooniga, on täheldatud bradükardiat ja südameblokaadi ning pärast ravi DAA-dega HCV/HBV-ga nakatunud patsientidel on täheldatud HBV reaktivatsiooni (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Epclusa kõrvaltoimete hinnangud tuginevad kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest kogemustest saadud ohutusandmetel. Kõik kõrvaltoimed on toodud tabelis 5. Alljärgnevad kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 5. Tuvastatud kõrvaltoimed Epclusa korral

Esinemissagedus	Ravimi kõrvaltoime
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	oksendamine ^a
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	lööve ^b
Aeg-ajalt	angioödeem ^b

a. Kõrvaltoimet täheldati lastel vanuses 3 kuni < 6 aastat.

b. Kõrvaltoimed tuvastati sofosbuviiri/velpatasviiri sisaldavate ravimpreparaatide turuletulekujärgse järelevalve käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame rütmihäired

Sofosbuviiri sisaldavate raviskeemide kasutamisel kombinatsioonis amiodarooni ja/või teiste südame löögisagedust vähendavate ravimitega on esinenud raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Nahakahjustused

Esinemissagedus teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom.

Lapsed

Täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas Epclusa kliinilistes uuringutes täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega. Lastel vanuses 3 kuni < 6 aastat täheldati Epclusa väga sagedase kõrvaltoimena oksendamist. Epclusa ohutuse hindamine 3-aastastel ja vanematel lastel põhineb II faasi avatud kliinilise uuringu andmetel (uuring 1143), millesse kaasatud 216 patsienti raviti sofosbuviiri/velpatasviiriga 12 nädalat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sofosbuviiri ja velpatasviiri suurimad dokumenteeritud annused olid vastavalt 1200 mg ühekordne annus ja 500 mg ühekordne annus. Neis tervetel täiskasvanud vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud nimetatud annuste juures mingeid ebasoodsaid toimeid. 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: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; 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 inhibeerib mitokondriaalset RNA polümeraasi.

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

Viirusvastane toime

Sofosbuviiri ja velpatasviiri 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) määrad võrreldes laboratoorsetest tüvedest pärinevate NS5B ja NS5A järjestusi kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonidega on

esitatud tabelis 6. Sofosbuviiiri ja velpatasviiri EC₅₀ määrad võrreldes kliiniliste isolaatidega on esitatud tabelis 7.

Tabel 6. Sofosbuviiiri ja velpatasviiri aktiivsus võrreldes laboratoorsete täispikkade või kimäärsete replikonidega

Replikoni genotüüp	Sofosbuviiiri EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasviiri EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005...0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002...0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021...0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006...0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = ei ole saadaval

- Sama laboratoorse replikoniga tehtud mitme eksperimendi väärtuste aritmeetiline keskmine.
- Katsetes kasutati stabiilseid kimäärseid 1b replikone, mis kannavad NS5B geene genotüübist 2b, 5a või 6a.
- L31 või M31 polümorfisme sisaldavaid täispikki NS5A geene kandvate täispikkade NS5A replikonide või kimäärsete NS5A replikonide mitmesuguste tüvede andmed.
- NS5A aminohappeid 9...184 kandva kimäärse NS5A replikoni andmed.

Tabel 7. 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 ₅₀ mediaan, nM (vahemik)	Kliiniliste isolaatide arv	Velpatasviiri EC ₅₀ 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 manulus 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 (IC₅₀).

Mitme genotüübi, sh 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a ja 6a rakukultuurides valiti *in vitro* velpatasviirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Variandid 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 virooloogilise ravivastuse puudumise tõttu resistentsuse analüüsi kaasamiseks. Veel üks patsient, kellel oli ravieelselt HCV genotüübi 3 infektsioon, taasnakatus virooloogilise ravivastuse puudumise ajal genotüübi 1a HCV-ga ning arvati virooloogilisest analüüsist välja. Ühelgi HCV genotüübi 2, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsiendil ei esinenud virooloogilise ravivastuse puudumist.

Kahest virooloogilise ravivastuse puudumisega genotüübi 1 patsiendist ühel oli virooloogilise 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 virooloogilise 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 virooloogilise ravivastuse puudumise tõttu resistentsuse analüüsi kaasamiseks. Virooloogilise 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 virooloogilise ravivastuse puudumine ja temal ei olnud sel ajal NS5A ega NS5B RAV-e.

Kahel HCV genotüübiga 3 patsiendil tekkis virooloogilise ravivastuse puudumine ja ühel neist tekkis sel ajal NS5A RAV Y93H. Ühel teisel patsiendil oli ravieelselt ja virooloogilise 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 ribaviriiniga 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 genotüüpi 1 (23%), genotüüpi 3 (16%) ja genotüüpi 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 8. Genotüüpi 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 9. Uuringus ASTRAL-3 tuvastati ravieelselt Y93H RAV 9%-l Epclusa'ga ravitud patsientidest.

Tabel 8. 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 9. SVR12 patsientidel, kellel oli või ei olnud ravieelselt Y93H, otsustusväärtsus 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 viroloogilise 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 10 on esitatud selle uuringu Epclusa + RBV 12-nädalase ravirühma patsientide AVR12 nii ravieelsete NS5A RAV-idega kui ka ilma nendeta patsientidel.

Tabel 10. SVR12 patsientidel, kellel olid või ei olnud ravieelselt NS5A RAV-id, HCV genotüüpide kaupa (uuring ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 nädalat			
	Genotüüp 1	Genotüüp 3	Genotüüp 2 või 4	Kokku
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.

Lapsed

NS5A ja NS5B RAV-ide olemasolu ravi tulemust ei mõjutanud; kõigil patsientidel, kellel olid ravieelsed NS5A (n = 29) või NS5B NI (n = 6) RAV-id, saavutati pärast 12-nädalast ravi Epclusa'ga püsiv virooloogiline ravivastus.

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, ühes 3. faasi uuringus samaaegse HCV/HIV-1 nakkusega HCV genotüüpide 1...6 infektsiooniga patsientidel ja ühes 2. faasi uuringus HCV nakkusega ja dialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel; nende uuringute kokkuvõtteid on toodud tabelis 11.

Tabel 11. 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)
GS-US-342-4062	TN ja TE maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita koos dialüüsi vajava ESRD-ga	Epclusa 12 nädalat (59)

TN = varem ravi mittesaanud patsiendid; TE = varem ravitud patsiendid (sh need, kellel on varem ravivastuseta jäänud peginterferoon alfa + ribaviirini 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 sofosbuvüüriga 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 viroloogiline 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/m²; 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 12 on esitatud uuringu ASTRAL-1 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa. Ükski platseeborühma patsient ei saavutanud SVR12.

Tabel 12. 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 ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Muu ^b	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 mittedaanud 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/m²; 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 13 on esitatud uuringu ASTRAL-2 SVR12 väärtused.

Tabel 13. 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 ^a	0/133	5% (6/132)
Muu ^b	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 viroloogilise 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/m²; 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 14 on esitatud uuringu ASTRAL-3 SVR12 väärtused.

Tabel 14. SVR12 uuringus ASTRAL-3 (HCV genotüüp 3)

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

Tabel 15. Valitud alarühmade SVR12 uuringus ASTRAL-3 (HCV genotüüp 3)

	Epclusa 12 nädalat		SOF + RBV 24 nädalat^a	
	Varem ravimata (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/m². 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 ravieelne HCV RNA tase vähemalt 800 000 RÜ/ml, 55% olid varem ravitud; 90%-l ja 95%-l patsientidest oli ravieelselt vastavalt CPT klass B tsirroos ja lõppstaadiumis maksahaiguse mudeli (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) skoor ≤ 15 .

Tabelis 16 on esitatud uuringu ASTRAL-4 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa.

Tabel 16. Uuringu ASTRAL-4 SVR12 HCV genotüüpide kaupa

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

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 17 on esitatud HCV genotüübi 1 või 3 infektsiooniga patsientide viroloogiline tulemus uuringus ASTRAL-4.

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

Tabel 17. HCV genotüübi 1 või 3 infektsiooniga patsientide viroloogiline tulemus uuringus ASTRAL-4

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

a. Ühelgi HCV genotüübi 1 infektsiooniga patsiendil ei esinenud raviaegset viroloogilise ravivastuse puudumist.

b. Ühel patsiendil ilmnis raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine; selle patsiendi farmakokineetilised andmed osutasid ravirežiimi rikkumisele.

c. Ühel patsiendil ilmnis raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine.

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

Tabelis 18 on esitatud SVR12 saavutanud patsientide CPT skoori näitajate muutused uuringus ASTRAL-4 (kõik 3 raviskeemi).

Tabel 18. Muutused SVR12 saavutanud patsientide CPT skoori näitajates 12. ja 24. ravijärgsel nädalal võrrelduna ravieelsega, uuring ASTRAL-4

	Albumiin	Bilirubiin	INR	Astsiit	Entsefalopaatia
12. ravijärgne nädal (N = 236), % (n/N)					
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)
Suurenenud 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
24. ravijärgne nädal (N = 236), % (n/N)					
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)

	Albumiin	Bilirubiin	INR	Astsiit	Entsefalopaatia
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 stabiilsel HIV-1 retroviirusvastasel raviskeemil, mis sisaldas emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati või abakaviiri/lamivudiini manustatuna koos ritonaviriiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga (atasanaviir, darunaviir või lopinaviir), rilpiviiri, raltegraviiri või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati/elvitegraviiri/kobitsistaati.

106 ravitud patsiendi mediaanne vanus 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/ μl (vahemik: 183...1513 rakku/ μl).

Tabelis 19 on esitatud uuringu ASTRAL-5 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa.

Tabel 19. 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 virooloogilise ravivastuse puudumine	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Retsidiiv ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Muu ^b	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 virooloogilise 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.

Kliinilised uuringud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel – uuring 4062

Uuring 4062 oli avatud kliiniline uuring, mille käigus hinnati 12-nädalast Epclusa'ga ravi 59-l HCV-nakkusega patsiendil, kellel oli dialüüsi vajav ESRD. Genotüübiga 1, 2, 3, 4, 6 või täpsemalt määratlemata HCV-infektsiooniga patsiente oli vastavalt 42%, 12%, 27%, 7%, 3% ja 9%. Uuringu alguses oli 29%-l patsientidel maksatsirroos, 22% olid varem ravi saanud, 32%-l oli tehtud neerusiirdamine, 92% said hemodialüüsravi ja 8% peritoneaaldialüüsravi; keskmine dialüüsil olnud aeg oli 7,3 aastat (vahemik: 0 kuni 40 aastat). Üldine SVR-i määr oli 95% (56/59); kolmest patsiendist, kelle puhul ei saavutatud SVR12, oli üks läbinud Epclusa'ga ravi ja tal oli tekkinud retsidiiv ning kaks ei vastanud virooloogilise ebaõnnestumise kriteeriumitele.

Lapsed

HCV-infektsiooniga 3-aastastel ja vanematel lastel hinnati 12-nädalase ravi efektiivsust sofosbuviiiri/velpatasviiriga II faasi avatud kliinilises uuringus, millesse kaasati 214 HCV-infektsiooniga patsienti.

Patsiendid vanuses 12 kuni < 18 aastat:

Sofosbuviiiri/velpatasviiri kasutamist hinnati 102 patsiendil vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3, 4 või 6. Kokku 80 patsienti (78%) olid varem ravimata ja 22 patsienti (22%) olid varem ravi saanud. Mediaanne vanus oli 15 aastat (vahemik: 12 kuni 17); 51% patsientidest olid naissoost; 73% olid europiidsest rassist, 9% olid mustanahalised ja 11% olid asiaadid; 14% olid hispaania/latiino päritolu; keskmine kehamassiindeks oli 22,7 kg/m² (vahemik: 12,9 kuni 48,9 kg/m²); keskmine kehakaal oli 61 kg (vahemik 22 kuni 147 kg); 58%-l olid ravieelsed HCV RNA tasemed 800 000 RÜ/ml või rohkem; uuringus osalejate osakaal, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3, 4 või 6, oli vastavalt 74%, 6%, 12%, 2% ja 6%; ühelgi patsiendil teadaolevalt tsirroosi ei olnud. Enamik patsiente (89%) oli nakatunud vertikaalse ülekande teel.

Püsiva viroloogilise ravivastuse üldine esinemissagedus oli 95% (97/102), HCV-infektsiooni genotüübiga 1 patsientidel 93% (71/76) ning oli 100% HCV-infektsiooni genotüübiga 2 patsientidel (6/6), genotüübiga 3 (12/12), genotüübiga 4 (2/2) ja genotüübiga 6 (6/6) patsientidel. Ühel patsiendil, kes varakult ravi katkestas, tekkis retsidiiv; ülejäänud neli, kes SVR12 ei saavutanud, ei vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt kadusid järelkontrollilt).

Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat:

Sofosbuviiiri/velpatasviiri kasutamist hinnati 71 patsiendil vanuses 6 kuni < 12 aastat, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3 ja 4. Kokku 67 patsienti (94%) olid varem ravimata ja 4 patsienti (6%) olid varem ravi saanud. Mediaanne vanus oli 8 aastat (vahemik: 6 kuni 11); 54% patsientidest olid naissoost; 90% olid europiidsest rassist, 6% olid mustanahalised ja 1% olid asiaadid; 10% olid hispaania/latiino päritolu; keskmine kehamassiindeks oli 17,4 kg/m² (vahemik: 12,8 kuni 30,9 kg/m²); keskmine kehakaal oli 30 kg (vahemik 18 kuni 78 kg); 48%-l olid ravieelsed HCV RNA tasemed 800 000 RÜ/ml või rohkem; uuringus osalejate osakaal, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3 või 4, oli vastavalt 76%, 3%, 15% ja 6%; ühelgi patsiendil teadaolevalt tsirroosi ei olnud. Enamik patsiente (94%) oli nakatunud vertikaalse ülekande teel.

Püsiva viroloogilise ravivastuse üldine esinemissagedus oli 93% (66/71), HCV-infektsiooni genotüübiga 1 patsientidel 93% (50/54), HCV-infektsiooni genotüübiga 3 patsientidel 91% (10/11) ning oli 100% HCV-infektsiooni genotüübiga 2 patsientidel (2/2) ja genotüübiga 4 (4/4) patsientidel. Ühel patsiendil ravi ajal viroloogilist ravivastust ei tekkinud; ülejäänud neli, kes SVR12 ei saavutanud, ei vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt kadusid järelkontrollilt).

Patsiendid vanuses 3 kuni < 6 aastat

Sofosbuviiiri/velpatasviiri kasutamist hinnati 41 varem ravi mittesaanud patsiendil vanuses 3 kuni < 6 aastat, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3 ja 4. Mediaanne vanus oli 4 aastat (vahemik: 3 kuni 5); 59% patsientidest oli naissoost; 78% olid europiidsest rassist, 7% olid mustanahalised, 10% hispaania/latiino päritolu; keskmine kehamassiindeks oli 17,0 kg/m² (vahemik: 13,9 kuni 22,0 kg/m²); keskmine kehakaal oli 19 kg (vahemik: 13 kuni 35 kg); 49%-l olid ravieelsed HCV RNA tasemed \geq 800 000 RÜ/ml; uuringus osalejate osakaal, kellel oli HCV-infektsiooni genotüüp 1, 2, 3 või 4, oli vastavalt 78%, 15%, 5% ja 2%; ühelgi patsiendil teadaolevalt tsirroosi ei olnud. Enamik patsiente (98%) oli nakatunud vertikaalse ülekande teel.

Püsiva viroloogilise ravivastuse üldine esinemissagedus oli 83% (34/41), HCV-infektsiooni genotüübiga 1 patsientidel 88% (28/32), HCV-infektsiooni genotüübiga 2 patsientidel 50% (3/6), genotüübiga 3 patsientidel 100% (2/2), nagu ka genotüübiga 4 patsientidel (1/1). Kõigil patsientidel tekkis ravi ajal viroloogiline ravivastus, ühelgi retsidiivi ei tekkinud. Seitse patsienti, kes SVR12 ei saavutanud, ei vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt kadusid järelkontrollilt).

Eakad

Epclusa kliinilistes uuringutes osales 156 vähemalt 65-aastast patsienti (12% kõigist 3. faasi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest). ≥ 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 ($n = 1425$) tasakaalukontsentratsiooni AUC_{0-24} keskmine vastavalt 1260, 13 970 ja 2970 ng•h/ml. Sofosbuviiri, GS-331007 ja velpatasviiri tasakaalukontsentratsiooni 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 seondus inimese plasmavalkudega minimaalsel määral. Pärast ühekordse 400 mg [^{14}C]-sofosbuviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [^{14}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}C]-velpatesviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [^{14}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 karboksüülesteraasi 1 (CES1) katalüüsitud karboksüülestri ühendi järjestikust hüdrolyüüsi ja fosforamidaadi lõhustamist histidiinitriaadi 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 [¹⁴C]-sofosbuviiiri 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 [¹⁴C]-velpatasviiri annust moodustas suurema osa (> 98%) vereplasma radioaktiivsusest lähteravim. Inimese vereplasmas tuvastatud metaboliitideks olid monohüdroksüleeritud ja desmetüleeritud velpatasviir. Väljaheites esineb velpatasviir suures osas muutumatul kujul.

Eritumine

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-sofosbuviiiri 400 mg annust eritus [¹⁴C]-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 Eplusa manustamist olid vastavalt 0,5 ja 25 tundi.

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-velpatasviiri 100 mg annust eritus [¹⁴C]-radioaktiivsusest kokku 95%, millest väljaheitega eritus ligikaudu 94% ja uriiniga 0,4%. Väljaheites esines velpatasviir suures osas muutumatul 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 Eplusa 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 analüüsitava vanusevahemikus 18...82 aastat ei omanud vanus kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiiri, GS-331007 ega velpatasviiri ekspositsioonile.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kokkuvõtte allpool kirjeldatud erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse (NK) mõju kohta kokkupuutel Epclusa komponentidega võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega on esitatud tabelis 20.

Tabel 20. Erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse mõju kokkupuutele (AUC) sofosbuviiiriga, GS-331007 ja velpatasviiriga võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega

	HCV-negatiivsed isikud				HCV-nakkusega isikud		
	Kerge NK (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min /1,73m ²)	Mõõdukas NK (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min /1,73m ²)	Raske NK (eGFR < 30 ml/min /1,73m ²)	Dialüüsi vajav ESRD		Raske NK (eGFR < 30 ml/min /1,73m ²)	Dialüüsi vajav ESRD
				Manustatu d 1 h enne dialüüsi	Manustatu d 1 h pärast dialüüsi		
Sofosbuviiir	1,6-kordne \uparrow	2,1-kordne \uparrow	2,7- kordne \uparrow	1,3- kordne \uparrow	1,6- kordne \uparrow	~2-kordne \uparrow	1,8- kordne \uparrow
GS-331007	1,6-kordne \uparrow	1,9-kordne \uparrow	5,5- kordne \uparrow	\geq 10- kordne \uparrow	\geq 20- kordne \uparrow	~7-kordne \uparrow	18- kordne \uparrow
Velpatasviir	-	-	1,5- kordne \uparrow	-	-	-	1,4- kordne \uparrow

Sofosbuviiiri farmakokineetikat uuriti kerge (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min/1,73 m²), mõõduka (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) ja raske (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel ning hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel pärast sofosbuviiiri ühekordset 400 mg annust võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) patsientidega. GS-331007 eemaldub tõhusalt hemodialüüsiga, ligikaudu 53% ekstraktsiooni määraga. Pärast sofosbuviiiri 400 mg ühekordset annust eemaldus 4-tunnise hemodialüüsi käigus ligikaudu 18% manustatud annusest.

HCV-nakkusega ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kelle raviks kasutati sofosbuviiiri 200 mg koos ribaviriiniga (n = 10) või sofosbuviiiri 400 mg koos ribaviriiniga (n = 10) 24 nädala jooksul või ledipasviiri/sofosbuviiiri 90/400 mg (n = 18) 12 nädala jooksul, oli sofosbuviiiri ja GS-331007 farmakokineetika võrreldav raske neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Velpatasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 100 mg velpatasviiri annusega raske (eGFR < 30 ml/min Cockcrofti-Gaulti järgi) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel.

Sofosbuviiiri, GS-331007 ja velpatasviiri farmakokineetikat uuriti HCV-nakkusega ja dialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel, kellele manustati 12 nädala jooksul Epclusa't (n = 59) ning neid võrreldi ilma neerufunktsiooni kahjustuseta patsientidega sofosbuviiiri/velpatasviiri 2/3 faasi uuringutes.

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) täiskasvanud patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli sofosbuviiiri AUC₀₋₂₄ mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 126% ja 143% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC₀₋₂₄ oli vastavalt 18% ja 9% kõrgem. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV infektsiooniga täiskasvanud patsientidel näitas, et maksatsirroos (sh dekompanseeritud 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) täiskasvanud patsientidele. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide velpatasviiri kogu vereplasma ekspositsioon (AUC_{inf}) sarnane. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV infektsiooniga patsientidel näitas, et maksatsirroos (sh dekompanseeritud maksatsirroos) ei omanud kliiniliselt olulist toimet velpatasviiri ekspositsioonile (vt lõik 4.2).

Kehakaal

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

Lapsed

Sofosbuviiiri, GS-331007 ja velpatasviiri kontsentratsioonid 3-aastastel ja vanematel lastel, kes said üks kord ööpäevas sofosbuviiiri/velpatasviiri suukaudseid annuseid 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg või 150 mg/27,5 mg ööpäevas, olid sarnased kontsentratsioonidega täiskasvanutel, kes kasutasid üks kord ööpäevas sofosbuviiiri/velpatasviiri annuseid 400 mg/100 mg.

Sofosbuviiiri, GS-331007 ja velpatasviiri farmakokineetikat lastel vanuses alla 3 aasta 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 hiirte 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 perifeersete 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 väärearenguid AUC ekspositsioonidel, mis ületasid kuni 0,7-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,

reproduktsoonile ega arengule AUC ekspositsioonidel, mis ületasid soovitataval kliinilisel doosil põhinevat inimeste ekspositsiooni ligikaudu 5 korda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Graanuli sisu

Kopovidoon (E1208)
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Aluseline butüülitud metakrülaatkopolümeer (E1205)
Talk (E553b)
Steariinhape (E570)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
L-viinhape (E334)

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

Polüester-/alumiinium-/ polüetüleenkilest kotikesed, mis on pakendatud karpidesse. Iga karp sisaldab 28 kotikest.

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/1/16/1116/004

EU/1/16/1116/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. juuli 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2021

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

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid nagu on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

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.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI 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

Lot

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

Epclusa 400 mg/100 mg tabletid [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epclusa 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sofosbuviir/velpatasviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg sofosbuviiri ja 50 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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1116/002

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Epclusa 200 mg/50 mg tabletid [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARBI MÄRGISTUS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Epclusa 200 mg/50 mg kaetud graanulid kotikeses
sofosbuviir/velpatasviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 200 mg sofosbuviiri ja 50 mg velpatasviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kotikest kaetud graanulitega

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**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1116/004 28 kotikest

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Epclusa 200 mg/50 mg kaetud graanulid kotikeses [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epclusa 200 mg/50 mg kaetud graanulid kotikeses
sofosbuviiir/velpatasviir
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

GILEAD

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARBI MÄRGISTUS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Epclusa 150 mg/37,5 mg kaetud graanulid kotikeses
sofosbuviiir/velpatasviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 150 mg sofosbuviiiri ja 37,5 mg velpatasviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kotikest kaetud graanulitega

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**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1116/003 28 kotikest

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Epclusa 150 mg/37,5 mg kaetud graanulid kotikeses [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epclusa 150 mg/37,5 mg kaetud graanulid kotikeses
sofosbuviir/velpatasviir
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

GILEAD

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Epclusa 400 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Epclusa 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid sofosbuviiir/velpatasviir

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

Kui Epclusa on määratud teie lapsele, pange tähele, et kogu selles infolehes sisalduv teave on mõeldud teie lapsele (sel juhul tähendab „teie“ „teie last“).

1. Mis ravim on Epclusa ja milleks seda kasutatakse

Epclusa on ravim, mis sisaldab toimeaineid sofosbuviiir ja velpatasviir. Epclusa't kasutatakse kroonilise (pikaajalise) C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks täiskasvanutel ja 3-aastastel ja vanematel lastel.

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

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

Epclusa't ei tohi võtta

- **kui olete** sofosbuviiiri, velpatasviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (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** (taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks);
 - **karbamasepiin**, **fenobarbitaal** ja **fenütoiin** (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krambihogude 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 või kui teile tehakse neerudialüüsi**, 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, sest see võib põhjustada teie pulsi eluohtlikku aeglustumist. Kui olete seda ravimit võtnud, võib teie arst kaaluda muid ravimeid. Kui vajate ravi Epclusa'ga, võite vajada südametegevuse täiendavat jälgimist.
- teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Epclusa'ga, võite vajada vere glükoosisalduse põhjalikumalt jälgimist ja/või diabeediravimite kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Epclusa tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisalduse vähenemine).

Teavitage oma arsti kohe, kui võtate või olete viimaste kuude jooksul võtnud ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- aeglane või ebaregulaarne pulss või südame rütmihäired;
- raskendatud hingamine või raskendatud hingamise süvenemine;
- valu rindkeres;
- peapööritus;
- südamepekslemine;
- minestamiseelne seisund või 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 3-aastastele lastele. Epclusa kasutamist lastel vanuses alla 3 aasta ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Epclusa

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

Varfariini ja K-vitamiini antagonistide hulka kuuluvaid teisi sarnaseid ravimeid kasutatakse trombivastaseks raviks (vere vedeldamiseks). Teie arstil võib olla vajalik suurendada vereproovide tegemise sagedust, et kontrollida teie verehüübimist.

C-hepatiidi ravi toimel võib maksafunktsioon muutuda ja seetõttu võib see mõjutada teisi ravimeid (nt immuunsüsteemi pärssimiseks kasutatavaid ravimeid jne). Teie arstil võib olla vaja neid teisi ravimeid hoolikalt jälgida ja kohandada nende annust pärast ravi alustamist Epclusa'ga.

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

Mõnda ravimit ei tohi koos Epclusa'ga võtta.

- **Ärge võtke koos ühegi teise ravimiga, mis sisaldab sofosbuvüüri, ühte Epclusa toimeainetest.**

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

- **amiodaroon** (südame rütmihäirete ravim);
- **rifapentiin** (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks);
- **okskarbapentiin** (ravim, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krampihooegade ennetamiseks);
- **tenofoviirdisoproksiilfumaraat** või ükskõik milline tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldav ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi raviks;
- **efavirens**, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;
- **digoksiin**, mida kasutatakse südamehäirete raviks;
- **dabigatran**, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
- **modafiniil**, mida kasutatakse unehäirete raviks;
- **rosuvastatiin** või **muud statiinid**, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks.

Epclusa võtmine ükskõik milliselega nimetatud ravimiteist 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 Epclusa'l 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;
 - H₂-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 ravimiteist, 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 raseduda, 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 raseduks. 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 sofosbuvüür ja velpatasviir erituvad inimese rinnapiima või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Epclusa sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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.

Soovitatav annus

Epclusa soovitatav annus **täiskasvanutele** on **üks 400 mg/100 mg tablett üks kord ööpäevas 12 nädala vältel**.

Epclusa soovitatav annus **3-aastastele kuni alla 18 aasta vanustele patsientidele põhineb kehakaalul. Võtke Epclusa't oma arsti soovitude kohaselt.**

Neelake tablett/tabletid tervelt alla koos toiduga või ilma. Ärge tabletti närige, purustage ega poolitage, kuna see on väga kibeda maitsega.

Kui te võtate antatsiidi (kõrvetisevastased ravimid), võtke seda vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Epclusa't.

Kui te võtate prootonpumba inhibiitorit (maohappe teket vähendavad ravimid), 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 annus.
- Kui te oksendate **rohkem kui 3 tundi pärast** Epclusa võtmist, ei ole vaja annust 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 annuse 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.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- oksendamine (tähteldatud lastel vanuses 3 kuni < 6 aastat)

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- lööve

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- näo, huulte, keele või kurgu turse (angioödeem)

Muud kõrvaltoimed, mida võib esineda ravi jooksul sofosbuviiiriga

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- laialdane raske nahakoormisega lööve, millega võivad kaasneda palavik, gripisarnased sümptomid, villid suus, silmades ja/või genitaalidel (Stevensi-Johnsoni sündroom).

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades 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 „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada 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 kas 400 mg sofosbuviiiri ja 100 mg velpatasviiri või 200 mg sofosbuviiiri ja 50 mg velpatasviiri.

- **Teised koostisosad**

Tableti sisu:

Kopovidoon (E1208), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468) (vt selle infolehe lõik 2), magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate:

Polü(vinüülalkohol) (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), talk (E553b), punane raudoksiid (E172)

Kuidas Epclusa välja näeb ja pakendi sisu

Epclusa 400 mg/100 mg 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.

Epclusa 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSP” ja teisel „S/V”. Tablett on 14 mm pikk ja 7 mm lai.

Nii 400 mg/100 mg kui ka 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tablettidele on saadaval 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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Epclusa 200 mg/50 mg kaetud graanulid kotikeses Epclusa 150 mg/37,5 mg kaetud graanulid kotikeses sofosbuviiir/velpatasviir

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

Kui Epclusa on määratud teie lapsele, pange tähele, et kogu selles infolehes sisalduv teave on mõeldud teie lapsele (sel juhul tähendab „teie“ „teie last“).

1. Mis ravim on Epclusa ja milleks seda kasutatakse

Epclusa graanulid on ravim, mis sisaldab toimeaineid sofosbuviiir ja velpatasviir, mida antakse graanulite vormis. Epclusa't kasutatakse kroonilise (pikaajalise) C-hepatiidi viiruse infektsiooni ravis täiskasvanutel ja 3-aastastel ja vanematel lastel.

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

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

Epclusa't ei tohi võtta

- **kui olete** sofosbuviiiri, velpatasviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (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 ravis);
 - **naistepuna** (taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ravis);
 - **karbamasepiin**, **fenobarbitaal** ja **fenütoiin** (ravimid, mida kasutatakse epilepsia ravis 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 või kui teile tehakse neerudialüüsi**, 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, sest see võib põhjustada teie pulsi eluohtlikku aeglustumist. Kui olete seda ravimit võtnud, võib teie arst kaaluda muid ravimeid. Kui vajate ravi Epclusa'ga, võite vajada südametegevuse täiendavat jälgimist.
- teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Epclusa'ga, võite vajada vere glükoosisalduse põhjalikumat jälgimist ja/või diabeediravimite kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Epclusa tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisalduse vähenemine).

Teavitage oma arsti kohe, kui võtate või olete viimaste kuude jooksul võtnud ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- aeglane või ebaregulaarne pulss või südame rütmihäired;
- raskendatud hingamine või raskendatud hingamise süvenemine;
- valu rindkeres;
- peapööritus;
- südamepekslemine;
- minestamiseelne seisund või 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 3-aastastele lastele. Epclusa kasutamist lastel vanuses alla 3 aasta ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Epclusa

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

Varfariini ja K-vitamiini antagonistide hulka kuuluvaid teisi sarnaseid ravimeid kasutatakse trombivastaseks raviks (vere vedeldamiseks). Teie arstil võib olla vajalik suurendada vereproovide tegemise sagedust, et kontrollida teie verehübimist.

C-hepatiidi ravi toimel võib maksafunktsioon muutuda ja seetõttu võib see mõjutada teisi ravimeid (nt immuunsüsteemi pärssimiseks kasutatavaid ravimeid jne). Teie arstil võib olla vaja neid teisi ravimeid hoolikalt jälgida ja kohandada nende annust pärast ravi alustamist Epclusa'ga.

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

Mõnda ravimit ei tohi koos Epclusa'ga võtta.

- **Ärge võtke koos ühegi teise ravimiga, mis sisaldab sofosbuviri, ühte Epclusa toimeainetest.**

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

- **amiodaroon** (südame rütmihäirete ravim);
- **rifapentiin** (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi ravis);
- **okskarbapentiin** (ravim, mida kasutatakse epilepsia ravimiseks ja krampihooegade ennetamiseks);
- **tenofoviirdisoproksiilfumaraat** või ükskõik milline tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldav ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni ja kroonilise B-hepatiidi ravimiseks;
- **efavirens**, mida kasutatakse HIV-infektsiooni ravimiseks;
- **digoksiin**, mida kasutatakse südamehäirete ravimiseks;
- **dabigatraan**, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
- **modafiniil**, mida kasutatakse unehäirete ravimiseks;
- **rosuvastatiin** või **muud statiinid**, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme ravimiseks.

Epclusa võtmine ükskõik milliselega nimetatud ravimiteist 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 Epclusa'l kui ka teisel võetaval ravimil.

- **Pidage nõu arsti või apteekriga, kui te võtate ravimeid, mida kasutatakse maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu ravimiseks, 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;
 - H₂-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 ravimiteist, määrab teie arst teile teise ravimi maohaavandite, kõrvetiste või happe tagasivoolu ravimiseks 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 raseduda, 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 raseduks. 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 sofosbuvir ja velpatasviir erituvad inimese rinnapiima või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Epclusa graanulid sisaldavad laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Epclusa graanulid sisaldavad naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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.

Soovitatav annus

Epclusa't tuleb võtta vastavalt arsti soovitusele. Teie arst ütleb teile, kui kaua te peate Epclusa't võtma ja kui mitu kotikest te peate võtma.

Epclusa soovitatav annus on **kogu kotikes(t)e sisu üks kord ööpäevas** kas koos toiduga või ilma.

Epclusa graanulite andmine koos toiduga neelamise hõlbustamiseks:

1. Hoidke kotikest, lõikejoon üleval
2. Raputage kotikest õrnalt, et sisu põhja vajuks
3. Rebige kotike piki lõikejoont lahti või kasutage lõikamiseks kääre
4. Valage koti sisu ettevaatlikult ühele või mitmele lusikataiele mittehappelisele pehmele toidule, näiteks šokolaadisiirupile või jäätisele, mis on kas toatemperatuuril või alla selle. **Ärge** kasutage puuviljapõhiseid toiduaineid, näiteks õunamoosi või sorbetti, sest need on happelised
5. Veenduge, et kotikese sisse ei jäänud graanuleid
6. Võtke kõik graanulid sisse 15 minuti jooksul alates õrnalt toiduga segamisest
7. Neelake toidu ja graanulite segu alla ilma närimata, et vältida kibedat maitset. Veenduge, et kogu toit saaks söödud.

Epclusa graanulite andmine ilma toidu või joogita neelamise hõlbustamiseks:

1. Hoidke kotikest, lõikejoon üleval
2. Raputage kotikest õrnalt, et sisu põhja vajuks
3. Rebige kotike piki lõikejoont lahti või kasutage lõikamiseks kääre
4. Graanulid võib võtta otse suhu ja neelata ilma närimata alla, et vältida kibedat maitset, või juua lisaks mittehappelist vedelikku, näiteks vett. Ärge kasutage puuviljamahlu, näiteks õuna-, jõhvika-, apelsini- või ananassimahla, sest need on happelised
5. Veenduge, et kotikese sisse ei jäänud graanuleid
6. Neelake kõik graanulid alla.

Kui te võtate antatsiidi (kõrvetisevastased ravimid), võtke seda vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Epclusa't.

Kui te võtate prootonpumba inhibiitorit (maohappe teket vähendavad ravimid), 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 annus.
- Kui te oksendate **rohkem kui 3 tundi pärast** Epclusa võtmist, ei ole vaja annust 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 kotike ja karp kaasa, et saaksite kergesti kirjeldada, mida te võtsite.

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 annuse 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.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- oksendamine (tähteldatud lastel vanuses 3 kuni < 6 aastat)

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- lööve

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- näo, huulte, keele või kurgu turse (angioödeem)

Muud kõrvaltoimed, mida võib esineda ravi jooksul sofosbuvüüriga

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- laialdane raske nahakooremisega lööve, millega võivad kaasnedada palavik, gripisarnased sümptomid, villid suus, silmades ja/või genitaalidel (Stevensi-Johnsoni sündroom).

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades 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 „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Epclusa sisaldab

Toimeained on sofosbuviir ja velpatasviir.

- **Epclusa 150 mg/37,5 mg kaetud graanulite kotike** sisaldab 150 mg sofosbuviiri ja 37,5 mg velpatasviiri.
- **Epclusa 200 mg/50 mg kaetud graanulite kotike** sisaldab 200 mg sofosbuviiri ja 50 mg velpatasviiri.
- **Teised koostisosad on** kopovidoon (E1208), laktoosmonohüdraat (vt selle infolehe lõik 2), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468) (vt selle infolehe lõik 2), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b), hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), butüülitud metakrülaatkopolümeer (E1205), talk (E553b), steariinhape (E570), L-viinhape (E334).

Kuidas Epclusa välja näeb ja pakendi sisu

Graanulid on valged kuni valkjad ja asuvad kotikeses.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- Väliskarbid 28 kotikesega

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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

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