

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviriinia ja 100 mg velpatasviriinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, vinoneliönmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 20 mm x 10 mm, toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella "7916".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Epclusa on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C -viruksen (HCV) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Epclusa-hoito on aloitettava ja toteutettava HCV-infektion saaneiden potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

#### Annostus

Suosittu Epclusa-annos on yksi tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa ruuan kera tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2).

### Taulukko 1: Suositeltu hoito ja hoidon kesto kaikille HCV-genotyypeille

Potilasryhmä <sup>a</sup>	Hoito ja hoidon kesto
Potilaat, joilla ei ole kirroosia tai joilla on kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan  Ribaviriinin lisäämistä hoito-ohjelmaan voidaan harkita, kun potilaalla on genotyypin 3 infektio ja kompensoitunut kirroosi (ks. kohta 5.1)
Potilaat, joilla on dekompensoitunut kirroosi	Epclusa + ribaviriini 12 viikon ajan

a. Sisältää potilaat, joilla on samanaikainen ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama infektio, ja potilaat, joilla on maksansiirron jälkeinen uusiutunut HCV-infektio (ks. kohta 4.4).

Kun valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, on tarpeen tutustua myös ribaviriinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvetoon.

Seuraavaa annostelua suositellaan, kun ribaviriiniannos jaetaan ja annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa ruuan kera:

## Taulukko 2: Ribaviriinin annosteluohjeet, kun se annetaan Epclusa-valmisteen kanssa potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi

Potilas	Ribaviriiniannos
Child-Pugh-Turcotte (CPT) luokan B kirroosi ennen elinsiirtoa:	1 000 mg:n vuorokausiannos potilaille, joiden paino on < 75 kg ja 1 200 mg potilaille, joiden paino on ≥ 75 kg
CPT-luokan C kirroosi ennen elinsiirtoa CPT-luokka B tai C elinsiirron jälkeen	Aloitusannos 600 mg, joka voidaan nostaa korkeintaan 1 000 - 1 200 mg:aan (1 000 mg potilaille, joiden paino on < 75 kg ja 1 200 mg potilaille, joiden paino on ≥ 75 kg), jos aloitusannos on hyvin siedetty. Jos aloitusannos ei ole hyvin siedetty, annosta on pienennettävä kliinisen tarpeen mukaan hemoglobiiniarvojen perusteella

Jos ribaviriinia käytetään genotyypin 3 infektion saaneille potilaille, joilla on kompensoitunut kirroosi (ennen elinsiirtoa tai elinsiirron jälkeen), ribaviriinin suositeltu annos on 1 000 – 1 200 mg (1 000 mg potilaille, joiden paino on < 75 kg ja 1 200 mg potilaille, joiden paino on ≥ 75 kg).

Katso ribaviriinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta lisätietoja ribaviriinin annosmuutoksista.

Potilaille on kerrottava, että jos he oksentavat 3 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, on otettava ylimääräinen Epclusa-tabletti. Jos he oksentavat yli 3 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, ylimääräinen Epclusa-annos ei ole tarpeen (ks. kohta 5.1).

Jos Epclusa-annos jää ottamatta eikä normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 18 tuntia, potilasta kehoitetaan ottamaan tabletti mahdollisimman pian ja sitten seuraava tabletti normaaliin aikaan. Jos normaalista ajankohdasta on kulunut yli 18 tuntia, potilasta kehoitetaan odottamaan ja ottamaan seuraava Epclusa-annos normaaliin aikaan. Potilasta on kehoitettava olemaan ottamatta kaksinkertaista Epclusa-annosta.

*Potilaat, joilla NS5A:n estäjää sisältävä hoito-ohjelma on aiemmin epäonnistunut*  
24 viikon pituista hoito-ohjelmaa (Epclusa-valmiste + ribaviriini) voidaan harkita (ks. Kohta 4.4).

### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Epclusa-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta. Epclusa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (ks. kohta 5.2).

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Epclusa-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child-Pugh-Turcotte (CPT) -luokka A, B tai C) (ks. kohta 5.2). Epclusa-valmisteen turvallisuus ja teho on arvioitu potilailla, joilla on CPT-luokan B kirroosi, mutta ei potilailla, joilla CPT-luokan C kirroosi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

### *Pediatriset potilaat*

Epclusa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään tabletti kokonaisena ruuan kera tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Kitkerän maun vuoksi suositellaan, että kalvopäällysteistä tablettia ei pureskella tai murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### Käyttö voimakkaiden P-gp:n ja CYP:n indusoidijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusoidijia tai voimakkaita sytokromi P<sub>450</sub>:n indusoidijia (rifampisiini, rifabutiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini). Samanaikainen käyttö pienentää merkittävästi sofosbuviirin tai velpatasviirin pitoisuutta plasmassa ja voi johtaa Eplusa-valmisteen tehottomuuteen (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Eplusa-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden sofosbuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

#### Vaikea bradykardia ja sydämen johtumishäiriö

Vaikeita bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun yhdistelmänä toisen virukseen vaikuttavan lääkeaineen (DAA) kanssa käytettävää sofosbuviiria on käytetty samanaikaisesti pelkän amiodaronin kanssa tai amiodaronin ja muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa.

Vaikutusmekanismi on epäselvä.

Sofosbuviirin ja virukseen vaikuttavien lääkeaineiden yhdistelmän kliinisen kehityksen aikana amiodaronin samanaikainen käyttö oli rajoitettua. Koska tapaukset voivat olla hengenvaarallisia, amiodaronia saa käyttää Eplusa-hoitoa saaville potilaille vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaita seurataan tiiviisti Eplusa-lääkitystä aloitettaessa. Potilaita, joilla on todettu suuri bradyarytmian riski, on seurattava yhtäjaksoisesti 48 tunnin ajan asianmukaisessa hoitopaikassa.

Amiodaronin pitkän puoliintumisajan vuoksi asianmukainen seuranta on tarpeen myös potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana ja joille on tarkoitus aloittaa Eplusa-hoito.

Kaikkia potilaita, jotka saavat Eplusa-valmistetta amiodaronin sekä mahdollisesti muiden sykettä hidastavien lääkevalmisteiden kanssa, on myös varoitettava bradykardian ja sydämen johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

#### Potilaat, joilla NS5A:n estäjää sisältävä hoito-ohjelma on aiemmin epäonnistunut

Tällä hetkellä ei ole kliinisiä tietoja, jotka osoittaisivat sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän tehon potilaille, joilla hoito-ohjelma muulla NS5A:n estäjällä on epäonnistunut. Tällaisilla potilaille tyypillisesti havaittujen resistenssiin liittyvien NS5A-varianttien (resistance-associated variants, RAV), velpatasviirin *in vitro* -farmakologian ja ASTRAL-tutkimuksiin osallistuneilla potilaille (jotka eivät olleet aiemmin saaneet NS5A:n estäjää ja joilla oli lähtötilanteessa resistenssiin liittyviä NS5A-variantteja) sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmällä toteutetulla –hoidolla saavutettujen tulosten perusteella Eplusa-valmisteella ja ribaviiriinilla (RBV) toteutettua 24 viikon mittaista yhdistelmähoitoa voidaan kuitenkin harkita potilaille, joilla NS5A:n estäjää sisältävä hoito-ohjelma on epäonnistunut ja joilla katsotaan olevan suuri sairauden kliinisen etenemisen riski ja joilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja.

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Epclusa-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta. Epclusa-valmisteen turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai hemodialyysiä vaativa ESRD. Kun Epclusa-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedosta niitä potilaita koskevat tiedot, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min (ks. kohta 5.2).

### Käyttö kohtalaisten P-gp:n indusoidijien tai kohtalaisten CYP:n indusoidijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia P-gp:n tai kohtalaisia CYP:n indusoidijia (esim. okskarbatsopiini, modafiniili tai efavirentsi), saattavat pienentää sofosbuviirin tai velpatasviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa Epclusa-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä Epclusa-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

### Käyttö tiettyjen antiretroviraalisten HIV-hoito-ohjelmien kanssa

Epclusa-valmisteen on osoitettu lisäävän tenofoviirin altistusta, etenkin, kun sitä käytetään yhdessä sellaisen HIV-hoito-ohjelman kanssa, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilifumaraattia ja jotakin farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia). Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuutta yhteiskäytössä Epclusa-valmisteen ja farmakokineettisen tehostajan kanssa ei ole varmistettu. Mahdolliset hyödyt ja riskit, jotka liittyvät Epclusa-valmisteen samanaikaiseen antoon yhdessä elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävän kiinteäannoksen yhdistelmävalmisteen, tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja tehostetun HIV-proteaasin estäjän (esim. atatsanaviirin tai darunaviirin) kanssa, on otettava huomioon etenkin potilailla, joilla on suurentunut munuaisten toimintahäiriön riski. Potilaita, jotka saavat Epclusa-valmistetta samanaikaisesti elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja tehostetun HIV-proteaasin estäjän kanssa, on tarkkailtava tenofoviiriin liittyvien haittavaikutusten varalta. Katso munuaisten toiminnan seurantaan liittyvät suositukset tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, tai elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

### Käyttö diabetespotilailla

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa virukseen vaikuttavalla lääkeaineella. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niillä diabetespotilailla, joille aloitetaan hoito virukseen vaikuttavalla lääkeaineella, glukoosipitoisuutta on seurattava tarkoin varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava virukseen vaikuttavan lääkehoidon aloittamisesta.

### Samanaikainen HCV- ja HBV (hepatiitti B -virus) -infektio

Suoravaikutteisten viruslääkkeiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista joissakin tapauksissa, joista osa on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. HBV/HCV-koinfektiopotilailla on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi tarkkailtava ja hallittava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

### CPT-luokan C kirroosi

Epclusa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on CPT-luokan C kirroosi (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

### Maksansiirtopotilaat

Epclusa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu HCV-infektion hoidossa potilailla, joille on tehty maksansiirto. Epclusa-hoitoa suositellun annostuksen (ks. kohta 4.2) mukaan on arvioitava sen perusteella, mitkä ovat hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit kullekin yksittäiselle potilaalle.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Epclusa sisältää sofosbuviiria ja velpatasviiria, kaikkia näitä yksittäisiä vaikuttavia aineita käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi ilmetä myös Epclusa-valmistetta käytettäessä.

##### Epclusa-hoidon mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Velpatasviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n, rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidin (OATP) 1B1 ja OATP1B3:n estäjä. Epclusa-valmisteen antaminen samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajien substraatteja, saattaa lisätä altistusta näille lääkevalmisteille. Katso taulukosta 3 esimerkkejä yhteisvaikutuksista herkkien P-gp:n (digoksiini), BCRP:n (rosuvastatiini) ja OATP:n (pravastatiini) substraattien kanssa.

##### Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset Epclusa-hoitoon

Sofosbuviiri ja velpatasviiri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp:n ja BCRP:n substraatteja. Velpatasviiri on myös lääkkeiden kuljettajaproteiinin OATP1B:n substraatti. Velpatasviirin on havaittu *in vitro* metaboloituvan hitaasti CYP 2B6:n, CYP 2C8:n ja CYP 3A4:n vaikutuksesta. Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita P-gp:n indusioijia tai voimakkaita CYP 2B6:n, CYP 2C8:n, tai CYP 3A4:n indusioijia (esim. rifampisiini, rifabutiini, mäkikuisma, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini), saattavat pienentää sofosbuviirin tai velpatasviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttö Epclusa-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia P-gp:n tai kohtalaisia CYP:n indusioijia (esim. okskarbatsepiini, modafiniili tai efavirentsi), saattavat vähentää sofosbuviirin tai velpatasviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa Epclusa-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä Epclusa-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Samanaikainen käyttö P-gp:tä tai BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa sofosbuviirin tai velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. OATP:tä, CYP 2B6:ta, CYP 2C8:aa tai CYP 3A4:ää estävät lääkeaineet saattavat suurentaa velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Epclusa-valmisteella ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä P-gp:n, BCRP:n, OATP:n CYP:n estäjien kautta välittyviä yhteisvaikutuksia; Epclusa-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti P-gp:n, BCRP:n, OATP:n ja CYP:n estäjien kanssa.

##### K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

Koska maksan toiminta voi muuttua Epclusa-hoidon aikana, INR-arvoja on syytä seurata tarkasti.

##### Epclusa-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Taulukossa 3 luetellaan vahvistetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (jossa 90 %:n luottamusväli [CI] geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon [geometric least-squares mean, GLSM] suhteelle oli ennalta yhteisvaikutuksille määriteltujen vastaavuusrajojen sisällä: "↔", yläpuolella "↑", tai alapuolella "↓"). Kuvatut lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, joissa on arvioitu joko sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää tai velpatasviiria ja sofosbuviiria yksittäisinä vaikuttavina aineina, tai ne ovat ennustettuja lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa ilmetä sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän käytön yhteydessä. Taulukko ei ole kaikenkattava.

**Taulukko 3: Epclusa-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa**

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>HAPONESTOLÄÄKKEET</b>					
					Velpatasviirin liukoisuus pienenee pH:n noustessa. Mahalaukun pH:ta nostavien lääkevalmisteiden odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta.

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Antasidit</i>					
Esim. alumiini- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti  (Mahalaukun pH:n nousu)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa.</i> ↔ Sofosbuviri ↓ Velpatasviiri				On suositeltavaa, että antasidin ja Epclusa-valmisteen antamisen välillä on vähintään 4 tuntia.
<i>H<sub>2</sub>-reseptorin antagonistit</i>					
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos)/sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg:n kerta-annos) <sup>c</sup>  Samanaikaisesti Epclusa-valmisteen kanssa annettu famotidiini <sup>d</sup>  Simetidiini <sup>c</sup> Nitsatidiini <sup>c</sup> Ranitidiini <sup>c</sup>  (Mahalaukun pH:n nousu)	Sofosbuviri	↔	↔		H <sub>2</sub> -reseptorin antagonisteja voidaan antaa samanaikaisesti tai porrastetusti Epclusa-valmisteen kanssa annoksella, joka on korkeintaan famotidiinin 40 mg:n annosta (kaksi kertaa vuorokaudessa) vastaava annos.
	Velpatasviiri	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos) sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg:n kerta-annos) <sup>c</sup>  Famotidiini annosteltuna 12 tuntia ennen Epclusa-valmistettä <sup>d</sup>  (Mahalaukun pH:n nousu)	Sofosbuviri	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasviiri	↔	↔		

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Protonipumpun estäjät</i>					
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiiri/velpatasviiri (400/100 mg:n kerta-annos paaston jälkeen) <sup>c</sup>	Sofosbuviiiri	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Samanaikaista antoa protonipumpun estäjän kanssa ei suositella. Jos samanaikaista antoa pidetään välttämättömänä, Epclusa-valmiste tulee ottaa ruuan kera, 4 tuntia ennen protonipumpun estäjää ja enintään omepratsolin 20 mg:aa vastaavalla annoksella.
Samanaikaisesti Epclusa-valmisteen kanssa annettu omepratsoli <sup>d</sup>	Velpatasviiri	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Lansopratsoli <sup>e</sup> Rabepratsoli <sup>e</sup> Pantopratsoli <sup>e</sup> Esomepratsoli <sup>e</sup>  (Mahalaukun pH:n nousu)					
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiiri/velpatasviiri (400/100 mg:n kerta-annos ruuan jälkeen) <sup>e</sup>	Sofosbuviiiri	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
4 tuntia Epclusa-valmisteen jälkeen annettu omepratsoli <sup>d</sup>  (Mahalaukun pH:n nousu)	Velpatasviiri	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
<b>RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET</b>					
Amiodaroni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Vaikutusta amiodaronin, velpatasviirin ja sofosbuviiirin pitoisuuksiin ei tunneta.				Käytettävä vain, jos vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tiivistä seuranta suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan Epclusa-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
Digoksiini	Yhteisvaikutuksia tutkittu vain velpatasviirin kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviiiri				Epclusa-valmisteen samanaikainen antaminen digoksiinin kanssa saattaa suurentaa digoksiinin pitoisuutta. Kun annetaan digoksiinia yhdessä Epclusa-valmisteen kanssa, on noudatettava varovaisuutta ja digoksiinin terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.
Digoksiini (0,25 mg:n kerta-annos) <sup>f</sup> /velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos)  (P-gp:n esto)	Vaikutusta velpatasviirialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Velpatasviiri				
	<i>Havaittu:</i> Digoksiini	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		



Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>					
Dabigatraanietekсилаatti  (P-gp:n esto)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Dabigatraani ↔ Sofosbuviiiri ↔ Velpatasviiri				Kliininen seuranta verenvuodon ja anemian merkkien varalta on suositeltavaa, kun dabigatraanietekсилаattia annetaan yhdessä Epclusa-valmisteen kanssa. Hyytymisestäillä voidaan tunnistaa potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski suurentuneen dabigatraanialtistuksen vuoksi.
K-vitamiinin antagonistit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.				INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinin antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta muuttuu Epclusa-hoidon aikana.
<b>KOURISTUSLÄÄKKEET</b>					
Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali  (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviiiri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista voimakkaiden P-gp:n ja CYP:n indusoijien karbamatsepiiniin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Okskarbatsepiini  (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviiiri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen samanaikaisen annon okskarbatsepiinin kanssa odotetaan pienentävän sofosbuviiirin ja velpatasviirin pitoisuutta, mikä johtaa Epclusa-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaista samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<b>SIENILÄÄKKEET</b>					
Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia tutkittu vain velpatasviirin kanssa <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviiiri				Epclusa- tai ketokonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)/ velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos) <sup>d</sup>  (P-gp:n ja CYP-entsyymien esto)  Itrakonatsoli <sup>e</sup> Vorikonatsoli <sup>e</sup> Posakonatsoli <sup>e</sup> Isavukonatsoli <sup>e</sup>	Vaikutusta ketokonatsoli-altistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Ketokonatsoli  <i>Havaittu:</i> Velpatasviiri				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>					
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri (400 mg:n kerta-annos) <sup>d</sup>  (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Vaikutusta rifampisiinialtistukseen ei ole tutkittu.  <i>Odotettavissa:</i> ↔ Rifampisiini  <i>Havaittu:</i> Sofosbuviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista voimakkaan P-gp:n ja CYP:n indusoijan rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
	↓	↓			
		0,23 (0,19; 0,29)	0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos)  (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Vaikutusta rifampisiinialtistukseen ei ole tutkittu.  <i>Odotettavissa:</i> ↔ Rifampisiini  <i>Havaittu:</i> Velpatasviiri				
	↓	↓			
		0,29 (0,23; 0,37)	0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutiini Rifapentiini  (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviiri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista voimakkaan P-gp:n ja CYP:n indusoijan rifabutiinin kanssa (ks. kohta 4.3).  Epclusa-valmisteen samanaikaisen annon rifapentiinin kanssa odotetaan pienentävän sofosbuviirin ja velpatasviirin pitoisuutta, mikä johtaa Epclusa-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaista samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<b>VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYYMIN ESTÄJÄT</b>					
Tenofoviirisoprosiilifumaraatti	Epclusa-valmisteen on osoitettu suurentavan tenofoviirialtistusta (P-gp:n esto). Tenofoviirialtistus (AUC ja C <sub>max</sub> ) suureni noin 40–80 %, kun potilaita hoidettiin samanaikaisesti Epclusa-valmisteella ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin ja emtricitabiinin yhdistelmällä osana erilaisia HIV-hoito-ohjelmia.  Potilaita, jotka saavat Epclusa-valmistettä samanaikaisesti tenofoviirisoprosiilifumaraatin kanssa, on seurattava tenofoviirisoprosiilifumaraattiin liittyvien häirttavaikutusten varalta. Katso munuaisten toiminnan seurantaan liittyvät suositukset tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävän valmisteyhteenvedosta (ks. kohta 4.4).				

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (600/200/300 mg, kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>c, d</sup>	Efavirentsi	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen samanaikaisen annon efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän kanssa odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta. Epclusa-valmisteen samanaikaista käyttöä efavirentsiä sisältävien hoito-ohjelmien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
	Sofosbuviri	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasviiri	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/25/300 mg, kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>c, d</sup>	Rilpiviriini	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Sofosbuviri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	
<b>VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: HIV-PROTEAASIN ESTÄJÄT</b>					
Atatsanaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (300/100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>c, d</sup>	Atatsanaviiri	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Epclusa-valmisteen tai atatsanaviirin (ritonaviirilla tehostetun) tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Ritonaviiri	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuviri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>c, d</sup>	Darunaviiri	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai darunaviirin (ritonaviirilla tehostetun) tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Ritonaviiri	↔	↔	↔	
	Sofosbuviri	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasviiri	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (4 x 200 mg/50 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>c, d</sup>	Lopinaviiri	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai lopinaviirin (ritonaviirilla tehostetun) tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Ritonaviiri	↔	↔	↔	
	Sofosbuviri	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasviiri	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: INTEGRAASIN ESTÄJÄT</b>					
Raltegraviiri (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) <sup>g</sup> + emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>c, d</sup>	Raltegraviiri	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Epclusa-valmisteen tai raltegraviirin tai emtrisitabiinin ja tenofoviirisoproksiilifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	
Elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiralafenamidifumaraatti (150/150/200/10 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>c, d</sup>	Elvitegraviiri	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Kobisistaatti	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofoviiri-alafenamidi	↔	↔		
	Sofosbuviiri	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasviiri	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiilifumaraatti (150/150/200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/10 mg kerran vuorokaudessa) <sup>c, d</sup>	Elvitegraviiri	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoproksiilifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Kobisistaatti	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegraviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa)	Dolutegraviiri	↔	↔	↔	Epclusa- tai dolutegraviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	
<b>KASVIROHDOSVALMISTEET</b>					
Mäkikuisma  (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviiri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista voimakkaan P-gp:n ja CYP:n indusoijan mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>					
Rosuvastatiini	Yhteisvaikutuksia tutkittu vain velpatasviirin kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviri				Epclusa-valmisteen antaminen yhdessä rosuvastatiinin kanssa suurentaa rosuvastatiinin pitoisuuksia, mihin liittyy suurentunut myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyisin, riski. Rosuvastatiinia voidaan antaa Epclusa-valmisteen kanssa korkeintaan 10 mg:n annoksella.
Rosuvastatiini (10 mg:n kerta-annos)/velpatasviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>d</sup>	<i>Havaittu:</i> Rosuvastatiini	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(OATP1B:n ja BCRP:n esto)	Vaikutusta velpatasviirialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Velpatasviiri				
Pravastatiini	Yhteisvaikutuksia tutkittu vain velpatasviirin kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviri				Epclusa- tai pravastatiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Pravastatiini (40 mg:n kerta-annos)/velpatasviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>d</sup>	<i>Havaittu:</i> Pravastatiini	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(OATP1B:n esto)	Vaikutusta velpatasviirialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Velpatasviiri				
Muut statiinit	<i>Odotettavissa:</i> ↑ Statiinit				Yhteisvaikutuksia muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa ei voida sulkea pois. Kun annetaan statiineja samanaikaisesti Epclusa-valmisteen kanssa, statiinien annoksen pienentämistä on harkittava ja potilaita on seurattava huolellisesti statiineihin liittyvien haittavaikutusten varalta.
<b>NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET</b>					
Metadoni (Metadoniylläpitohoito [30-130 mg vuorokaudessa])/sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) <sup>d</sup>	R-metadoni	↔	↔	↔	Epclusa- tai metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	S-metadoni	↔	↔	↔	
	Sofosbuviri	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadoni	Yhteisvaikutuksia tutkittu vain sofosbuviriin kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Velpatasviiri				

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) <sup>a,b</sup>				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>IMMUUNISALPAAJAT</b>					
Siklosporiini (600 mg:n kerta-annos)/sofosbuviiiri (400 mg:n kerta-annos) <sup>f</sup>	Siklosporiini	↔	↔		Epclusa- tai siklosporiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Sofosbuviiiri	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Siklosporiini (600 mg:n kerta-annos) <sup>f</sup> /velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos) <sup>d</sup>	Siklosporiini	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		Epclusa- tai siklosporiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Velpatasviiri	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrolimuusi (5 mg:n kerta-annos) <sup>f</sup> /sofosbuviiiri (400 mg:n kerta-annos) <sup>d</sup>	Takrolimuusi	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Epclusa- tai takrolimuusiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Sofosbuviiiri	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimuusi	Vaikutusta velpatasviiriälistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Velpatasviiri				
<b>EHKÄISYTABLETIT</b>					
Norgestimaatti/etinyyliestradioli (norgestimaattia 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg, etinyyliestradiolia 0,025 mg)/sofosbuviiiri (400 mg kerran vuorokaudessa) <sup>d</sup>	Norelgestromiini	↔	↔	↔	Ehkäisytablettien annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Norgestreeli	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinyyliestradioli	↔	↔	↔	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli (norgestimaattia 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg, etinyyliestradiolia 0,025 mg)/velpatasviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) <sup>d</sup>	Norelgestromiini	↔	↔	↔	
	Norgestreeli	↔	↔	↔	
	Etinyyliestradioli	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Tutkimuslääkeaineiden (yksinään tai yhdistelmänä) kanssa annettujen lääkkeiden farmakokineettisten parametrien keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli). Ei vaikutusta = 1,00.

b. Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.

c. Annettiin Epclusa-valmisteena.

d. Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 %.

e. Nämä lääkevalmisteet kuuluvat ryhmään, jossa samankaltaisia yhteisvaikutuksia voidaan ennustaa.

f. Bioekvivalenssi-/vastaavuusraja 80–125 %.

g. Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 50–200 %.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) sofosbuviirin, velpatasviirin tai Epclusa-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

### Sofosbuviiri

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Ei ole ollut mahdollista täysin arvioida sofosbuviirilla saavutettavan altistuksen raja-arvoja rotilla verrattuna altistukseen ihmisillä käytettäessä suositeltua kliinistä annosta (ks. kohta 5.3).

### Velpatasviiri

Eläinkokeissa on havaittu mahdollinen yhteys lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Epclusa-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sofosbuviiri, sen metaboliitit tai velpatasviiri ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet, että velpatasviiri ja sofosbuviirin metaboliitit erittyvät rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi Epclusa-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Tietoja Epclusa-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että sofosbuviirilla tai velpatasviirilla olisi haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Jos ribaviriinia käytetään samanaikaisesti Epclusa-valmisteen kanssa, on tutustuttava ribaviriinin valmisteyhteenvedoon raskautta, ehkäisyä ja imetystä koskevien tarkempien suositusten osalta.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Epclusa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Epclusa-valmisteen turvallisuusarvio perustuu yhdistettyjen vaiheen 3 kliinisten tutkimusten tuloksiin potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 HCV-infektio (ja kompensoitunut kirroosi tai ei kompensoitunutta kirroosia). Tutkimukseen osallistui 1 035 potilasta, jotka saivat Epclusa-valmistetta 12 viikon ajan.

Epclusa-valmistetta 12 viikon ajan saaneista potilaista 0,2 % lopetti hoidon pysyvästi haittatapahtumien vuoksi, ja 3,2 %:lla ilmeni vakavia haittatapahtumia. Kliinisissä tutkimuksissa päänsärky, väsymys ja pahoinvointi olivat yleisimmät (esiintyvyys  $\geq 10$  %) hoidosta seuranneet haittatapahtumat, joita 12 viikon ajan Epclusa-valmistetta saaneet potilaat ilmoittivat. Näitä ja muita haittatapahtumia ilmoitettiin samalla esiintyvyydellä lumelääkettä saaneilla potilailla verrattuna Epclusa-valmistetta saaneisiin.

### Potilaat, joilla on dekompensoitunut kirroosi

Epclusa-valmisteen turvallisuusprofiili on arvioitu yhdessä avoimessa tutkimuksessa, jossa CPT-luokan B kirroosia sairastavat potilaat saivat Epclusa-valmistetta 12 viikon ajan (n = 90), Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia 12 viikon ajan (n = 87) tai Epclusa-valmistetta 24 viikon ajan (n = 90). Havaitut haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia dekompensoituneen maksasairauden

odotettujen kliinisten jälkiseurausten kanssa tai ribariviiriinin tunnetun toksisuusprofiilin kanssa potilailla, jotka saivat Epclusa-valmistetta yhdessä ribaviriinin kanssa.

87 potilasta sai Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia 12 viikon ajan. 23 %:lla potilaista hemoglobiini laski hoidon aikana alle 10 g/dl:aan ja 7 %:lla alle 8,5 g/dl:aan. Ribaviriinihoito lopetettiin haattatapahtumien vuoksi 15 %:lla potilaista, jotka saivat Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia 12 viikon ajan.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

##### *Sydämen rytmihäiriöt*

Vakavia bradykardia- ja sydämen johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun yhdistelmänä toisen virukseen vaikuttavan lääkeaineen kanssa käytettävää sofosbuviiria on käytetty samanaikaisesti amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa (ks. kohtat 4.4 ja 4.5).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haattatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Suurin dokumentoitu sofosbuviiriannos oli 1 200 mg:n kerta-annos ja suurin dokumentoitu velpatasviiriannos oli 500 mg:n kerta-annos. Näissä terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia vaikutuksia näillä annostasoilla, ja haattatapahtumat olivat esiintymistiheydeltään ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin lumelääkeryhmissä. Tätä suurempien annosten/altistusten vaikutuksia ei tunneta.

Spesifistä vastalääkettä Epclusa-valmisteen yliannostukseen ei ole saatavilla. Yliannostustapauksessa potilasta täytyy seurata myrkytysoireiden varalta. Epclusa-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat yleinen tukihoido, kuten peruselintoimintojen seuranta, ja potilaan kliinisen tilan seuranta. Hemodialyysillä voidaan tehokkaasti poistaa sofosbuviirin pääasiallista verenkierrassa olevaa metaboliittia GS-331007:ää; tällöin erittymissuhde on 53 %. Hemodialyysi ei todennäköisesti saa aikaan velpatasviirin merkittävää poistumista, koska velpatasviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttava lääkeaine, ATC-koodi: J05AP55

#### Vaikutusmekanismi

Sofosbuviiri on HCV:n NS5B:n RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (virusreplikaatiolle välttämätön entsyymi) pan-genotyyppinen estäjä. Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke, joka muuttuu solunsisäisessä metaboliassa farmakologisesti aktiiviseksi uridiinianalogitriposfaatiksi (GS-461203), jonka NS5B-polymeraasi voi yhdistää HCV-RNA:han ja joka toimii ketjun katkaisijana. GS-461203 (sofosbuviirin aktiivinen metaboliitti) ei ole ihmisen DNA- ja RNA-polymeraasien estäjä eikä mitokondrioiden RNA:n polymeraasin estäjä.

Velpatasviiri on hepatiitti C -viruksen (HCV) estäjä, jonka vaikutus kohdistuu HCV:n NS5A-proteiiniin. NS5A on oleellinen sekä RNA:n replikaatiossa että HCV-virionien kokoamisessa. Resistenssin selektio- ja ristiresistenssitutkimuksissa *in vitro* on osoitettu, että velpatasviirin vaikutusmekanismi perustuu sen NS5A-vaikutuksiin.



### Antiviraalinen aktiivisuus

Sofosbuviirin ja velpatasviirin EC<sub>50</sub>-arvot laboratorioskannoista saatuja, NS5A- ja NS5B-sekvenssejä koodaavia täysimittaisia tai kimeerisiä replikoneja kohtaan on esitetty taulukossa 4. Sofosbuviirin ja velpatasviirin EC<sub>50</sub>-arvot kliinisiä isolaatteja kohtaan on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 4: Sofosbuviirin ja velpatasviirin aktiivisuus täysimittaisia tai kimeerisiä laboratorioreplikoneja kohtaan**

Replikonin genotyyppi	Sofosbuviirin EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpatasviirin EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 <sup>c</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002–0,006 <sup>c</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021–0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006–0,009
6e	NA	0,130 <sup>d</sup>

NA = tieto ei saatavilla

a. Keskiarvo useista samalla laboratorioreplikonilla tehdyistä kokeista.

b. Testaukseen käytettiin genotyyppiin 2b, 5a tai 6a NS5B-geenejä kantavia stabiileja kimeerisiä 1b-replikoneja.

c. Tiedot täysimittaisen NS5A-replikonien tai kimeeristen täysimittaisia NS5A-geenejä kantavien NS5A-replikonien eri kannoista, jotka sisältävät L31- tai M31-polymorfismeja.

d. Tiedot kimeerisestä NS5A-replikonista, joka sisältää NS5A-aminohapot 9–184.

**Taulukko 5: Sofosbuviirin ja velpatasviirin aktiivisuus kliinisistä isolaateista saatuja NS5A:n tai NS5B:n sisältäviä transientteja replikoneja kohtaan**

Replikonin genotyyppi	Kliinisistä isolaateista saadut NS5B:n sisältävät replikonit		Kliinisistä isolaateista saadut NS5A:n sisältävät replikonit	
	Kliinisten isolaattien määrä	Sofosbuviirin mediaani EC <sub>50</sub> , nM (vaihteluväli)	Kliinisten isolaattien määrä	Velpatasviirin mediaani EC <sub>50</sub> , nM (vaihteluväli)
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 = tieto ei saatavilla

Ihmisen 40-prosenttisella seerumilla ei ollut vaikutusta sofosbuviirin aktiivisuuteen HCV-virusta vastaan, mutta se vähensi velpatasviirin aktiivisuutta genotyyppiin 1a HCV-replikoneja vastaan 13-kertaisesti.

Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää arvioitaessa ei todettu antagonistista vaikutusta HCV:n RNA-määrän vähenemiseen replikoneissa.

### Resistenssi

#### *Soluviljelyssä*

HCV-replikoneja, joiden sofosbuviiriherkkyys on alentunut, on valikoitunut soluviljelyssä useiden genotyyppien osalta, mukaan lukien 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a. Alentunut herkkyys sofosbuviirille liitettiin primaariseen NS5B-substituutioon S282T kaikissa tutkituissa replikonigenotyypeissä. S282T-substituution kohdennettu mutageneesi genotyyppiin 1–6 replikoneissa tuotti 2–18-kertaisesti alentuneen sofosbuviiriherkkyuden ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia 89–99 prosentilla verrattuna vastaavaan villityyppiin. Biokemiallisissa määrittelyissä sofosbuviirin aktiivisen trifosfaatin

(GS-461203) kyky estää rekombinanttia S282T-substituutiota ilmentävää NS5B-polymeraasia genotyypeistä 1b, 2a, 3a ja 4a väheni verrattuna sen kykyyn estää villityypin rekombinanttia NS5B-polymeraasia, minkä osoittaa IC<sub>50</sub>-arvon 8,5–24-kertainen suureneminen.

*In vitro* -selektio HCV-replikoneista, joilla oli alentunut velpatasviiriherkkyys, tehtiin soluviljelyssä useista genotyypeistä, joita olivat 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a ja 6a. Variantit valikoituivat NS5A-resistenssiin liittyvissä kohdissa 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 ja 93. Resistenssiin liittyvät variantit (RAV), jotka valikoituivat vähintään kahdessa genotyypissä, olivat F28S, L31I/V ja Y93H. Tunnettujen NS5A-RAV-varianttien kohdennettu mutageneesi osoitti, että substituutioita, jotka aiheuttivat velpatasviiriherkkyuden > 100-kertaisen alenemisen, olivat M28G, A92K ja Y93H/N/R/W genotyypissä 1a, A92K genotyypissä 1b, C92T ja Y93H/N genotyypissä 2b, Y93H genotyypissä 3 sekä L31V ja P32A/L/Q/R genotyypissä 6. Mikään yksittäinen genotyypeillä 2a, 4a tai 5a testattu substituutio ei tuottanut velpatasviiriherkkyuden > 100-kertaista alenemista. Näiden varianttien yhdistelmällä todettiin usein suurempi velpatasviiriherkkyuden aleneminen kuin yksittäisillä resistenssiin liittyvillä varianteilla.

#### *Kliinisissä tutkimuksissa*

##### *Tutkimukset potilailla, joilla ei ollut kirroosia tai oli kompensoitunut kirroosi*

Yhdistetyssä analyysissä, joka tehtiin potilaista, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi ja jotka saivat Epclusa-hoitoa 12 viikon ajan kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa, 12 potilasta (kaksi genotyyppiä 1 ja kymmenen genotyyppiä 3) soveltui resistenssianalyysiin virologisen epäonnistumisen vuoksi. Lisäksi yksi lähtötilanteessa genotyypin 3 HCV-infektiota sairastava potilas sai uuden genotyypin 1a HCV-infektion virologisen epäonnistumisen yhteydessä ja potilas suljettiin pois virologisesta analyysistä. Virologista epäonnistumista ei tapahtunut potilailla, joilla oli genotyypin 2, 4, 5 tai 6 HCV-infektio.

Kahdesta genotyypin 1 potilaasta, joilla tapahtui virologinen epäonnistuminen, toisella havaittiin virologisen epäonnistumisen yhteydessä ilmaantunut NS5A-RAV-variantti Y93N ja toisella ilmaantuneet NS5A-RAV-variantit L31I/V ja Y93H. Molemmilla potilailla oli lähtötilanteessa virus, jossa oli NS5A-RAV-variantteja. Epäonnistumisen yhteydessä näillä kahdella potilaalla ei havaittu NS5B:n nukleosidirakenteisen estäjän (NI) RAV-variantteja.

Kymmenestä genotyypin 3 potilaasta, joilla tapahtui virologinen epäonnistuminen, havaittiin Y93H kaikilla 10 potilaalla (kuudella Y93H tuli esiin hoidon jälkeen ja neljällä oli Y93H sekä lähtötilanteessa että hoidon jälkeen). Virologisen epäonnistumisen yhteydessä näillä 10 potilaalla ei havaittu NS5B-NI-RAV-variantteja.

##### *Tutkimukset potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi*

Yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi ja jotka saivat Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia 12 viikon ajan, 3 potilasta (1 genotyyppiä 1 ja 2 genotyyppiä 3) soveltui resistenssianalyysiin virologisen epäonnistumisen vuoksi. Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia 12 viikon ajan saaneiden potilaiden ryhmässä ei tapahtunut yhtään virologista epäonnistumista potilailla, joilla oli genotyypin 2 tai 4 HCV-infektio.

Yhdellä HCV-genotyypin 1 potilaalla tapahtui virologinen epäonnistuminen, jonka yhteydessä ei todettu NS5A- tai NS5B-RAV-variantteja.

Genotyypin 3 potilaista virologinen epäonnistuminen tapahtui kahdella potilaalla, joista toisella NS5A-RAV-variantti Y93H havaittiin virologisen epäonnistumisen yhteydessä. Toisella potilaalla oli lähtötilanteessa ja virologisen epäonnistumisen yhteydessä virus, jossa oli Y93H, ja tällä potilaalla havaittiin lisäksi kehittyneen pieniä määriä (< 5 %) NS5B-NI-RAV-variantteja N142T ja E237G virologisen epäonnistumisen yhteydessä. Potilaan farmakokineettiset tiedot vastasivat hoidon noudattamatta jättämistä.

Tässä tutkimuksessa kahdella Epclusa-valmistetta 12 tai 24 viikon ajan ilman ribaviriinia saaneella potilaalla todettiin kehittyneen vähän NS5B:n S282T-substituutiota (< 5 %) ja L159F-varianttia.

### Lähtötilanteen HCV-resistenssiin liittyvien varianttien vaikutus hoidon lopputulokseen

#### *Tutkimukset potilailla, joilla ei kirroosia tai joilla on kompensoitunut kirroosi*

Analyyseja suorittamalla tutkittiin yhteyttä lähtötilanteessa olemassa olleiden NS5A-RAV-varianttien ja hoidon lopputuloksen välillä potilailla, joilla ei ollut kirroosia tai oli kompensoitunut kirroosi, kolmessa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (ASTRAL-1, ASTRAL-2 ja ASTRAL-3). Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmää sai kolmessa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa 1 035 potilasta, joista 1 023 otettiin NS5A-RAV-varianttien analyysiin. 7 potilasta suljettiin pois analyysistä, koska heillä ei saavutettu pysyvää virologista vastetta (SVR12) eikä heillä ollut tapahtunut virologista epäonnistumista, ja lisäksi 5 potilasta suljettiin pois NS5A-geenisekvensoinnin epäonnistuttua. Vaiheen 3 tutkimusten yhdistetyssä analyysissä 380:lla 1 023 potilaasta (37 %) oli lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja. Genotyypin 2, 4 ja 6 HCV-infektiopotilailla oli NS5A-RAV-varianttien esiintyvyys suurempi (genotyyppi 2: 70 %, genotyyppi 4: 63 % ja genotyyppi 6: 52 %) verrattuna genotyypin 1 (23 %), genotyypin 3 (16 %) ja genotyypin 5 (18 %) HCV-infektiopotilaisiin.

Lähtötilanteen RAV-varianteilla ei ollut olennaista merkitystä SVR12-lukuihin genotyypin 1, 2, 4, 5 ja 6 HCV-infektiopotilailla, kuten on esitetty yhteenvetona taulukossa 6. Genotyypin 3 infektiopotilailla, joilla oli lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantti Y93H, SVR12-luku oli pienempi kuin potilailla, joilla ei ollut Y93H-varianttia 12 viikon Eplusa-hoidon jälkeen, kuten on esitetty yhteenvetona taulukossa 7. ASTRAL-3-tutkimuksessa Y93H-RAV-variantti havaittiin lähtötilanteessa 9 %:lla Eplusa-hoitoa saaneista potilaista.

**Taulukko 6: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja, HCV-genotyypeittäin (ASTRAL-1-, ASTRAL-2- ja ASTRAL-3-tutkimukset)**

	Eplusa 12 viikon ajan			
	Genotyyppi 1	Genotyyppi 3	Genotyyppi 2, 4, 5 tai 6	Yhteensä
Lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Ei NS5A-RAV-variantteja lähtötilanteessa	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

**Taulukko 7: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa todettua Y93H-varianttia, raja-arvo 1 % (resistenssianalyysin perusjoukko), ASTRAL-3 -tutkimus**

	Eplusa 12 viikon ajan		
	Kaikki tutkittavat (n = 274)	Kirroottinen (n = 80)	Ei-kirroottinen (n = 197)
Kaikki	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 %:n luottamusväli	92,9–98,0 %	82,8–96,4 %	92,8–98,6 %
SVR ja Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 %:n luottamusväli	63,9–95,5 %	6,8–93,2 %	69,6–98,8 %
SVR ilman Y93H:ta	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 %:n luottamusväli	94,3–98,9 %	85,3–97,8 %	95,9–99,9 %

NS5B-NI-RAV-S282T-substituutiota ei havaittu yhdenkään potilaan lähtötilanteen NS5B-sekvenssissä vaiheen 3 tutkimuksissa. SVR12 saavutettiin kaikilla 77-potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa NS5B-NI-RAV -variantteja, joita olivat N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I ja S282G+V321I.

#### *Tutkimukset potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi (CPT-luokka B)*

Analyyseja suorittamalla tutkittiin yhteyttä lähtötilanteessa olemassa olleiden NS5A-RAV-varianttien ja hoidon lopputuloksen välillä potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi, yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa (ASTRAL-4). Eplusa-valmistetta ja ribaviriinia sai 87 potilasta, joista 85 oli mukana NS5A-RAV-varianttien analyysissä. 2 potilasta suljettiin pois analyysistä, koska kumpikaan heistä ei saavuttanut SVR12:ta eikä kummallakaan ollut tapahtunut virologista epäonnistumista. Eplusa-valmistetta ja ribaviriinia 12 viikon ajan saaneista potilaista 29 %:lla (25/85) oli lähtötilanteessa virus,

jossa oli NS5A-RAV-variantteja: 29 %:lla (19/66) oli genotyyppin 1, 75 %:lla (3/4) genotyyppin 2, 15 %:lla (2/13) genotyyppin 3 ja 50 %:lla (1/2) genotyyppin 4 HCV.

Taulukossa 8 on esitetty SVR12 tässä tutkimuksessa 12 viikon ajan Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia saaneilla potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja.

**Taulukko 8: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja, HCV-genotyypeittäin (ASTRAL-4-tutkimus)**

	Epclusa ja ribaviriini 12 viikon ajan			
	Genotyyppi 1	Genotyyppi 3	Genotyyppi 2 tai 4	Yhteensä
Lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Ei NS5A-RAV-variantteja lähtötilanteessa	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Ainoalla genotyyppin 3 potilaalla, jolla oli lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja ja joka ei saavuttanut SVR12:ta, oli NS5A:ssa substituutio Y93H lähtötilanteessa. Potilaan farmakokineettiset tiedot vastasivat hoidon noudattamatta jättämistä.

Kolmella potilaalla 12 viikon ajan Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia saaneiden hoitoryhmässä oli NS5B-NI-RAV-variantteja (N142T ja L159F), ja kaikki kolme saavuttivat SVR12:n.

#### Ristiresistenssi

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että suurin osa ledipasviirille ja daklatasviirille resistenssiä tuottavista NS5A-RAV-varianteista on silti herkkiä velpatasviirille. Velpatasviiri oli täysin aktiivinen sofosbuviiriresistenssiin liittyvää S282T-substituutiota vastaan NS5B:ssä, kun taas kaikki velpatasviiriresistenssiin liittyvät substituutiot NS5A:ssa olivat täysin herkkiä sofosbuviirille. Sekä sofosbuviiri että velpatasviiri olivat täysin aktiivisia sellaisia substituutioita vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille eri vaikutusmekanismeihin virukseen vaikuttaville lääkeaineille, kuten ei-nukleosidisille NS5B:n estäjille ja NS3-proteaasin estäjille. Epclusa-valmisteen tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla NS5A:n estäjää sisältävät muut hoidot ovat aiemmin epäonnistuneet.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Epclusa-valmisteen teho arvioitiin kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa genotyyppin 1–6 HCV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla oli kompensoitunut kirroosi tai ei ollut kompensoitunutta kirroosia, yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa genotyyppin 1–6 HCV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi, ja yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joilla oli samanaikaisesti HCV- ja HIV-1-infektio ja HCV-infektio oli genotyyppiä 1–6. Tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 9.

**Taulukko 9: Epclusa-valmisteella tehdyt tutkimukset potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 HCV-infektio**

Tutkimus	Potilasryhmä	Tutkimusryhmät (Hoidettujen potilaiden määrä)
ASTRAL-1	Genotyyppi 1, 2, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (624) Lumelääke 12 viikon ajan (116)
ASTRAL-2	Genotyyppi 2 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (134) Sofosbuviiri ja ribaviriini 12 viikon ajan (132)

Tutkimus	Potilasryhmä	Tutkimusryhmät (Hoidettujen potilaiden määrä)
ASTRAL-3	Genotyyppi 3 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (277) Sofosbuviriiri ja ribaviriini 24 viikon ajan (275)
ASTRAL-4	Genotyyppi 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla oli CPT-luokan B dekompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (90) Epclusa ja ribaviriini 12 viikon ajan (87) Epclusa 24 viikon ajan (90)
ASTRAL-5	Genotyyppi 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi ja joilla oli samanaikaisesti HCV- ja HIV-1-infektio	Epclusa 12 viikon ajan (106)

Hoitoa saaneisiin potilaisiin kuuluivat myös potilaat, joilla hoito-ohjelma peginterferoni alfalla ja ribaviriinilla HCV-proteasiin estäjän kanssa tai ilman sitä oli epäonnistunut

Ribaviriinin annostus perustui painoon (1 000 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen alle 75 kg painaville potilaille ja 1 200 mg vähintään 75 kg painaville potilaille) ja ribaviriini annettiin jaettuna kahteen annokseen, kun sitä käytettiin yhdessä sofosbuviriinin kanssa ASTRAL-2 ja ASTRAL-3-tutkimuksissa tai yhdessä Epclusa-valmisteen kanssa ASTRAL-4-tutkimuksessa. Ribaviriinin annosmuutokset tehtiin ribaviriinin tuotetietojen mukaisesti. Seerumin HCV-RNA-arvot mitattiin kliinisten tutkimusten aikana käyttäen COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman -HCV-testiä (versio 2.0), jossa kvantitatiivisen määrittelyn alaraja (LLOQ) oli 15 IU/ml. Ensisijainen päätetapahtuma, jolla määritettiin HCV-infektioista parantuneiden osuus, oli pysyvä virologinen vaste (SVR12), joka määriteltiin seuraavasti: HCV-RNA alle LLOQ:n 12 viikon kohdalla hoidon lopettamisen jälkeen.

*Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi*  
*Aikuiset genotyypin 1, 2, 4, 5 tai 6 HCV-infektioita sairastavat potilaat – ASTRAL-1 (tutkimus 1138)*  
ASTRAL-1 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon Epclusa-hoitoa verrattuna 12 viikon lumehoittoon potilailla, joilla oli genotyypin 1, 2, 4, 5 tai 6 HCV-infektio. Genotyypin 1, 2, 4 tai 6 HCV-infektioita sairastavat potilaat satunnaistettiin suhteessa 5:1 saamaan Epclusa-hoitoa 12 viikon ajan tai lumehoittoa 12 viikon ajan. Potilaat, joilla oli genotyypin 5 HCV-infektio, olivat mukana Epclusa-ryhmässä. Satunnaistamisessa tutkittavat ryhmiteltiin HCV-genotyypin (1, 2, 4, 6 tai määrittämätön) ja kirroosistatuksen perusteella.

Epclusa- ja lumeryhmät vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 740; mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli: 18–82); 60 % oli miehiä; 79 % oli valkoihaisia ja 9 % mustaihaisia; 21 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m<sup>2</sup>; HCV-genotyyppien 1, 2, 4, 5 ja 6 osuudet olivat vastaavasti 53 %, 17 %, 19 %, 5 % ja 7 %; 69 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 74 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 19 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 32 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 10 esitetään ASTRAL-1-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut HCV-genotyyppien mukaan. Lumeryhmässä ei ollut SVR12:n saavuttaneita potilaita.

**Taulukko 10: SVR12 ASTRAL-1-tutkimuksessa HCV-genotyypeittäin**

	Eplusa 12 viikon ajan (n = 624)							
	Yhteensä (Kaikki genotyypit) (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)	Yhteensä (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)
Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR12:ta								
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapsi <sup>a</sup>	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Muu <sup>b</sup>	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotyyppi

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa arvioinnissa.

b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

#### *Aikuiset genotyyppiin 2 HCV-infektiota sairastavat potilaat – ASTRAL-2 (tutkimus I139)*

ASTRAL-2 oli satunnaistettu avoin tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon Eplusa-hoitoa verrattuna 12 viikon sofosbuviriin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla, joilla oli genotyyppiin 2 HCV-infektio. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Eplusa-hoitoa 12 viikon ajan tai sofosbuviriin ja ribaviriinin yhdistelmää 12 viikon ajan. Satunnaistamisessa tutkittavat ryhmiteltiin kirroosistatuksen ja aiemmin annetun hoidon mukaan (aiemmin hoitamattomat vs. hoitoa saaneet potilaat).

Hoitoryhmät vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 266; mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli: 23–81); 59 % oli miehiä; 88 % oli valkoihoisia ja 7 % mustaihoisia; 33 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m<sup>2</sup>; 62 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 80 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 14 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 15 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 11 esitetään ASTRAL-2-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut.

**Taulukko 11: SVR12 ASTRAL-2-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 2)**

	Eplusa 12 viikon ajan (n = 134)	Sofosbuviriin ja ribaviriini 12 viikon ajan (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR12:ta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/134	0/132
Relapsi <sup>a</sup>	0/133	5 % (6/132)
Muu <sup>b</sup>	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa arvioinnissa.

b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

Eplusa-hoito 12 viikon ajan osoittautui tilastollisesti paremmaksi (p = 0,018) verrattuna 12 viikon pituiseen hoitoon sofosbuviriin ja ribaviriinin yhdistelmällä (hoitojen välinen ero +5,2 %; 95 %:n luottamusväli: +0,2 %:sta +10,3 %:iin).

### *Aikuiset genotyyppiin 3 HCV-infektiota sairastavat potilaat – ASTRAL-3 (tutkimus 1140)*

ASTRAL-3 oli satunnaistettu avoin tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon Epclusa-hoitoa verrattuna 24 viikon hoitoon sofosbuviirin ja ribaviriinin yhdistelmällä potilailla, joilla oli genotyyppiin 3 HCV-infektio. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Epclusa-hoitoa 12 viikon ajan tai sofosbuviirin ja ribaviriinin yhdistelmää 24 viikon ajan. Satunnaistamisessa tutkittavat ryhmiteltiin kirroosistatuksen ja aiemmin annetun hoidon mukaan (aiemmin hoitamattomat vs. hoitoa saaneet potilaat).

Hoitoryhmät vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 552; mediaani-ikä oli 52 vuotta (vaihteluväli: 19–76); 62 % oli miehiä; 89 % oli valkoihoisia, 9 % aasialaisia ja 1 % mustaihoisia; 20 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m<sup>2</sup>; 61 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 70 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 30 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 26 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 12 esitetään ASTRAL-3-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut.

**Taulukko 12: SVR12 ASTRAL-3-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 3)**

	<b>Epclusa 12 viikon ajan (n = 277)</b>	<b>Sofosbuviiri ja ribaviriini 24 viikon ajan (n = 275)</b>
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR12:ta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/277	< 1 % (1/275)
Relapsi <sup>a</sup>	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Muu <sup>b</sup>	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa arvioinnissa.

b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

Epclusa-hoito 12 viikon ajan osoittautui tilastollisesti paremmaksi ( $p < 0,001$ ) verrattuna 24 viikon pituiseen hoitoon sofosbuviirin ja ribaviriinin yhdistelmällä (hoitojen välinen ero +14,8 %; 95 %:n luottamusväli: +9,6 %:sta +20,0 %:iin).

Valikoitujen alaryhmien SVR12 esitetään taulukossa 13.

**Taulukko 13: SVR12 valituilla alaryhmillä ASTRAL-3-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 3)**

	<b>Epclusa 12 viikon ajan</b>		<b>Sofosbuviiri ja ribaviriini 24 viikon ajan<sup>a</sup></b>	
	Aiemmin hoitamattomat (n = 206)	Aiemmin hoitoa saaneet (n = 71)	Aiemmin hoitamattomat (n = 201)	Aiemmin hoitoa saaneet (n = 69)
SVR12				
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Kirroosipotilaat	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Tästä alaryhmäanalyysistä suljettiin pois 24 viikon ajan sofosbuviiria ja ribaviriinia saaneiden potilaiden ryhmästä viisi potilasta, joiden kirroosistatus ei ollut tiedossa.

### *Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi – ASTRAL-4 (tutkimus 1137)*

ASTRAL-4 oli satunnaistettu avoin tutkimus potilailla, joilla oli genotyyppiin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 HCV-infektio ja CPT-luokan B kirroosi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan hoitoa Epclusa-valmisteella 12 viikon ajan, Epclusa-valmisteella ja ribaviriinilla 12 viikon ajan tai Epclusa-valmisteella 24 viikon ajan. Satunnaistamisessa tutkittavat ryhmiteltiin HCV-genotyyppiin perusteella (1, 2, 3, 4, 5, 6 tai määrittämätön).

Hoitoryhmät vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 267; mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli: 40–73); 70 % oli miehiä; 90 % oli valkoihoisia ja 6 %

mustaihoisia; 42 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m<sup>2</sup>. Potilaiden HCV-genotyyppien 1, 2, 3, 4 tai 6 osuudet olivat vastaavasti 78 %, 4 %, 15 %, 3 % ja < 1 % (1 potilas). Tutkimukseen ei osallistunut potilaita, joilla oli genotyypin 5 HCV-infektio. 76 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B -alleleja (CT tai TT); 56 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV-RNA-taso oli vähintään 800 000 IU/ml, 55 % oli aiemmin saanut hoitoa; 90 %:lla potilaista oli CPT-luokan B kirroosi ja 95 %:lla potilaista lähtötilanteen MELD-pistemäärä oli ≤ 15.

Taulukossa 14 esitetään ASTRAL-4-tutkimuksessa todetut SCR12-luvut HCV-genotyypin mukaan.

**Taulukko 14: SVR12 ASTRAL-4-tutkimuksessa HCV-genotyypeittäin**

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

a. n = 4 genotyypillä 2 ja n = 4 genotyypillä 4

b. n = 4 genotyypillä 2 ja n = 2 genotyypillä 4

c. n = 4 genotyypillä 2, n = 2 genotyypillä 4 ja n = 1 genotyypillä 6

Taulukossa 15 esitetään virologiset tulokset ASTRAL-4-tutkimuksen potilailla, joilla oli genotyypin 1 tai 3 HCV-infektio.

Virologista epäonnistumista ei tapahtunut potilailla, joilla oli genotyypin 2, 4 tai 6 HCV-infektio.

**Taulukko 15: Virologiset tulokset ASTRAL-4-tutkimuksen potilailla, joilla oli genotyypin 1 tai 3 HCV-infektio**

	Epclusa 12 viikon ajan	Epclusa ja ribaviriini 12 viikon ajan	Epclusa 24 viikon ajan
Virologinen epäonnistuminen (relapsi ja hoidonaikainen epäonnistuminen)			
<b>Genotyyppi 1<sup>a</sup></b>	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
<b>Genotyyppi 1a</b>	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
<b>Genotyyppi 1b</b>	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
<b>Genotyyppi 3</b>	43 % (6/14)	15 % (2 <sup>b</sup> /13)	42 % (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Muu<sup>d</sup></b>	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Yhdelläkään HCV-genotyypin 1 potilaalla ei tapahtunut hoidonaikaista virologista epäonnistumista.

b. Yhdellä potilaalla tapahtui hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen; potilaan farmakokineettiset tiedot vastasivat hoidon noudattamatta jättämistä.

c. Yhdellä potilaalla tapahtui hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen.

d. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

Muutokset parametreissa, jotka havaittiin CPT-pistemäärissä potilailla, jotka saavuttivat SVR12:n ASTRAL-4-tutkimuksessa (kaikki 3 hoito-ohjelmaa) esitetään taulukossa 16.

**Taulukko 16: Muutokset lähtötilanteen CPT-pistemäärien parametreissa 12 ja 24 viikon kuluttua hoidosta potilailla, jotka saavuttivat SVR12:n, ASTRAL-4**

	Albumiini	Bilirubiini	INR	Askites	Enkefalopatia
<b>12 viikon kuluttua hoidosta (N = 236), % (n/N)</b>					
Pistemäärä pienentynyt (parempi)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Ei muutosta	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Pistemäärä suurentunut (huonompi)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Ei arvioitu	7	7	7	7	7



	Albumiini	Bilirubiini	INR	Askites	Enkefalopatia
<b>24 viikon kuluttua hoidosta (N = 236), % (n/N)</b>					
Pistemäärä pienentynyt (parempi)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Ei muutosta	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Pistemäärä suurentunut (huonompi)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Ei arvioitu	23	23	23	23	23

Huomautus: Askitekseen yleisyys lähtötilanteessa oli: 20 % ei lainkaan, 77 % lievä/kohtalainen, 3 % vaikea  
Enkefalopatian yleisyys lähtötilanteessa oli: 38 % ei lainkaan, 62 % aste 1-2.

### *Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-1-infektio – ASTRAL-5 (tutkimus 1202)*

ASTRAL-5-tutkimuksessa arvioitiin 12 viikon pituista Epclusa-hoitoa potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3 tai 4 HCV-infektio ja joilla oli samanaikaisesti HIV-1-infektio (HCV-genotyypit 5 ja 6 olivat sallittuja, mutta sellaisia potilaita ei osallistunut tutkimukseen). Potilaille annettiin perushoitona antiretroviraalista HIV-1-hoitoa, joka sisälsi emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän tai abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän, joka annettiin ritonaviirilla tehostetun proteaasinestäjän (atatsanaviirin, darunaviirin tai lopinaviirin), rilpiviriinin, raltegraviirin tai emtrisitabiinin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa.

106 hoidetun potilaan mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli: 25–72); 86 % potilaista oli miespuolisia; 51 % oli valkoisia; 45 % oli mustia; 22 %:lla oli lähtötilanteen painoindeksi  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 19 potilaalla (18 %) oli kompensoitunut kirroosi; ja 29 % oli saanut aikaisemmin hoitoa. Keskimääräinen CD4+-solujen kokonaismäärä oli 598 solua/ $\mu$ l (vaihteluväli: 183–1 513 solua/ $\mu$ l).

Taulukossa 17 esitetään SVR12 ASTRAL-5-tutkimukselle HCV-genotyyppin mukaan.

**Taulukko 17: SVR12 ASTRAL-5-tutkimuksessa HCV-genotyypeittäin**

	Epclusa 12 viikkoa (n = 106)						
	Yhteensä (Kaikki genotyypit (n = 106))	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Yhteensä (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR:ää							
Hoidon-aikainen virologinen epäonnistuminen	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapsi <sup>a</sup>	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Muu <sup>b</sup>	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotyyppi

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidonajassa arvioinnissa.

b. "Muu"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

SVR12 saavutettiin 19/19 potilaalla, joilla oli kirroosi. Yhdelläkään potilaalla ei todettu rebound-ilmioita HIV-1:lle tutkimuksen aikana ja CD4+-määrät pysyivät vakaina hoidon aikana.

### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Epclusa-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän kroonisen hepatiitti C:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### *Iäkkäät*

Epclusa-valmisteella tehtyihin klinisiin tutkimuksiin osallistui 156 vähintään 65-vuotiasta potilasta (12 % potilaiden kokonaismäärästä vaiheen 3 klinisissä tutkimuksissa). Vähintään 65-vuotiailla havaittiin kaikissa hoitoryhmissä yhtä paljon vasteita kuin alle 65-vuotiailla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Sofosbuviiriin, GS-331007:n ja velpatasviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä aikuisilla ja kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla. Kun Epclusa-valmistetta annettiin suun kautta, sofosbuviiri imeytyi nopeasti ja huippupitoisuuden mediaani plasmassa havaittiin 1 tunti annoksen jälkeen. GS-331007:n huippupitoisuuden mediaani plasmassa havaittiin 3 tuntia annoksen jälkeen. Velpatasviirin huippupitoisuuden mediaani plasmassa havaittiin 3 tuntia annoksen jälkeen.

HCV-infektiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sofosbuviiriin (n = 982) keskimääräinen vakaan tilan  $AUC_{0-24}$  oli 1 260 ng•h/ml, GS-331007:n (n = 1 428) 13 970 ng•h/ml ja velpatasviiriin (n = 1 425) 2 970 ng•h/ml. Sofosbuviiriin vakaan tilan  $C_{max}$  oli 566 ng/ml, GS-331007:n 868 ng/ml ja velpatasviiriin 259 ng/ml. Sofosbuviiriin ja GS-331007:n  $AUC_{0-24}$  ja  $C_{max}$  olivat samanlaiset terveillä aikuisilla ja HCV-infektiopotilailla. Terveisiin tutkittaviin (n = 331) verrattuna velpatasviiriin  $AUC_{0-24}$  oli HCV-infektiopotilailla 37 % pienempi ja  $C_{max}$  41 % pienempi.

### *Ruuan vaikutus*

Paastotilaan verrattuna Epclusa-kerta-annoksen ottaminen kohtalaisesti rasvaa sisältävän aterian (~ 600 kcal, 30 % rasvaa) kanssa suurensi velpatasviiriin  $AUC_{0-inf}$ -arvoa 34 % ja  $C_{max}$ -arvoa 31 %, ja ottaminen runsasrasvaisen aterian (~ 800 kcal, 50 % rasvaa) kanssa suurensi  $AUC_{0-inf}$ -arvoa 21 % ja  $C_{max}$ -arvoa 5 %. Kohtalaisesti rasvaa sisältävä ateria suurensi sofosbuviiriin  $AUC_{0-inf}$ -arvoa 60 % ja runsasrasvainen ateria 78 %, mutta sofosbuviiriin  $C_{max}$ -arvo ei oleellisesti muuttunut. Kohtalaisesti rasvaa sisältävä tai runsasrasvainen ateria ei muuttanut GS-331007:n  $AUC_{0-inf}$ -arvoa, mutta sen  $C_{max}$ -arvot pienenevät 25 % (kohtalaisesti rasvaa sisältävä ateria) ja 37 % (runsasrasvainen ateria). Vasteiden määrät olivat vaiheen 3 tutkimuksissa Epclusa-valmistetta ruuan kera tai tyhjään mahaan saaneilla HCV-infektiopotilailla samanlaiset. Epclusa-valmistetta voidaan antaa ruokailuajoista riippumatta.

### Jakautuminen

Sofosbuviiri sitoutuu noin 61–65-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta välillä 1–20 µg/ml. GS-331007:n sitoutuminen proteiineihin oli hyvin vähäistä ihmisen plasmassa. Kun terveille tutkittaville oli annettu yksi 400 mg:n [<sup>14</sup>C]-sofosbuviiriannos, [<sup>14</sup>C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde oli noin 0,7.

Velpatasviiri sitoutuu noin > 99,5-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta välillä 0,09–1,8 µg/ml. Kun terveille tutkittaville oli annettu yksi 100 mg:n [<sup>14</sup>C]-velpatasviiriannos, [<sup>14</sup>C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde vaihteli välillä 0,52–0,67.

### Biotransformaatio

Sofosbuviiri metaboloituu laajalti maksassa, jossa siitä muodostuu farmakologisesti aktiivista nukleosidianalogitriofosfaattia GS-461203. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyvät karboksyylisteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen katepsiini A (CatA) tai karboksyylisteraasi 1 (CES1), histidiinitriadinukleotidia sitovan proteiinin 1 (HINT1) vaikutuksesta tapahtuva fosforamidaatin lohkeaminen ja sitten fosforylaatio, joka tapahtuu pyrimidiin nukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleosidirakenteinen metaboliitti,

GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloida ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Sofosbuviiri ja GS-331007 eivät ole seuraavien entsyymien substraatteja tai estäjiä: UGT1A1 tai CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 ja CYP 2D6. Suun kautta otetun 400 mg:n [<sup>14</sup>C]-sofosbuviirikerta-annoksen jälkeen GS-331007:n osuus systeemisestä kokonaisaltistuksesta oli > 90 %.

Velpatasviiri on CYP 2B6:n, CYP 2C8:n ja CYP 3A4:n substraatti, jolla on hidas vaihtuvuus. 100 mg:n [<sup>14</sup>C]-velpatasviirikerta-annoksen jälkeen suurin osa (> 98 %) plasman radioaktiivisuudesta oli metaboloitumatonta lääkettä. Ihmisen plasmasta todetut metaboliitit olivat monohydroksyloitunut ja desmetyloitunut velpatasviiri. Muuttumaton velpatasviiri on merkittävin ulosteessa havaittu valmisteen muoto.

#### Eliminaatio

Suun kautta otetun 400 mg:n [<sup>14</sup>C]-sofosbuviirikerta-annoksen jälkeen [<sup>14</sup>C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli yli 92 %, josta noin 80 % erittyi virtsaan, 14 % ulosteeseen ja 2,5 % uloshengitysilmaan. Suurin osa virtsaan erittyneestä sofosbuviirista oli GS-331007:ta (78 %), kun taas 3,5 % erittyi sofosbuviirina. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-331007:n pääasiallinen eliminaatioreitti. Sofosbuviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani Epclusa-valmisteen annon jälkeen oli 0,5 tuntia ja GS-331007:n vastaavasti 25 tuntia.

Suun kautta otetun 100 mg:n [<sup>14</sup>C]-velpatasviirikerta-annoksen jälkeen [<sup>14</sup>C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli 95 %, josta noin 94 % erittyi virtsaan ja 0,4 % ulosteisiin. Muuttumaton velpatasviiri oli merkittävin ulosteessa havaittu valmisteen muoto, jota oli keskimäärin 77 % annetusta annoksesta. Toiseksi merkittävin muoto oli monohydroksyloitunut velpatasviiri (5,9 %) ja sen jälkeen desmetyloitunut velpatasviiri (3,0 %). Nämä tiedot osoittavat, että metaboloitumattoman lääkkeen erittyminen sappeen on velpatasviirin pääasiallinen eliminaatioreitti. Velpatasviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani Epclusa-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 15 tuntia.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Velpatasviirin AUC suurenee lähes suhteessa annoksen suuruuteen annosalueella 25–150 mg. Sofosbuviirin ja GS-331007:n AUC-arvot ovat lähes suhteessa annoksen suuruuteen annosalueella 200–1 200 mg.

#### Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmään liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset *in vitro*

Sofosbuviiri ja velpatasviiri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP substraatteja, mutta GS-331007 ei ole. Velpatasviiri on myös OATP1B:n substraatti. Velpatasviirin todettiin *in vitro* metaboloituvan hitaasti CYP 2B6:n, CYP 2C8:n ja CYP 3A4:n vaikutuksesta.

Velpatasviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 estäjä, jonka osallistuminen näihin kuljettajaproteiineihin liittyviin yhteisvaikutuksiin rajoittuu lähinnä imeytymisprosessiin. Kliinisesti merkittäväillä pitoisuuksilla plasmassa velpatasviiri ei estä maksan kuljettajaproteiineja, sappisuolapumppua (BSEP), natriumin ja taurokolaatin yhteiskuljettajaproteiinia (NTCP), OATP2B1:tä, OATP1A2:ta tai orgaanisten kationien kuljettajaproteiinia (OCT) 1, munuaisten kuljettajaproteiineja, OCT2:ta, OAT1:tä, OAT3:a, MRP2:ta (monilääkeresistenssiproteiinia 2), tai MATE1:tä (multidrug and toxin extrusion protein 1) tai CYP- tai uridiiniglukuronyylitransferaasin (UGT) 1A1 -entsyymejä.

Sofosbuviiri ja GS-331007 eivät ole lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 tai OCT1 estäjiä, eikä GS-331007 ole OAT1:n, OCT2:n tai MATE1:n estäjä.

#### Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

##### *Rotu ja sukupuoli*

Sofosbuviirilla, GS-331007:lla tai velpatasviirilla ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä rodusta tai sukupuolesta johtuvia farmakokineettisiä eroja.

### *Iäkkäät*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että analysoiduilla 18-82-vuotiailla HCV-infektiota sairastavilla potilailla iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sofosbuviiri-, GS-331007- tai velpatasviiri-altistukseen.

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Sofosbuviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuviirikerta-annoksen jälkeen HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievästi ( $eGFR \geq 50$  ja  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kohtalaisesti ( $eGFR \geq 30$  ja  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vaikeasti ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) heikentynyt munuaisten toiminta, ja potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD. Verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali ( $eGFR > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), sofosbuviirin  $AUC_{0-inf}$  oli 61 % (lievästi heikentynyt munuaisten toiminta), 107 % (kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta) ja 171 % (vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta) suurempi, kun taas GS-331007:n  $AUC_{0-inf}$  oli 55 % (lievästi heikentynyt munuaisten toiminta), 88 % (kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta) ja 451 % (vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta) suurempi. ESRD-potilailla sofosbuviirin  $AUC_{0-inf}$  oli 28 % suurempi, kun sofosbuviiri annettiin 1 tunti ennen hemodialyysia, ja 60 % suurempi, kun sofosbuviiri annettiin 1 tunti hemodialyysin jälkeen. GS-331007:n  $AUC_{0-inf}$ -arvo ESRD-potilailla, joille annettiin sofosbuviiri 1 tunti ennen hemodialyysia, oli vähintään 10-kertainen, ja ESRD-potilailla, joille annettiin sofosbuviiri 1 tunti hemodialyysin jälkeen, vähintään 20-kertainen. GS-331007 poistuu tehokkaasti hemodialyysilla ja sen poistumiskerroin on noin 53 %. Kun sofosbuviiria oli annettu 400 mg:n kerta-annos, 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta sofosbuviiriannoksesta (ks. kohta 4.2).

Velpatasviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin käyttäen 100 mg:n kerta-annosta HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ( $eGFR < 30$  ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla). Verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, velpatasviirin  $AUC_{inf}$  oli 50 % suurempi potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Sofosbuviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun sofosbuviiria oli annettu 400 mg:n annoksella 7 vuorokauden ajan HCV-infektiopotilaille, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B ja C). Verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali, sofosbuviirin  $AUC_{0-24}$  oli 126 % (kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta) ja 143 % (vaikeasti heikentynyt maksan toiminta) suurempi, kun taas GS-331007:n  $AUC_{0-24}$  oli 18 % (kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta) ja 9 % (vaikeasti heikentynyt maksan toiminta) suurempi. Populaatiofarmakokineettinen analyysi HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta altistukseen sofosbuviirille ja GS-331007:lle.

Velpatasviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin käyttäen 100 mg:n kerta-annosta velpatasviiria HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B tai C). Kokonaisaltistus velpatasviirille plasmassa ( $AUC_{inf}$ ) oli samanlainen potilailla, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, ja tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali. Populaatiofarmakokineettinen analyysi HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta altistukseen velpatasviirille (ks. kohta 4.2).

### *Paino*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ruumiinpainolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sofosbuviirin tai velpatasviirin altistukseen.

### *Pediatriiset potilaat*

Sofosbuviirin, GS-331007:n ja velpatasviirin farmakokineetiikkaa pediatriisilla potilailla ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Sofosbuviiri

Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa altistumista sofosbuviirille ei voitu havaita, mikä todennäköisesti johtui korkeasta esteraasiaktiivisuudesta, ja altistumista päämetaboliitille GS-331007 käytettiin sen sijaan altistuksen raja-arvojen arviointiin.

Sofosbuviiri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja hiiren mikrotumatesti *in vivo*. Rotilla ja kaneilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa sofosbuviirilla ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia. Sofosbuviirilla ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehitykseen rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa.

Sofosbuviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa GS-331007-altistuksilla, jotka olivat 15 (hiirillä) ja 9 (rotilla) kertaa suuremmat kuin altistukset ihmisellä.

#### Velpatasviiri

Velpatasviiri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja rotan mikrotumatesti *in vivo*.

Velpatasviiri ei ollut karsinogeeninen rasH2-siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä 6 kuukauden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa altistuksilla, jotka olivat vähintään 50-kertaiset verrattuna altistuksiin ihmisillä, eikä rotilla tehdyssä 2 vuoden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa altistuksilla, jotka olivat vähintään 5-kertaiset verrattuna altistuksiin ihmisillä.

Velpatasviirilla ei ollut haittavaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen. Hiirillä ja rotilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa velpatasviirilla ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 31-kertaisesti (hiirillä) ja 6-kertaisesti (rotilla) suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä. Mahdollinen teratogeeninen vaikutus havaittiin kuitenkin kaneilla, joilla sisäelinten epämuodostumien kokonaismäärän havaittiin suurentuneen altistuneilla eläimillä, joiden AUC-altistukset olivat korkeintaan 0,7-kertaisesti suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta. Velpatasviirilla ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehitykseen AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 5 kertaa suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Kopovidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi  
Polyetyleeniglykoli  
Talkki  
Punainen rautaoksidi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Epclusa-tabletit toimitetaan suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistetuissa purkeissa, joissa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki ja jotka sisältävät 28 kalvopäällysteistä tablettia ja polyesterispiraalin.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla: ulkopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (yksi purkki).

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1116/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06 heinäkuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan arvioida Eplusaan liittyvää maksasolusyövän uusiutumista, myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun protokollan mukainen prospektiivinen turvallisuustutkimus käyttämällä hyvin määritellystä potilaskohortista saatuja tietoja ja toimitettava tutkimuksen tulokset. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava seuraavaan ajankohtaan mennessä:	Toinen vuosineljännes 2021



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sofosbuviiri/velpatasviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sobosfuviiria ja 100 mg velpatasviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1116/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Epclusa [vain ulkopakkauksessa]

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, jossa on yksilöllinen tunniste.

**18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit sofosbuviiri/velpatasviiri

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Epclusa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epclusa-valmistetta
3. Miten Epclusa-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Epclusa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Epclusa on ja mihin sitä käytetään

Epclusa on lääke, joka sisältää vaikuttavina aineina sofosbuviiria ja velpatasviiria samassa tabletissa. Sitä annetaan kroonisen (pitkäaikaisen) maksan virusinfektion eli hepatiitti C:n hoitoon vähintään 18-vuotiailla aikuisilla.

Tämän lääkkeen vaikuttavat aineet estävät yhdessä kahden sellaisen proteiinin toiminnan, joita virus tarvitsee kasvaakseen ja lisääntyäkseen, minkä ansiosta infektio voi poistua elimistöstä pysyvästi.

Epclusa-valmistetta käytetään toisinaan toisen lääkkeen, ribaviriinin, kanssa.

On hyvin tärkeää, että luet myös niiden lääkkeiden pakkausselosteet, joita otat yhdessä Epclusa-valmisteen kanssa. Jos sinulla on kysyttävää käyttämästäsi lääkkeitä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epclusa-valmistetta

**Älä ota Epclusa-valmistetta**

- **jos olet allerginen** sofosbuviirille, velpatasviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).  
  
→ Jos tämä koskee sinua, **älä ota Epclusa-valmistetta ja kerro välittömästi asiasta lääkärille.**
- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeitä:**
  - **rifampisiini** ja **rifabutiini** (infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettäviä antibiootteja)
  - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum* – masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)

- **karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten ehkäisyyn käytettäviä lääkkeitä)

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa, jos:

- **sinulla on muita maksavaivoja** kuin hepatiitti C, esimerkiksi
  - **jos sinulla on** tai on ollut **hepatiitti B** -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin
  - **jos sinulle on tehty maksansiirto**
- **sinulla on munuaisvaivoja**, sillä Epclusa-valmistetta ei ole täysin tutkittu potilailla, joilla on vakavia munuaisvaivoja
- **saat hoitoa HIV-infektioon**, sillä lääkäri saattaa haluta seurata vointiasi tarkemmin.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Epclusa-valmisteen ottamista, jos:

- käytät tällä hetkellä tai olet käyttänyt muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon (jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri saattaa harkita muita lääkkeitä).
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Epclusa-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Epclusa-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

**Kerro lääkärille heti**, jos käytät jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos havaitset hoidon aikana jonkin seuraavista oireista:

- hengenahdistus
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- pyörtyminen.

### **Verikokeet**

Lääkäri antaa sinulle lähetteen verikokeeseen ennen Epclusa-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päätyttyä. Verikoe otetaan, jotta

- lääkäri voi päättää, kannattaako sinun käyttää Epclusa-valmistetta ja miten pitkään
- lääkäri voi varmistaa, että hoito on tehonnut ja että olet päässyt eroon hepatiitti C -viruksesta.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Epclusa-valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole vielä tutkittu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Epclusa**

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Varfariiniä ja muita samankaltaisia K-vitamiinin antagonistiksi kutsuttavia lääkkeitä käytetään veren ohentamiseen. Lääkärisi saattaa lyhentää verikokeiden ottoväliä, jotta veresi hyytymiskykyä voidaan tarkkailla.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

**Joidenkin lääkkeiden kanssa ei saa ottaa Epclusa-valmistetta.**

- **Älä ota mitään muuta lääkettä, joka sisältää sofosbuviiria (toinen Epclusa-valmisteen vaikuttavista aineista).**

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- **amiodaroni**, käytetään rytmihäiriöiden hoitoon
- **rifapentiini** (infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, hoitoon käytettävä antibiootti)
- **okskarbatsepiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten ehkäisyyn käytettävä lääke)
- **tenofoviirisoproksiilifumaraatti** tai lääke, joka sisältää tenofoviirisoproksiilifumaraattia, käytetään HIV-infektion hoitoon
- **efavirentsi**, käytetään HIV-infektion hoitoon
- **digoksiini**, käytetään sydänvaivojen hoitoon
- **dabigatraani**, käytetään veren ohentamiseen
- **modafiniili**, käytetään unihäiriöiden hoitoon
- **rosuvastatiini** tai **muut statiinit**, käytetään korkean kolesterolin hoitoon.

Epclusa-valmisteen ottaminen jonkin edellä mainitun lääkkeen kanssa saattaa estää lääkkeiden vaikutusta tai pahentaa haittavaikutuksia. Lääkärin on ehkä annettava sinulle toista lääkettä tai muutettava käyttämäsi lääkkeen annosta. Tämä muutos voi koskea Epclusa-valmistetta tai toista käyttämäsi lääkettä.

- Jos käytät **mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin** hoitoon käytettäviä lääkkeitä, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta**, koska ne voivat vähentää velpatasviirin määrää veressä. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi:
  - antasidit (kuten alumiini-/magnesiumhydroksidi tai kalsiumkarbonaatti). Nämä on otettava vähintään 4 tuntia ennen Epclusa-valmistetta tai 4 tuntia sen jälkeen.
  - protonipumpun estäjät (kuten omepratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli). Epclusa on otettava ruuan kera 4 tuntia ennen protonipumpun estäjän käyttöä.
  - H<sub>2</sub>-reseptorin antagonistit (kuten famotidiini, simetidiini, nitsatidiini tai ranitidiini). Jos tarvitset suuria annoksia näitä lääkkeitä, lääkäri saattaa määrätä sinulle sen sijaan muuta lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.

Nämä lääkkeet voivat pienentää velpatasviirin määrää veressä. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri joko antaa sinulle jotakin muuta lääkettä mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin hoitoon tai neuvoo, miten ja milloin sinun pitää ottaa nykyistä lääkettäsi.

### **Raskaus ja ehkäisy**

Epclusa-valmisteen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Epclusa-valmistetta käytetään joskus yhdessä ribaviriinin kanssa. Ribaviriini voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Sen vuoksi on erittäin tärkeää, että sinä (tai kumppanisi) et (ei) tule raskaaksi tämän hoidon aikana tai tietyn ajanjakson aikana hoidon päättymisen jälkeen. Sinun täytyy lukea ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohta hyvin huolellisesti. Kysy lääkäriltä, mikä on tehokas ja sinulle ja kumppanillesi sopiva ehkäisymenetelmä.

### **Imetys**

**Älä imetä Epclusa-hoidon aikana.** Ei tiedetä, erittyvätkö Epclusa-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta, sofosbuviiri ja velpatasviiri, äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Epclusa-valmisteen ei pitäisi vaikuttaa kykyyn ajaa tai käyttää työkaluja tai koneita.

## **3. Miten Epclusa-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Suositteltu annos**

Suositteltu annos on **yksi tabletti kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan.**



Tabletti on nieltävä kokonaisena ruuan kera tai tyhjään mahaan. Älä pureskele, murskaa tai jaa tablettia, sillä se maistuu hyvin karvaalta.

**Jos käytät antasidia**, ota se vähintään 4 tuntia ennen Epclusa-valmistetta tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

**Jos käytät jotakin protonipumpun estäjää**, ota Epclusa ruuan kera 4 tuntia ennen protonipumpun estäjän käyttöä.

**Jos oksennat Epclusa-valmisteen ottamisen jälkeen**, sillä voi olla vaikutusta Epclusa-valmisteen määrään veressä. Tällöin Epclusa-valmisteen teho saattaa heikentyä.

- Jos oksennat **alle 3 tunnin sisällä** Epclusa-valmisteen ottamisesta, ota toinen tabletti.
- Jos oksennat **yli 3 tunnin kuluttua** Epclusa-valmisteen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia ennen kuin on aika ottaa seuraava tabletti.

**Jos otat enemmän Epclusa-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian suuren annoksen, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen saadaksesi ohjeita. Ota tablettipurkki mukaasi, jotta sinun on helppo kertoa, mitä lääkettä olet ottanut.

**Jos unohdat ottaa Epclusa-valmistetta**

On tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää ottamatta.

Jos annos jää ottamatta, laske, kuinka kauan edellisestä Epclusa-annoksen ottamisesta on:

- **Jos** Epclusa-annoksen tavallisesta ottamisajankohdasta on **kulunut alle 18 tuntia**, ota tabletti mahdollisimman pian. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **Jos** Epclusa-annoksen tavallisesta ottamisajankohdasta on **kulunut 18 tuntia tai enemmän**, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta lähes samaan aikaan).

**Älä lopeta Epclusa-valmisteen ottamista**

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On hyvin tärkeää, että jatkat hoitoa kuurin loppuun asti, jotta lääkkeellä saavutettaisiin parhaat tulokset hepatiitti C -virusinfektion hoidossa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**→Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille.**

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

**Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.** Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **5. Epclusa-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Epclusa sisältää

- **Vaikuttavat aineet ovat** sofosbuviiri ja velpatasviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviiria ja 100 mg velpatasviiria.

- **Muut aineet ovat**

*Tabletin ydin:*

Kopovidoni, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.

*Tabletin päällyys:*

Polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, polyetyleeniglykoli, talkki, punainen rautaoksidi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, vinoneliönmuotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella "7916". Tabletin pituus on 20 mm ja leveys 10 mm.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla:

- ulkopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (yksi purkki).

### Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.