

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildom a šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Epclusa 400 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro ir 100 mg velpatasviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rausva, deimanto formos, 20 mm x 10 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „7916“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Epclusa skirtas suaugusiesiems lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Epclusa pradėti ir pacientą stebėti turi gydytojas, turintis HCV infekcija sergančių pacientų gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama Epclusa dozė yra viena tabletė, vartojama per burną, kartą per parą su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

### 1 lentelė: Rekomenduojamas gydymas ir trukmė visiems HCV genotipams

| Pacientų populiacija <sup>a</sup>   | Gydymas ir trukmė   |
|---|---|
| Pacientai, kurie neserga kepenų ciroze, ir pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze | Epclusa 12 savaičių<br>Galima apvarstyti galimybę papildomai skirti ribaviriną 3 genotipo infekcija infekuotiems pacientams, sergantiems kompensuota ciroze (žr. 5.1 skyrių.) |
| Pacientai, kurie serga dekompenzuota kepenų ciroze  | Epclusa + ribavirinas 12 savaičių   |

a. Įeina žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) koinfekuoti pacientai ir pacientai, kuriems HCV pasikartojo po kepenų transplantacijos (žr. 4.4 skyrių).

Kai vaistinis preparatas vartojamas kartu su ribavirinu, taip pat žr. vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ribavirino, preparato charakteristikų santrauką.

Rekomenduojama dozuoti kaip nurodyta toliau, padalijant ribaviriną į dvi paros dozes ir vartojant su maistu:

## 2 lentelė. Ribavirino dozavimo rekomendacijos, kai skiriama kartu su Eplusa pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų ciroze

| Pacientas  | Ribavirino dozė   |
|--|---|
| B klasės pagal Child-Pugh-Turcotte (CPT) skalę kepenų cirozė iki transplantacijos: | 1 000 mg per parą pacientams, sveriantiems < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, sveriantiems ≥ 75 kg  |
| C klasės pagal CPT skalę kepenų cirozė iki transplantacijos                        | Pradinė 600 mg dozė, kurią galima didinti iki didžiausios 1 000/1 200 mg dozės (1 000 mg pacientams, sveriantiems < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, sveriantiems ≥ 75 kg), jei gerai toleruojama. Jei pradinė dozė nėra gerai toleruojama, šią dozę reikia mažinti pagal klinikinės indikacijas, atsižvelgiant į paciento hemoglobino koncentraciją. |
| B arba C klasės pagal CPT skalę po transplantacijos                                |   |

Jei ribaviriną vartoja 3 genotipo infekcija infekuoti pacientai, sergantys kompensuota ciroze (iki arba po transplantacijos), rekomenduojama ribavirino dozė yra 1 000/1 200 mg (1 000 mg pacientams, sveriantiems < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, sveriantiems ≥ 75 kg).

Apie ribavirino dozės koregavimą žr. vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ribavirino, preparato charakteristikų santraukoje.

Pacientams reikia nurodyti, kad jei pacientas vėmė nepraėjus 3 valandoms po vartojimo, reikia išgerti kitą Eplusa tabletę. Jei pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 3 valandoms po vartojimo, kitos Eplusa dozės vartoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientas praleido Eplusa dozę per 18 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, tabletę reikia išgerti kiek galima greičiau, kitą dozę pacientas turi vartoti įprastu metu. Jeigu praėjo 18 valandų, pacientams reikia nurodyti palaukti ir vartoti kitą Eplusa dozę įprastu metu. Pacientams reikia nurodyti nevartoti dvigubos Eplusa dozės.

*Pacientai, kuriems ankstesnis gydymo režimas, į kurį įėjo NS5A, buvo neveiksmingas*  
Galima apsvarstyti galimybę taikyti 24 savaitių gydymą Eplusa + ribavirinu (žr. 4.4 skyrių).

### *Senyviems pacientams*

Pagyvenusiems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, Eplusa dozės koreguoti nereikia. Eplusa saugumas ir veiksmingumas nevertintas pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra sunkus (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) arba pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir kuriems reikalinga hemodializė (žr. 5.2 skyrių).

### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas (A, B arba C klasė pagal CPT skalę), Eplusa dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Eplusa saugumas ir veiksmingumas ištirti pacientams, sergantiems B klasės pagal CPT skalę kepenų ciroze, tačiau neištirti pacientams, sergantiems C klasės pagal CPT skalę kepenų ciroze (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

Eplusa saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną.

Pacientams reikia pasakyti, kad visą tabletę nurytų kartu su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių). Dėl kartaus skonio plėvele dengtos tabletės nerekomenduojama kramtyti ar trinti.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### Vartojimas su stipriais P-gp ir stipriais CYP induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-glikoproteino (P-gp) arba stiprūs citochromo P450 (CYP) induktoriai (rifampicinas, rifabutinas, jonažolė [*Hypericum perforatum*], karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas). Vartojant kartu, reikšmingai sumažėja sofosbuviro arba velpatasviro koncentracija plazmoje ir gali sumažėti Epclusa veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Epclusa negalima vartoti su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sofosbuviro.

#### Sunki bradikardija ir širdies blokada

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta sofosbuvirą vartojant derinyje su kitu tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistu (TVAV) ir tuo pat metu vartojant amjodarono ir kitų širdies ritmą lėtinančių vaistinių preparatų arba pastarųjų nevartojant. Mechanizmas nenustatytas.

Vaistinio preparato vartojimas su amjodaronu buvo apribotas atliekant sofosbuviro ir TVAV poveikio klinikinius tyrimus. Tai gali kelti grėsmę gyvybei, todėl amjodaroną galima skirti tik tiems Epclusa vartojantiems pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima taikyti kito galimo antiaritminio gydymo.

Jeigu laikomasi nuomonės, kad tuo pat metu vartoti amjodaroną būtina, pradedant gydymą Epclusa, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę. Pacientus, kurie priskiriami prie didelės bradiaritmijos rizikos grupės, reikia 48 valandas nuolat stebėti atitinkamomis klinikinėmis sąlygomis.

Dėl ilgo amjodarono pusinės eliminacijos laiko atitinkamai reikia stebėti ir tuos pacientus, kurie amjodaroną nustojo vartoti per pastaruosius kelis mėnesius ir pradeda vartoti Epclusa.

Visus pacientus, kurie vartoja Epclusa ir tuo pat metu vartoja amjodarono ir kitų širdies ritmą lėtinančių vaistinių preparatų arba pastarųjų nevartoja, taip pat reikia įspėti dėl bradikardijos ir širdies blokados simptomų ir informuoti, kad, pasireiškus šiems simptomams, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

#### Pacientai, kuriems ankstesnis gydymo režimas, į kurį įėjo NS5A, buvo neveiksmingas

Klinikinių duomenų apie sofosbuviro/velpatasviro veiksmingumą gydant pacientus, kuriems gydymo režimas, į kurį įėjo kitas NS5A inhibitorius, buvo neveiksmingas, nėra. Tačiau, remiantis NS5A variantais, susijusiais su atsparumu (angl. *resistance-associated variants*, RAV), kurie paprastai nustatomi pacientams, kuriems gydymo režimas, į kurį įėjo kitas NS5A inhibitorius, buvo neveiksmingas, velpatasviro *in vitro* farmakologija ir gydymo sofosbuviro/velpatasviro pasekmėmis NS5A anksčiau negydytiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nustatyti NS5A RAV, įtrauktiems į ASTRAL tyrimus, galima apsvarstyti 24 savaičių gydymą Epclusa + RBV pacientams, kuriems gydymo režimas, į kurį įėjo NS5A inhibitorius, buvo neveiksmingas ir kuriems yra didelė klinikinio ligos progresavimo rizika ir kuriems nėra kitų gydymo variantų.

#### Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, Epclusa dozės koreguoti nereikia. Epclusa saugumas nevertintas pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra sunkus (aGFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) arba pacientams, sergantiems PSIL ir kuriems reikalinga hemodializė. Kai Epclusa vartojamas kartu su ribavirinu, apie vartojimą pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min., taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santraukoje (žr. 5.2 skyrių).

#### Vartojimas su vidutinio stiprumo P-gp induktoriais arba vidutinio stiprumo CYP induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp arba vidutinio stiprumo CYP induktoriai (pvz., okskarbazepinas, modafinilis arba efavirencas), gali sumažinti sofosbuviro ar velpatasviro

koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Epclusa terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Epclusa (žr. 4.5 skyrių).

#### Vartojimas su tam tikrais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais nuo ŽIV

Nustatyta, kad, ypač vartojant kartu su vaistiniais preparatais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoprosililio fumarato, ir su farmakokinetiką stiprinančiu vaistiniu preparatu (ritonaviru arba kobicistatu), Epclusa didina tenofoviro ekspoziciją. Tenofoviro dizoprosililio fumarato saugumas vartojant Epclusa ir farmakokinetiką stiprinantį vaistinį preparatą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su Epclusa vartojimu kartu su fiksuotos dozės derinio tablete, kurios sudėtyje yra elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro dizoprosililio fumarato, arba su tenofoviro dizoprosililio fumaratu, kartu skiriant sustiprintą ŽIV proteazės inhibitorių (pvz., atazanavirą ar darunavirą), ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems Epclusa kartu su elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofoviro dizoprosililio fumaratu arba tenofoviro dizoprosililio fumaratu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia su tenofovirusu susijusios nepageidaujamos reakcijos. Žr. tenofoviro dizoprosililio fumarato, emtricitabino/tenofoviro dizoprosililio fumarato arba elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro dizoprosililio fumarato preparato charakteristikų santraukose pateikiamas inkstų veiklos stebėjimo rekomendacijas.

#### Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus gydymą HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu, diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptominė hipoglikemija. Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį gydymą HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistiniais preparatais. Pradėjus gydymą HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu, apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

#### HCV/HBV (hepatito B viruso) koinfekcija

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydant tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais ar pabaigus gydymą. Prieš pradedant gydyti visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HBV ir HCV užsikrėtusiems pacientams yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

#### C klasės pagal CPT skalę kepenų cirozė

Epclusa saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems C klasės pagal CPT skalę kepenų ciroze, nevertintas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

#### Pacientai, kuriems atlikta kepenų transplantacija

Pacientams po kepenų transplantacijos Epclusa saugumas ir veiksmingumas gydant HCV infekciją neištirti. Gydymas Epclusa, remiantis rekomenduojamu dozavimu (žr. 4.2 skyrių), turi būti paremtas galimos naudos ir rizikos konkrečiam pacientui įvertinimu.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kadangi Epclusa sudėtyje yra sofosbuviro ir velpatasviro, bet kokia sąveika, nustatyta vartojant šias veikliąsias medžiagas atskirai, gali pasireikšti vartojant Epclusa.

#### Galimas Epclusa poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Velpatasviras yra vaistinių preparatų transporterių P-gp, atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinius anijonus transportuojančio polipeptido (angl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 ir OATP1B3 inhibitorius. Epclusa vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra šių transporterių substratai, gali didinti tokių vaistinių preparatų ekspoziciją. Sąveikos su jautriais P-gp (digoksinas), BCRP (rozuvastatinas) ir OATP (pravastatinas) substratais pavyzdžiai pateikiami 3 lentelėje.

### Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis Epclusa

Sofosbuviras ir velpatasviro yra vaistinių preparatų transporterių P-gp ir BCRP substratai. Velpatasviro taip pat yra vaistinių preparatų transporterio OATP1B substratas. *In vitro* nustatytas lėtas velpatasviro metabolizmas, dalyvaujant CYP2B6, CYP2C8 ir CYP3A4. Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-gp induktoriai arba stiprūs CYP2B6, CYP2C8 ar CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, jonažolė, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas), gali sumažinti sofosbuviro ar velpatasviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti sofosbuviro/velpatasviro terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu su Epclusa (žr. 4.3 skyrių). Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp induktoriai arba vidutinio stiprumo CYP induktoriai (pvz., okskarbazepinas, modafinilis arba efavirenzas), gali sumažinti sofosbuviro ar velpatasviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Epclusa terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Epclusa (žr. 4.4 skyrių). Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais P-gp arba BCRP, gali padidėti sofosbuviro arba velpatasviro koncentracija plazmoje. Vaistiniai preparatai, slopinantys OATP, CYP2B6, CYP2C8 arba CYP3A4, gali padidinti velpatasviro koncentraciją plazmoje. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų sąveika su Epclusa, sąlygojama P-gp, BCRP, OATP arba CYP450 inhibitorių, nėra tikėtina; Epclusa galima vartoti kartu su P-gp, BCRP, OATP ir CYP inhibitoriais.

### Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi, gydant Epclusa, gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmenį.

### Epclusa ir kitų vaistinių preparatų sąveika

3 lentelėje pateikiamas nustatytos ar galimos kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos sąrašas (kai mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio (angl. *geometric least squares mean*, GLSM) 90 % pasikliautinis intervalas (PI) buvo be pokyčių „↔“, padidėjęs „↑“, arba sumažėjęs „↓“ pagal iš anksto nustatytas sąveikos ribas). Aprašyta vaistinių preparatų sąveika yra paremta tyrimais, atliktais su sofosbuviru/velpatasviro ar velpatasviro ir sofosbuviru vartojant juos kaip atskirus vaistinius preparatus, arba tai yra numatoma vaistinių preparatų sąveika, kuri gali pasireikšti vartojant sofosbuvirą/velpatasvirą. Į lentelę įtraukti ne visi duomenys.

### **3 lentelė. Epclusa ir kitų vaistinių preparatų sąveika**

| Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį/galimas sąveikos mechanizmas             | Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms.<br>Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) <sup>a,b</sup> |                  |     |                  | Vartojimo kartu su Epclusa rekomendacija   |
|---|---|------------------|-----|------------------|--|
|   | Aktyvi  | C <sub>max</sub> | AUC | C <sub>min</sub> |  |
| <b>SKRANDŽIO SULČIŲ RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI</b>                  |   |                  |     |                  |  |
|   |   |                  |     |                  | Velpatasviro tirpumas mažėja didėjant pH. Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, didinantys skrandžio pH, mažins velpatasviro koncentraciją. |
| <i>Antacidai</i>  |   |                  |     |                  |  |
| pvz., aluminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas<br>(padidėjęs skrandžio pH) | Sąveika netirta.<br><i>Numatoma.</i><br>↔ Sofosbuviras<br>↓ Velpatasviro  |                  |     |                  | Rekomenduojama tarp antacidų ir Epclusa vartojimo daryti 4 valandų pertrauką.  |

| Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį/galimas sąveikos mechanizmas  | Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms.<br>Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) <sup>a,b</sup> |                              |                              |                  | Vartojimo kartu su Eplusa rekomendacija  |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
|  | Aktyvi  | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |  |
| <i>H<sub>2</sub> receptorių antagonistai</i>   |   |                              |                              |                  |  |
| Famotidinas<br>(40 mg vienkartinė dozė)/<br>sofosbuviras/velpatasviras<br>(400/100 mg vienkartinė dozė) <sup>c</sup>   | Sofosbuviras  | ↔                            | ↔                            |                  | H <sub>2</sub> receptorių antagonistus galima vartoti vienu metu su Eplusa arba atskirai dozėmis, kurios neviršija panašių į famotidino 40 mg du kartus per parą dozių.  |
| Famotidinas, vartojamas vienu metu su Eplusa <sup>d</sup>  | Velpatasviras   | ↓<br>0,80<br>(0,70;<br>0,91) | ↓<br>0,81<br>(0,71;<br>0,91) |                  |  |
| Cimetidinas <sup>e</sup><br>Nizatidinas <sup>e</sup><br>Ranitidinas <sup>e</sup><br><br>(padidėjęs skrandžio pH)   |   |                              |                              |                  |  |
| Famotidinas<br>(40 mg vienkartinė dozė)/<br>sofosbuviras/velpatasviras<br>(400/100 mg vienkartinė dozė) <sup>c</sup>   | Sofosbuviras  | ↓<br>0,77<br>(0,68;<br>0,87) | ↓<br>0,80<br>(0,73;<br>0,88) |                  |  |
| Famotidinas, vartojamas likus 12 valandų iki Eplusa vartojimo <sup>d</sup><br><br>(padidėjęs skrandžio pH)   | Velpatasviras   | ↔                            | ↔                            |                  |  |
| <i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>   |   |                              |                              |                  |  |
| Omeprazolas<br>(20 mg kartą per parą)/<br>sofosbuviras/velpatasviras<br>(400/100 mg vienkartinė dozė nevalgius) <sup>c</sup>   | Sofosbuviras  | ↓<br>0,66<br>(0,55;<br>0,78) | ↓<br>0,71<br>(0,60;<br>0,83) |                  | Vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama. Jei manoma, kad būtina vartoti kartu, tada Eplusa reikia vartoti su maistu, likus 4 valandoms iki protonų siurblio inhibitoriaus vartojimo, vartojant didžiausias dozes, panašias į 20 mg omeprazolo |
| Omeprazolas, vartojamas vienu metu su Eplusa <sup>d</sup><br><br>Lansoprazolas <sup>e</sup><br>Rabeprazolis <sup>e</sup><br>Pantoprazolas <sup>e</sup><br>Ezomeprazolis <sup>e</sup><br><br>(padidėjęs skrandžio pH) | Velpatasviras   | ↓<br>0,63<br>(0,50;<br>0,78) | ↓<br>0,64<br>(0,52;<br>0,79) |                  |  |
| Omeprazolas<br>(20 mg kartą per parą)/<br>sofosbuviras/velpatasviras<br>(400/100 mg vienkartinė dozė pavalgius) <sup>c</sup>   | Sofosbuviras  | ↓<br>0,79<br>(0,68;<br>0,92) | ↔                            |                  |  |
| Omeprazolas, vartojamas praėjus 4 valandoms po Eplusa vartojimo <sup>d</sup><br><br>(padidėjęs skrandžio pH)   | Velpatasviras   | ↓<br>0,67<br>(0,58;<br>0,78) | ↓<br>0,74<br>(0,63;<br>0,86) |                  |  |

| Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį/galimas sąveikos mechanizmas  | Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms.<br>Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) <sup>a,b</sup>      |                           |                           |                  | Vartojimo kartu su Epclusa rekomendacija   |
|--|--|---------------------------|---------------------------|------------------|--|
|  | Aktyvi   | C <sub>max</sub>          | AUC                       | C <sub>min</sub> |  |
| <b>ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>  |  |                           |                           |                  |  |
| Amjodaronas  | Sąveika netirta.<br>Poveikis amjodaronas, velpatasviro ir sofosbuviro koncentracijai nežinomas.                          |                           |                           |                  | Galima vartoti, tik jei nėra kitų alternatyvų. Ši vaistinių preparatų vartojant kartu su Epclusa, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).   |
| Digoksinas   | Sąveikos tyrimai atlikti tik su velpatasviru.<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Sofosbuviras                                      |                           |                           |                  | Vartojant Epclusa kartu su digoksinu, gali padidėti digoksino koncentracija.   |
| Digoksinas (0,25 mg vienkartinė dozė) <sup>f</sup> /velpatasviras (100 mg vienkartinė dozė)<br><br>(P-gp slopinimas) | Poveikis velpatasviro ekspozicijai-neiširtas<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Velpatasviras<br><br><i>Stebėta:</i><br>Digoksinas |                           |                           |                  | Vartojant kartu su Epclusa, reikia būti atsargiems ir rekomenduojama stebėti terapinę digoksino koncentraciją.   |
|  |  | ↑<br>1,9<br>(1,7;<br>2,1) | ↑<br>1,3<br>(1,1;<br>1,6) |                  |  |
| <b>ANTIKOAGULIANTAI</b>  |  |                           |                           |                  |  |
| Dabigatrano eteksilatas<br><br>(P-gp slopinimas)   | Sąveika netirta.<br><i>Numatoma:</i><br>↑ Dabigatranas<br>↔ Sofosbuviras<br>↔ Velpatasviras                              |                           |                           |                  | Vartojant dabigatrano eteksilatą su Epclusa, rekomenduojama kliniškai stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo ir anemijos požymių. Pacientus, kuriems dėl padidėjusios dabigatrano ekspozicijos yra padidėjusi kraujavimo rizika, padeda nustatyti krešėjimo tyrimas. |
| Vitamino K antagonistai  | Sąveika netirta.   |                           |                           |                  | Gydant visais vitamino K antagonistais rekomenduojama atidžiai stebėti TNS. To reikia dėl kepenų funkcijos pokyčių gydant Epclusa.   |
| <b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ</b>   |  |                           |                           |                  |  |
| Karbamazepinas<br>Fenitoinas<br>Fenobarbitalis<br><br>(P-gp ir CYP indukcija)  | Sąveika netirta.<br><i>Numatoma:</i><br>↓ Sofosbuviras<br>↓ Velpatasviras  |                           |                           |                  | Epclusa negalima vartoti su karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu, stipriais P-gp ir CYP induktoriais (žr. 4.3 skyrių).   |
| Okskarbazepinas<br><br>(P-gp ir CYP indukcija)   | Sąveika netirta.<br><i>Numatoma:</i><br>↓ Sofosbuviras<br>↓ Velpatasviras  |                           |                           |                  | Tikėtina, kad Epclusa vartojant kartu su okskarbazepinu, sumažės sofosbuviro ir velpatasviro koncentracija, todėl susilpnės Epclusa terapinis poveikis. Vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).   |



| Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį/galimas sąveikos mechanizmas  | Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms.<br>Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) <sup>a,b</sup>           |                              |                              |                  | Vartojimo kartu su Epclusa rekomendacija  |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|  | Aktyvi  | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| <b><i>PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i></b>   |   |                              |                              |                  |   |
| Ketokonazolas  | Sąveikos tyrimai atlikti tik su velpatasviru<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Sofosbuviras  |                              |                              |                  | Epclusa ar ketokonazolo dozės koreguoti nereikia.   |
| Ketokonazolas (200 mg du kartus per parą/velpatasviras (100 mg vienkartinė dozė) <sup>d</sup><br><br>(P-gp ir CYP slopinimas)<br><br>Itrakonazolas <sup>e</sup><br>Vorikonazolas <sup>e</sup><br>Pozakonazolas <sup>e</sup><br>Izavukonazolas <sup>e</sup> | Poveikis ketokonazolo ekspozicijai neištirtas.<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Ketokonazolas<br><br><i>Stebėta:</i><br>Velpatasviras |                              |                              |                  |   |
|  |   | ↑<br>1,3<br>(1,0;<br>1,6)    | ↑<br>1,7<br>(1,4;<br>2,2)    |                  |   |
| <b><i>ANTIMIKOBakteriniai vaistiniai preparatai</i></b>  |   |                              |                              |                  |   |
| Rifampicinas (600 mg kartą per parą)/sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>d</sup><br><br>(P-gp ir CYP indukcija)  | Poveikis rifampicino ekspozicijai neištirtas.<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Rifampicinas<br><br><i>Stebėta:</i><br>Sofosbuviras    |                              |                              |                  | Epclusa negalima vartoti su rifampicinu, stiprių P-gp ir CYP induktorių (žr. 4.3 skyrių).   |
|  |   | ↓<br>0,23<br>(0,19;<br>0,29) | ↓<br>0,28<br>(0,24;<br>0,32) |                  |   |
| Rifampicinas (600 mg kartą per parą/velpatasviras (100 mg vienkartinė dozė)<br><br>(P-gp ir CYP indukcija)   | Poveikis rifampicino ekspozicijai neištirtas.<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Rifampicinas<br><br><i>Stebėta:</i><br>Velpatasviras   |                              |                              |                  |   |
|  |   | ↓<br>0,29<br>(0,23;<br>0,37) | ↓<br>0,18<br>(0,15;<br>0,22) |                  |   |
| Rifabutinas<br>Rifapentinas<br><br>(P-gp ir CYP indukcija)   | Sąveika netirta.<br><i>Numatoma:</i><br>↓ Sofosbuviras<br>↓ Velpatasviras   |                              |                              |                  | Epclusa negalima vartoti su rifabutinu, stiprių P-gp ir CYP induktorių (žr. 4.3 skyrių).<br><br>Tikėtina, kad Epclusa vartojant kartu su rifapentinu, sumažės sofosbuviro ir velpatasviro koncentracija, todėl susilpnės Epclusa terapinis poveikis. Vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). |

| Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį/galimas sąveikos mechanizmas  | Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms.<br>Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) <sup>a,b</sup>  |                              |                              |                              | Vartojimo kartu su Epclusa rekomendacija   |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
|  | Aktyvi   | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub>             |  |
| <b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI: ATVIKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI</b>   |  |                              |                              |                              |  |
| Tenofoviro dizoproksilio fumaratas   | Nustatyta, kad Epclusa didina tenofoviro ekspoziciją (P-gp slopinimas). Taikant įvairius ŽIV gydymo režimus, į kuriuos įeina Epclusa ir tenofoviro dizoproksilio fumaratas/emtricitabinas, tenofoviro ekspozicija (AUC ir C <sub>max</sub> ) padidėjo maždaug 40-80 %.<br><br>Reikia stebėti, ar pacientams, vienu metu gydomiems tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir Epclusa, nepasireiškia su tenofoviro dizoproksilio fumaratu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Žr. vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, charakteristikų santraukose pateikiamas inkstų veiklos stebėjimo rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių). |                              |                              |                              |  |
| Efavirenzas/emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (600/200/300 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>   | Efavirenzas  | ↔                            | ↔                            | ↔                            | Tikėtina, kad Epclusa vartojant kartu su efavirenzu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu sumažės velpatasviro koncentracija. Epclusa vartoti, kartu taikant gydymo režimą, į kurį įeina efavirenzas, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). |
|  | Sofosbuviras   | ↑<br>1,4<br>(1,1;<br>1,7)    | ↔                            |                              |  |
|  | Velpatasviras  | ↓<br>0,53<br>(0,43;<br>0,64) | ↓<br>0,47<br>(0,39;<br>0,57) | ↓<br>0,43<br>(0,36;<br>0,52) |  |
| Emtricitabinas/rilpivirinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200/25/300 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>   | Rilpivirinas   | ↔                            | ↔                            | ↔                            | Epclusa ar emtricitabino/rilpivirino/tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.   |
|  | Sofosbuviras   | ↔                            | ↔                            |                              |  |
|  | Velpatasviras  | ↔                            | ↔                            | ↔                            |  |
| <b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI: ŽIV PROTEAZĖS INHIBITORIAI</b>  |  |                              |                              |                              |  |
| Atazanaviras, sustiprintas ritonaviru (300/100 mg kartą per parą) + emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200/300 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup> | Atazanaviras   | ↔                            | ↔                            | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,6)    | Epclusa, atazanaviro (sustiprinto ritonaviru) arba emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.   |
|  | Ritonaviras  | ↔                            |                              | ↑<br>1,3<br>(1,5;<br>1,4)    |  |
|  | Sofosbuviras   | ↔                            | ↔                            |                              |  |
|  | Velpatasviras  | ↑<br>1,6<br>(1,4;<br>1,7)    | ↑<br>2,4<br>(2,2;<br>2,6)    | ↑<br>4,0<br>(3,6;<br>4,5)    |  |

| Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį/galimas sąveikos mechanizmas   | Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms.<br>Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) <sup>a,b</sup> |                              |                              |                             | Vartojimo kartu su Epclusa rekomendacija  |  |
|---|---|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---|--|
|   | Aktyvi  | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub>            |   |  |
| <b>Darunaviras</b> , sustiprintas ritonaviru (800 mg/100 mg kartą per parą) + emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/300 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup> | Darunaviras   | ↔                            | ↔                            | ↔                           | Epclusa, darunaviro (sustiprinto ritonaviru) arba emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia. |  |
|   | Ritonaviras   | ↔                            | ↔                            | ↔                           |   |  |
|   | Sofosbuviras  | ↓<br>0,62<br>(0,54;<br>0,71) | ↓<br>0,72<br>(0,66;<br>0,80) |                             |   |  |
|   | Velpatasviras   | ↓<br>0,76<br>(0,65;<br>0,89) | ↔                            | ↔                           |   |  |
| <b>Lopinaviras</b> , sustiprintas ritonaviru (4 x 200 mg/50 mg kartą per parą) + emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200/300 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup> | Lopinaviras   | ↔                            | ↔                            | ↔                           | Epclusa, lopinaviro (sustiprinto ritonaviru) arba emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia. |  |
|   | Ritonaviras   | ↔                            | ↔                            | ↔                           |   |  |
|   | Sofosbuviras  | ↓<br>0,59<br>(0,49,<br>0,71) | ↓<br>0,7<br>(0,6;<br>0,8)    |                             |   |  |
|   | Velpatasviras   | ↓<br>0,70<br>(0,59;<br>0,83) | ↔                            | ↑<br>1,6<br>(1,4;<br>1,9)   |   |  |
| <b>ŽIV ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI: INTEGRAZĖS INHIBITORIAI</b>  |   |                              |                              |                             |   |  |
| <b>Raltegraviras</b> (400 mg du kartus per parą) <sup>g</sup> + emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200 mg/300 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>               | Raltegraviras   | ↔                            | ↔                            | ↓<br>0,79<br>(0,42;<br>1,5) | Epclusa, raltegraviro arba emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.                        |  |
|   | Sofosbuviras  | ↔                            | ↔                            |                             |   |  |
|   | Velpatasviras   | ↔                            | ↔                            | ↔                           |   |  |
| <b>Elvitegraviras</b> /kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviro alafenamido fumaratas (150/150/200 mg/10 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>                                      | Elvitegraviras  | ↔                            | ↔                            | ↔                           | Epclusa ar elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro alafenamido fumarato dozės koreguoti nereikia.                |  |
|   | Kobicistatas  | ↔                            | ↔                            | ↑<br>2,0<br>(1,7;<br>2,5)   |   |  |
|   | Tenofoviro alafenamidas   | ↔                            | ↔                            |                             |   |  |
|   | Sofosbuviras  | ↔                            | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,5)    |                             |   |  |
|   | Velpatasviras   | ↑<br>1,3<br>(1,2;<br>1,5)    | ↑<br>1,5<br>(1,4;<br>1,7)    | ↑<br>1,6<br>(1,4;<br>1,8)   |   |  |
| <b>Elvitegraviras</b> /kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (150/150/200 mg/300 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) <sup>c, d</sup>                                   | Elvitegraviras  | ↔                            | ↔                            | ↔                           | Epclusa ar elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.              |  |
|   | Kobicistatas  | ↔                            | ↔                            | ↑<br>1,7<br>(1,5;<br>1,9)   |   |  |
|   | Sofosbuviras  | ↔                            | ↔                            |                             |   |  |
|   | Velpatasviras   | ↔                            | ↔                            | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,5)   |   |  |

| Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį/galimas sąveikos mechanizmas   | Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms.<br>Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) <sup>a,b</sup> |                           |                           |                  | Vartojimo kartu su Epclusa rekomendacija  |
|---|---|---------------------------|---------------------------|------------------|---|
|   | Aktyvi  | C <sub>max</sub>          | AUC                       | C <sub>min</sub> |   |
| Dolutegraviras (50 mg kartą per parą)/sofosbuviras/velpatasviras (400/100 mg kartą per parą)                                  | Dolutegraviras  | ↔                         | ↔                         | ↔                | Epclusa ar dolutegraviro dozės koreguoti nereikia.  |
|   | Sofosbuviras  | ↔                         | ↔                         |                  |   |
|   | Velpatasviras   | ↔                         | ↔                         | ↔                |   |
| <b>AUGALINIAI PAPILDAI</b>  |   |                           |                           |                  |   |
| Jonazolė<br><br>(P-gp ir CYP indukcija)   | Sąveika netirta.<br><i>Numatoma:</i><br>↓ Sofosbuviras<br>↓ Velpatasviras   |                           |                           |                  | Epclusa negalima vartoti su jonažole, stiprių P-gp ir CYP induktoriais (žr. 4.3 skyrių).  |
| <b>HMG CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</b>  |   |                           |                           |                  |   |
| Rozuvastatinas  | Sąveikos tyrimai atlikti tik su velpatasviru<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Sofosbuviras                                  |                           |                           |                  | Epclusa vartojant kartu su rozuvastatinu, padidėja rozuvastatino koncentracija, tai yra susiję su padidėjusia miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika. Rozuvastatinas, vartojant 10 mg neviršijančia doze, gali būti skiriamas kartu su Epclusa. |
| Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė)/velpatasviras (100 mg kartą per parą) <sup>d</sup><br><br>(OATP1B ir BCRP slopinimas) | Stebėta:<br>Rozuvastatinas  | ↑<br>2,6<br>(2,3;<br>2,9) | ↑<br>2,7<br>(2,5;<br>2,9) |                  |   |
| Pravastatinas   | Sąveikos tyrimai atlikti tik su velpatasviru<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Sofosbuviras                                  |                           |                           |                  | Epclusa ar pravastatino dozės koreguoti nereikia.   |
| Pravastatinas (40 mg vienkartinė dozė)/velpatasviras (100 mg kartą per parą) <sup>d</sup><br><br>(OATP1B slopinimas)          | Stebėta:<br>Pravastatinas   | ↑<br>1,3<br>(1,1;<br>1,5) | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,5) |                  |   |
| Kiti statinai   | <i>Numatoma:</i><br>↑ Statinai  |                           |                           |                  | Sąveikos su kitais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais atmesti negalima. Vartojant kartu su Epclusa, būtina atidžiai stebėti nepageidaujamas reakcijas į statinus ir, jei reikia, apsvarstyti mažesnės statinų dozės vartojimą.                        |
| <b>NARKOTINIAI ANALGETIKAI</b>  |   |                           |                           |                  |   |
| Metadonas<br>(Metadono palaikomoji terapija [nuo 30 iki 130 mg per parą])/sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>d</sup>   | R-metadonas   | ↔                         | ↔                         | ↔                | Epclusa ar metadono dozės koreguoti nereikia.   |
|   | S-metadonas   | ↔                         | ↔                         | ↔                |   |
|   | Sofosbuviras  | ↔                         | ↑<br>1,3<br>(1,0;<br>1,7) |                  |   |
| Metadonas   | Sąveikos tyrimai atlikti tik su sofosbuviru<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Velpatasviras                                  |                           |                           |                  |   |

| Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį/galimas sąveikos mechanizmas   | Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms.<br>Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) <sup>a,b</sup> |                              |                             |                             | Vartojimo kartu su Epclusa rekomendacija          |  |
|---|---|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--|
|   | Aktyvi  | C <sub>max</sub>             | AUC                         | C <sub>min</sub>            |   |  |
| <b>IMUNOSUPPRESANTAI</b>  |   |                              |                             |                             |   |  |
| Ciklosporinas (600 mg vienkartinė dozė)/sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>f</sup>   | Ciklosporinas   | ↔                            | ↔                           |                             | Epclusa ar ciklosporino dozės koreguoti nereikia. |  |
|   | Sofosbuviras  | ↑<br>2,5<br>(1,9;<br>3,5)    | ↑<br>4,5<br>(3,3;<br>6,3)   |                             |   |  |
| Ciklosporinas (600 mg vienkartinė dozė) <sup>f</sup> /velpatasviras (100 mg vienkartinė dozė) <sup>d</sup>  | Ciklosporinas   | ↔                            | ↓<br>0,88<br>(0,78;<br>1,0) |                             |   |  |
|   | Velpatasviras   | ↑<br>1,6<br>(1,2;<br>2,0)    | ↑<br>2,0<br>(1,5;<br>2,7)   |                             |   |  |
| Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė) <sup>f</sup> /sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) <sup>d</sup>  | Takrolimuzas  | ↓<br>0,73<br>(0,59;<br>0,90) | ↑<br>1,1<br>(0,84;<br>1,4)  |                             |   | Epclusa ar takrolimuzo dozės koreguoti nereikia. |
|   | Sofosbuviras  | ↓<br>0,97<br>(0,65;<br>1,4)  | ↑<br>1,1<br>(0,81;<br>1,6)  |                             |   |  |
| Takrolimuzas  | Poveikis velpatasviro ekspozicijai neištirtas.<br><i>Numatoma:</i><br>↔ Velpatasviras                               |                              |                             |                             |   |  |
| <b>GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI</b>  |   |                              |                             |                             |   |  |
| Norgestimatas/etinilestradiolis (norgestimatas 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiolis 0,025 mg)/sofosbuviras (400 mg kartą per parą) <sup>d</sup>  | Norelgestrominas  | ↔                            | ↔                           | ↔                           | Geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia. |  |
|   | Norgestrelis  | ↔                            | ↑<br>1,2<br>(0,98;<br>1,5)  | ↑<br>1,2<br>(1,0;<br>1,5)   |   |  |
|   | Etinilestradiolis   | ↔                            | ↔                           | ↔                           |   |  |
| Norgestimatas/etinilestradiolis (norgestimatas 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiolis 0,025 mg)/velpatasviras (100 mg kartą per parą) <sup>d</sup> | Norelgestrominas  | ↔                            | ↔                           | ↔                           |   |  |
|   | Norgestrelis  | ↔                            | ↔                           | ↔                           |   |  |
|   | Etinilestradiolis   | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,7)    | ↔                           | ↓<br>0,83<br>(0,65;<br>1,1) |   |  |

a. Kartu su vienu tiriamuoju vaistiniu preparatu vartojamų vaistinių preparatų arba kartu su abiem tiriamaisiais vaistiniais preparatais vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetinių parametų vidutinis santykis (90 % PI). Jokio poveikio = 1,00.

b. Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.

c. Vartojamas kaip Epclusa.

d. Farmakokinetinės sąveikos nėra 70-143 % ribose.

e. Tai yra vienos klasės vaistiniai preparatai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.

f. Bioekvivalentiškumo/ekvivalentiškumo riba yra 80-125 %.

g. Farmakokinetinės sąveikos nėra 50-200 % ribose.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Duomenų apie sofosbuviro, velpatasviro arba Epclusa vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių).

### Sofosbuviras

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Visiškai įvertinti sofosbuviro ekspozicijos ribas žiurkėms, lyginant su ekspozicija žmogui skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę, nepavyko (žr. 5.3 skyrių).

### Velpatasviras

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė galimą ryšį su toksiniu poveikiu reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu rekomenduojama Epclusa geriau nevertoti.

### Žindymas

Nežinoma, ar sofosbuviras, sofosbuviro metabolitai arba velpatasviras išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad velpatasviras ir sofosbuviro metabolitai išsiskiria į pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Todėl Epclusa neturi būti vartojamas žindymo metu.

### Vaisingumas

Duomenų apie Epclusa poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo sofosbuviro ar velpatasviro poveikio vaisingumui neparodė.

Jei ribavirinas vartojamas kartu su Epclusa, žr. ribavirino preparato charakteristikų santraukoje pateikiamas rekomendacijas dėl nėštumo, kontracepcijos ir žindymo.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Epclusa gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Epclusa saugumo vertinimas grindžiamas bendrais duomenimis, gautais iš 3 fazės klinikinio tyrimo, iš pacientų, kuriems nustatyta 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV infekcija (su kompensuota kepenų ciroze arba be jos), įskaitant 1 035 pacientus, kurie buvo gydomi Epclusa 12 savaičių.

Tarp pacientų, gydomų Epclusa 12 savaičių, pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą dėl nepageidajamų reiškinių, dalis buvo 0,2 %, pacientų, kuriems pasireiškė bet kokių sunkių nepageidajamų reiškinių, dalis buvo 3,2 %. Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pranešti gydymo metu pasireiškę nepageidajami reiškiniai, nustatyti pacientams, 12 savaičių gydytiems Epclusa, buvo nuovargis, galvos skausmas ir pykinimas (dažnis  $\geq 10$  %). Šie ir kiti nepageidajami reiškiniai nustatyti panašiu dažniu placebo gydytiems pacientams kaip ir Epclusa gydytiems pacientams.

### Pacientai, kurie serga dekompenzuota kepenų ciroze

Epclusa saugumo duomenys buvo vertinami atviraime klinikiniame tyrime, kurio metu pacientai, sergantys B klasės pagal CPT kepenų ciroze, buvo gydomi Epclusa 12 savaičių (n = 90), Epclusa + RBV 12 savaičių (n = 87) arba Epclusa 24 savaites (n = 90). Pastebėti nepageidajami reiškiniai atitiko dėl dekompenzuotos kepenų ligos tikėtinus klinikinius reiškinius arba žinomus ribavirino toksinio poveikio duomenis pacientams, gydomiems Epclusa kartu su ribavirinu.

Tarp 87 pacientų, kurie buvo gydomi Epclusa + RBV 12 savaitių, hemoglobino sumažėjimas iki mažiau kaip 10 g/dl ir 8,5 g/dl gydymo metu pasireiškė atitinkamai 23 % ir 7 % pacientų. Gydymas ribavirinu buvo nutrauktas 15 % pacientų, gydomų Epclusa + RBV 12 savaitių, dėl nepageidaujamų reiškinių.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Širdies aritmijos*

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atveju nustatyta sofosbuvirą vartojant derinyje su kitu tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu ir tuo pat metu vartojant amjodaroną ir (arba) kitų širdies ritmą lėtinančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Didžiausios dokumentuotos sofosbuviro ir velpatasviro dozės buvo atitinkamai vienkartinė 1 200 mg dozė ir vienkartinė 500 mg dozė. Šių sveikų savanorių tyrimų metu vartojant tokias dozes nepageidaujamas poveikis nebuvo pastebėtas, o nepageidaujami reiškiniai pagal dažnį ir sunkumą buvo panašūs į tuos, kurie buvo stebimi placebo grupėse. Didesnių dozių/ekspozicijų poveikis yra nežinomas.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Epclusa nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio požymių. Epclusa perdozavimo gydymą sudaro bendrosios palaikomosios priemonės, įskaitant gyvybinių požymių ir paciento klinikinės būklės stebėseną. Hemodializės būdu galima veiksmingai pašalinti vyraujančią cirkuliuojančią sofosbuviro metabolitą GS-331007, kraujo išvalymo koeficientas – 53 %. Hemodializė neturėtų sąlygoti reikšmingo velpatasviro kiekio pašalinimo, nes velpatasviras gerai jungiasi su plazmos baltymais.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas – J05AP55

#### Veikimo mechanizmas

Sofosbuviras yra visų genotipų HCV NS5B nuo RNR priklausomos RNR polimerazės, atsakingos už viruso replikaciją, inhibitorius. Sofosbuviras yra nukleotidų provaistas, ląstelės viduje metabolizuojamas į farmakologiškai aktyvų uridino analogą trifosfatą (GS-461203), kuris NS5B polimerazės gali būti įtraukiamas į HCV RNR ir veikia kaip grandinės terminatorius. GS-461203 (aktyvus sofosbuviro metabolitas) nėra nei žmogaus DNR ar RNR polimerazių inhibitorius, nei mitochondrijų RNR polimerazės inhibitorius.

Velpatasviras yra HCV inhibitorius, veikiantis HCV NS5A baltymą, atsakingą už RNR replikaciją ir HCV virionų sankaupą. *In vitro* atsparumo atrankos ir kryžminio atsparumo tyrimai rodo, kad velpatasviras savo veikimo mechanizmu veikia NS5A.

#### Antivirusinis aktyvumas

Sofosbuviro ir velpatasviro 50 % veiksmingos koncentracijos (EC<sub>50</sub>) vertės prieš viso ilgio arba chimerinius replikonus, koduojančius NS5B ir NS5A sekas iš laboratorinių padermių, pateikiamos 4 lentelėje. Sofosbuviro ir velpatasviro EC<sub>50</sub> vertės prieš klinikinius izoliatus pateikiamos 5 lentelėje.

**4 lentelė. Sofosbuviro ir velpatasviro aktyvumas prieš viso ilgio arba chimerinius laboratorinius replikonus**

| Replikono genotipas | Sofosbuviro EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup> | Velpatasviro 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                  | ND   | 0,004   |
| 5a                  | 15 <sup>b</sup>                                | 0,021-0,054 <sup>d</sup>                        |
| 6a                  | 14 <sup>b</sup>                                | 0,006-0,009                                     |
| 6e                  | ND   | 0,130 <sup>d</sup>                              |

ND = nėra duomenų

a. Vidutinė vertė, gauta kelių tos pačios laboratorijos replikono eksperimentų metu.

b. Tyrimams buvo naudojami stabilūs chimeriniai 1b replikonai, nešantys NS5B genus iš 2b, 5a ar 6a genotipo.

c. Duomenys gauti iš viso ilgio NS5A replikonų arba chimerinių NS5A replikonų, nešančių viso ilgio NS5A genus, kuriuose yra L31 ar M31 polimorfizmų, įvairių padermių.

d. Duomenys gauti iš chimerinio NS5A replikono, nešančio NS5A aminorūgštis 9-184.

**5 lentelė. Sofosbuviro ir velpatasviro aktyvumas prieš laikinus replikonus, kuriuose yra NS5A ar NS5B iš klinikinių izoliatų**

| Replikono genotipas | Replikonai, kuriuose yra NS5B iš klinikinių izoliatų |  | Replikonai, kuriuose yra NS5A iš klinikinių izoliatų |   |
|---------------------|--|--|--|---|
|                     | Klinikinių izoliatų skaičius                         | Sofosbuviro EC <sub>50</sub> , nMa mediana (ribos) | Klinikinių izoliatų skaičius                         | Velpatasviro EC <sub>50</sub> , nMa mediana (ribos) |
| 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                  | ND   | ND   | 16   | 0,002 (0,0003-0,007)                                |
| 3a                  | 106  | 81 (24-181)  | 38   | 0,005 (0,002-1,871)                                 |
| 4a                  | ND   | ND   | 5  | 0,002 (0,001-0,004)                                 |
| 4d                  | ND   | ND   | 10   | 0,007 (0,004-0,011)                                 |
| 4r                  | ND   | ND   | 7  | 0,003 (0,002-0,006)                                 |
| 5a                  | ND   | ND   | 42   | 0,005 (0,001-0,019)                                 |
| 6a                  | ND   | ND   | 26   | 0,007 (0,0005-0,113)                                |
| 6e                  | ND   | ND   | 15   | 0,024 (0,005-0,433)                                 |

ND = nėra duomenų

40 % žmogaus serumo buvimas neturėjo įtakos sofosbuviro aktyvumui prieš HCV, tačiau sumažino velpatasviro aktyvumą prieš 1a genotipo HCV replikonus 13 kartų.

Sofosbuviro kartu su velpatasviru vertinimas antagonistinio poveikio mažinant HCV RNR lygius replikonų ląstelėse neparodė.

Atsparumas

*Ląstelių kultūroje*

Ląstelių kultūroje buvo atrinkti įvairių genotipų, įskaitant 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ir 6a, HCV replikonai, kurių jautrumas sofosbuvirui yra sumažėjęs. Sumažėjęs jautrumas sofosbuvirui buvo susijęs su pirminiu NS5B pakeitimu S282T visuose tirtuose replikono genotipuose. S282T pakeitimo 1-6 genotipų replikonuose įterpimo mutagenėzė sumažino jautrumą sofosbuvirui nuo 2 iki 18 kartų bei sumažino viruso replikacijos pajėgumą nuo 89 % iki 99 %, palyginti su atitinkamais laukinio tipo virusais. Biocheminių tyrimų metu nustatytas sumažėjęs sofosbuviro aktyvaus trifosfato (GS-461203) gebėjimas slopinti rekombinantinę NS5B polimerazę, gautą iš 1b, 2a, 3a ir 4a genotipų, su S282T pakeitimo raiška, palyginti su jo gebėjimu slopinti laukinio tipo rekombinantinę NS5B polimerazę, tai rodo 50 % slopinamosios koncentracijos (IC<sub>50</sub>) padidėjimas nuo 8,5 iki 24 kartų.

*In vitro* ląstelių kultūroje buvo atrinkti įvairių genotipų, įskaitant 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a ir 6a, HCV replikonai, kurių jautrumas velpatasvirui yra sumažėjęs. NS5A variantai, susiję su atsparumu, buvo atrinkti 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 ir 93 pozicijose. Variantai, susiję su atsparumu (angl. resistance-



associated variants, RAV), atrinkti 2 ar daugiau genotipų, buvo F28S, L31I/V ir Y93H. Žinomų NS5A RAV įterpimo mutagenėzė parodė, kad pakeitimai, sąlygoję > 100 kartų sumažėjusį velpatasviro jautrumo pokytį, yra M28G, A92K ir Y93H/N/R/W 1a genotipe, A92K 1b genotipe, C92T ir Y93H/N 2b genotipe, Y93H 3 genotipe bei L31V ir P32A/L/Q/R 6 genotipe. Nė vienas individualus pakeitimas, tirtas 2a, 4a ar 5a genotipuose, nesąlygojo velpatasviro jautrumo sumažėjimo > 100 kartų. Šių variantų deriniai dažnai pasižymėjo didesniu jautrumo velpatasvirui sumažėjimu nei pavieniai RAV.

#### *Klinikiniuose tyimuose*

*Pacientų, kurie neserga kepenų ciroze, ir pacientų, kurie serga kompensuota kepenų ciroze, tyrimai*  
Sukauptosios analizės duomenimis, 12 pacientų (2 pacientams nustatytas 1 genotipas, 10-3 genotipas), kurie neserga kepenų ciroze, arba pacientų, kurie serga kompensuota kepenų ciroze, 12 savaičių vartojusių Epclusa trijų 3 fazės tyrimų metu, buvo tinkami atsparumo analizei pagal virusologinio neveiksmingumo duomenis. Dar vienas pacientas, kuriam tyrimo pradžioje nustatyta 3 genotipo HCV infekcija, buvo pakartotinai infekuotas 1a genotipo HCV virusologinio neveiksmingumo metu ir nebuvo įtrauktas į virusologinę analizę. Nė vienam pacientui, kuriam nustatyta 2, 4, 5 ar 6 genotipo HCV infekcija, nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas.

Vienam iš 2 pacientų, kuriam nustatyta 1 genotipo infekcija ir virusologinis neveiksmingumas, buvo virusas su atsirandančiu NS5A RAV Y93N, kitam pacientui buvo virusas su atsirandančiais NS5A RAV L31I/V ir Y93H virusologinio neveiksmingumo metu. Abiems pacientams tyrimo pradžioje nustatytas virusas su NS5A RAV. Šiems 2 pacientams neveiksmingumo metu NS5B nukleozidų inhibitorių (NI) RAV nenustatyta.

Iš 10 pacientų, kuriems nustatyta 3 genotipo infekcija ir virusologinis neveiksmingumas, neveiksmingumo metu Y93H nustatyta visiems 10 pacientų (6 pacientams Y93H atsirado po gydymo ir 4 pacientams Y93H nustatyta tyrimo pradžioje ir po gydymo). Šiems 10 pacientų neveiksmingumo metu NS5B NI RAV nenustatyta.

#### *Pacientų, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze, tyrimai*

Atliekant vieną 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze, 12 savaičių vartojusių Epclusa + RBV, 3 pacientai (1 pacientams nustatytas 1 genotipas, 2 pacientams – 3 genotipas), buvo tinkami atsparumo analizei pagal virusologinio neveiksmingumo duomenis. Nė vienam 12 savaičių gydymo Epclusa + RBV grupės pacientui, kuriam nustatyta 2 ar 4 genotipo HCV infekcija, nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas.

1 pacientui, infekuotam 1 genotipo HCV, kuriam pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, neveiksmingumo metu NS5A ar NS5B RAV neaptikta.

Vienam iš 2 pacientų, infekuotų 3 genotipo infekcija, kuriam pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, neveiksmingumo metu atsirado NS5A RAV Y93H. Kitam pacientui nustatytas virusas su Y93H tyrimo pradžioje ir virusologinis neveiksmingumas, taip pat neveiksmingumo metu atsirado maži kiekiai (< 5 %) NS5B NI RAV N142T ir E237G. Šio paciento farmakokinetikos duomenys atitiko nesilaikymo gydymo reikalavimų duomenis.

Šiame tyrime 2 pacientams, gydytiems Epclusa 12 ar 24 savaites be ribavirino, atsirado NS5B S282T mažais kiekiais (< 5 %) kartu su L159F.

#### Pradinių su atsparumu susijusių HCV variantų poveikis gydymo rezultatams

*Pacientų, kurie neserga kepenų ciroze, ir pacientų, kurie serga kompensuota kepenų ciroze, tyrimai*  
Buvo atliktos analizės, siekiant iširti ryšį tarp jau esamų pradinių NS5A RAV ir gydymo rezultato pacientams, kurie neserga kepenų ciroze, ir pacientams, kurie serga kompensuota kepenų ciroze, trijų 3 fazės klinikinių tyrimų metu (ASTRAL-1, ASTRAL-2 ir ASTRAL-3). 1 023 iš 1 035 pacientų, gydytų sofosbuviru/velpatasviru trijų 3 fazės klinikinių tyrimų metu, buvo įtraukti į NS5A RAV analizę; 7 pacientai nebuvo įtraukti, nes jie nepasiekė stabilaus virusinio atsako (SVA12) ir nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas, dar 5 pacientai nebuvo įtraukti, nes NS5A genų sekoskaita nepavyko. 3 fazės tyrimų sukauptosios analizės duomenimis, 380 iš 1 023 (37 %) pacientų

nustatyti pradiniai NS5A RAV. 2, 4 ir 6 genotipo HCV infekuotiems pacientams nustatytas didesnis NS5A RAV vyravimas (atitinkamai 70 %, 63 % ir 52 %), palyginti su 1 genotipo (23 %), 3 genotipo (16 %) ir 5 genotipo (18 %) HCV infekuotais pacientais.

Pradiniai RAV neturėjo reikšmingo poveikio SVA12 dažniui pacientams, infekuotiems 1, 2, 4, 5 ir 6 genotipo HCV, kaip apibendrinta 6 lentelėje. 3 genotipo infekcija infekuotiems pacientams su NS5A RAV Y93H tyrimo pradžioje nustatytas mažesnis SVA12 dažnis nei pacientams be Y93H po gydymo Epclusa 12 savaičių, kaip apibendrinta 7 lentelėje. ASTRAL-3 tyrimo metu Y93H RAV tyrimo pradžioje aptiktas 9 % pacientų, gydytų Epclusa.

**6 lentelė. SVA12 pacientams su pradiniais NS5A RAV arba be jų pagal HCV genotipą (ASTRAL-1, ASTRAL-2 ir ASTRAL-3 tyrimai)**

|                        | Epclusa 12 savaičių |                   |                        |                   |
|------------------------|---------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
|                        | 1 genotipas         | 3 genotipas       | 2, 4, 5 ar 6 genotipas | Iš viso           |
| Su pradiniais NS5A RAV | 97 % (73 iš 75)     | 88 % (38 iš 43)   | 100 % (262 iš 262)     | 98 % (373 iš 380) |
| Be pradinių NS5A RAV   | 100 % (251 iš 251)  | 97 % (225 iš 231) | 100 % (161 iš 161)     | 99 % (637 iš 643) |

**7 lentelė. SVA12 pacientams su pradiniu Y93H arba be jo, 1 % riba (atsparumo analizės populiacijos imtis) ASTRAL 3**

|                        | Epclusa 12 savaičių                          |  |  |
|------------------------|--|--|--|
|                        | Visi tiriamieji (n = 274)                    | Serga kepenų ciroze (n = 80)               | Neserga kepenų ciroze (n = 197)              |
| Bendras<br>95 % PI     | 95,3 % (263 iš 274)<br>nuo 92,9 % iki 98,0 % | 91,3 % (73 iš 80)<br>nuo 82,8 % iki 96,4 % | 97,9 % (190 iš 194)<br>nuo 92,8 % iki 98,6 % |
| SVA su Y93H<br>95 % PI | 84,0 % (21 iš 25)<br>nuo 63,9 % iki 95,5 %   | 50,0 % (2 iš 4)<br>nuo 6,8 % iki 93,2 %    | 90,5 % (19 iš 21)<br>nuo 69,6 % iki 98,8 %   |
| SVA be Y93H<br>95 % PI | 96,4 % (242 iš 249)<br>nuo 94,3 % iki 98,9 % | 93,4 % (71 iš 76)<br>nuo 85,3 % iki 97,8 % | 98,8 % (171 iš 173)<br>nuo 95,9 % iki 99,9 % |

3 fazės tyrimo metu NS5B NI RAV S282T pradinio NS5B sekoje nebuvo aptikta nė viename pacientui. SVA12 pasiekta visiems 77 pacientams, kuriems nustatyti pradiniai NS5B NI RAV, įskaitant N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I ir S282G+V321I.

*Pacientų, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze (B klasės pagal CPT skalę), tyrimai*

Buvo atliktos analizės, siekiant iširti ryšį tarp jau esamų pradinių NS5A RAV ir gydymo rezultato pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze, vieno 3 fazės klinikinio tyrimo metu (ASTRAL-4). 85 iš 87 pacientų, gydytų Epclusa + RBV, buvo įtraukti į NS5A RAV analizę; 2 pacientai nebuvo įtraukti, nes jie nepasiekė stabilaus virusinio atsako (SVA12) ir jiems nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas. 29 % (25 iš 85) iš pacientų, 12 savaičių gydytų Epclusa + RBV, buvo pradinis virusas su NS5A RAV: 29 % (19 iš 66), 75 % (3 iš 4), 15 % (2 iš 13) ir 50 % (1 iš 2) pacientų, infekuotų atitinkamai 1, 2, 3 ir 4 genotipo HCV.

SVA12 pacientams su pradiniais NS5A RAV arba be jų 12 savaičių gydymo Epclusa + RBV grupėje nurodytas 8 lentelėje.

**8 lentelė. SVA12 pacientams su pradiniais NS5A RAV arba be jų pagal HCV genotipą (ASTRAL-4 tyrimas)**

|                        | SOF + RBV 12 savaičių |                 |                  |                 |
|------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|                        | 1 genotipas           | 3 genotipas     | 2 ar 4 genotipas | Iš viso         |
| Su pradiniais NS5A RAV | 100 % (19 iš 19)      | 50 % (1 iš 2)   | 100 % (4 iš 4)   | 96 % (24 iš 25) |
| Be pradinių NS5A RAV   | 98 % (46 iš 47)       | 91 % (10 iš 11) | 100 % (2 iš 2)   | 98 % (58 iš 60) |

Vienintelis 3 genotipo infekcija infekuotas pacientas, kuriam nustatyti pradiniai NS5A RAV ir kuriam nepavyko pasiekti SVA12, tyrimo pradžioje buvo NS5A pakeitimas Y93H; šio paciento farmakokinetikos duomenys atitiko gydymo reikalavimų nesilaikymo duomenis.

12 savaičių gydymo Epclusa + RBV grupėje trims pacientams nustatyti pradiniai NS5B NI RAV (N142T ir L159F) ir visiems trims pacientams pasiektas SVA12.

#### Kryžminis atsparumas

*In vitro* duomenys rodo, kad dauguma NS5A RAV, sąlygojančių atsparumą ledipasvirui ir daklatasvirui, išliko jautrūs velpatasvirui. Velpatasviras buvo visiškai aktyvus prieš su atsparumu sofosbuvirui susijusį S282T pakeitimą NS5B, o visi su atsparumu velpatasvirui susiję pakeitimai NS5A buvo visiškai jautrūs sofosbuvirui. Sofosbuviras ir velpatasviras buvo visiškai aktyvūs prieš pakeitimus, susijusius su atsparumu kitų klasių tiesiogiai veikiantiems antivirusiniams vaistiniams preparatams, kurių veikimo mechanizmas yra skirtingas, tokiems kaip NS5B ne nukleozidų inhibitoriai ir NS3 proteazės inhibitoriai. Epclusa veiksmingumas pacientams, kurių ankstesnis gydymas kitais gydymo režimais, į kuriuos įėjo NS5A inhibitorius, buvo neveiksmingas, neištirtas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Epclusa veiksmingumas buvo vertinamas atliekant tris 3 fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo 1-6 genotipo HCV infekcija infekuoti pacientai, sergantys arba nesergantys kompensuota kepenų ciroze, atliekant vieną 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo 1-6 genotipo HCV infekcija infekuoti pacientai, sergantys dekompenсуota kepenų ciroze, ir atliekant vieną 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo 1-6 genotipo HCV infekcija infekuoti pacientai, koinfekuoti HCV/ŽIV 1, kaip apibendrinta 9 lentelėje.

#### **9 lentelė. Epclusa tyrimai, kuriuose dalyvavo 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV infekcija infekuoti pacientai**

| Tyrimas  | Populiacija  | Tyrimo šakos (gydomų pacientų skaičius)  |
|----------|--|--|
| ASTRAL-1 | 1, 2, 4, 5 ir 6 genotipas<br>AN ir AG, kurie neserga kepenų ciroze arba kurie serga kompensuota kepenų ciroze                                  | Epclusa 12 savaičių (624)<br>Placebas 12 savaičių (116)                            |
| ASTRAL-2 | 2 genotipas<br>AN ir AG, kurie neserga kepenų ciroze arba kurie serga kompensuota kepenų ciroze  | Epclusa 12 savaičių (134)<br>SOF + RBV 12 savaičių (132)                           |
| ASTRAL-3 | 3 genotipas<br>AN ir AG, kurie neserga kepenų ciroze arba kurie serga kompensuota kepenų ciroze  | Epclusa 12 savaičių (277)<br>SOF + RBV 24 savaites (275)                           |
| ASTRAL-4 | 1, 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipas<br>AN ir AG, kurie serga B klasės pagal CPT skalę dekompenсуota kepenų ciroze                                     | Epclusa 12 savaičių (90)<br>SOF + RBV 12 savaičių (87)<br>Epclusa 24 savaites (90) |
| ASTRAL-5 | 1, 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipas<br>AN ir AG, kurie neserga kepenų ciroze arba kurie serga kompensuota kepenų ciroze, esant HCV/ŽIV 1 koinfekcijai | Epclusa 12 savaičių (106)  |

AN = anksčiau negydyti pacientai; AG = anksčiau gydyti pacientai (įskaitant tuos, kuriems taikytas gydymo režimas peginterferonu alfa + ribavirinu su HCV proteazės inhibitoriumi arba be jo buvo neveiksmingas).

Ribavirino dozė buvo skiriama pagal svorį (1 000 mg paros dozė dalijant į dvi dalis pacientams, sveriantiems < 75 kg, ir 1 200 mg pacientams, sveriantiems ≥ 75 kg), dozė dalijant į dvi dalis, vartojant kartu su sofosbuviru ASTRAL-2 ir ASTRAL-3 tyrimų metu arba kartu su Epclusa ASTRAL-4 tyrimo metu. Ribavirino dozė buvo koreguojama, vadovaujantis ribavirino pakuotės lapelyje pateikiamais nurodymais. Klinikinių tyrimų metu HCV RNR vertės serume buvo matuojamos naudojant COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testą (2.0 versiją), mažiausia kiekybinio nustatymo riba (LLOQ) buvo 15 TV/ml. Pagrindinė vertinamoji baigtis, nustatanti HCV gydymo veiksmingumą, buvo stabilus virusinis atsakas (SVA12), kuris buvo apibrėžiamas taip: HCV RNR vertė yra mažesnė už LLOQ praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos.

*Pacientų, kurie neserga kepenų ciroze, ir pacientų, kurie serga kompensuota kepenų ciroze, klinikiniai tyrimai*

*1, 2, 4, 5 ir 6 genotipo HCV infekuoti suaugusieji – ASTRAL-1 (1138 tyrimas)*

ASTRAL-1 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 savaičių trukmės gydymas Epclusa ir lyginamas su 12 savaičių gydymu placebo 1, 2, 4, 5 ar 6 genotipo HCV infekcija infekuotiems pacientams. 1, 2, 4 ar 6 genotipo HCV infekcija infekuoti pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 5:1 į 12 savaičių gydymo Epclusa arba 12 savaičių gydymo placebo grupes. 5 genotipo HCV infekcija infekuoti pacientai buvo įtraukti į gydymo Epclusa grupę. Atsitiktinai suskirstyta buvo pagal HCV genotipą (1, 2, 4, 6 ir neapibrėžta) bei kepenų cirozės buvimą ar nebuvimą.

Gydymo Epclusa ir placebo grupių demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos buvo panašios. 740 gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 56 metai (ribos: 18-82); 60 % pacientų buvo vyrai; 79 % buvo baltaodžiai, 9 % buvo juodaodžiai; 21 % pradinis kūno masės indeksas buvo mažiausiai 30 kg/m<sup>2</sup>; pacientų, kuriems nustatyta 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV infekcija, dalis buvo atitinkamai 53 %, 17 %, 19 %, 5 % ir 7 %; 69 % turėjo ne-CC IL28B aleles (CT arba TT); 74 % pradinis HCV RNR buvo mažiausiai 800 000 TV/ml; 19 % sirgo kompensuota kepenų ciroze ir 32 % anksčiau buvo gydyti.

10 lentelėje pateikiamas SVA12 ASTRAL-1 tyrimo metu pagal HCV genotipus. Nė vienas placebo grupės pacientas nepasiekė SVA12.

**10 lentelė. SVA12 ASTRAL-1 tyrimo metu pagal HCV genotipą**

|  | Epclusa 12 savaičių<br>(n = 624)  |                         |                         |                         |                          |                          |                       |                        |
|--|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|
|  | Iš viso<br>(visi GT)<br>(n = 624) | GT-1                    |                         |                         | GT-2<br>(n = 104)        | GT-4<br>(n = 116)        | GT-5<br>(n = 35)      | GT-6<br>(n = 41)       |
|  |                                   | GT-1a<br>(n = 210)      | GT-1b<br>(n = 118)      | Iš viso<br>(n = 328)    |                          |                          |                       |                        |
| SVA12  | 99 %<br>(618 iš<br>624)           | 98 %<br>(206 iš<br>210) | 99 %<br>(117 iš<br>118) | 98 %<br>(323 iš<br>328) | 100 %<br>(104 iš<br>104) | 100 %<br>(116 iš<br>116) | 97 %<br>(34 iš<br>35) | 100 %<br>(41 iš<br>41) |
| Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai |                                   |                         |                         |                         |                          |                          |                       |                        |
| Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu        | 0 iš 624                          | 0 iš 210                | 0 iš 118                | 0 iš 328                | 0 iš 104                 | 0 iš 116                 | 0 iš 35               | 0 iš 41                |
| Atkrytis <sup>a</sup>                            | < 1 %<br>(2 iš<br>623)            | < 1 %<br>(1 iš<br>209)  | 1 %<br>(1 iš<br>118)    | 1 %<br>(2 iš 327)       | 0 iš 104                 | 0 iš 116                 | 0 iš 35               | 0 iš 41                |
| Kiti <sup>b</sup>                                | 1 %<br>(4 iš<br>624)              | 1 %<br>(3 iš<br>210)    | 0 iš 118                | 1 %<br>(3 iš 328)       | 0 iš 104                 | 0 iš 116                 | 3 %<br>(1 iš 35)      | 0 iš 41                |

GT = genotipas

a. Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų.

*2 genotipo HCV infekuoti suaugusieji – ASTRAL-2 (1139 tyrimas)*

ASTRAL-2 buvo atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 savaičių trukmės gydymas Epclusa ir lyginamas su 12 savaičių trukmės gydymu SOF + RBV pacientams, infekuotiems 2 genotipo HCV infekcija. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1 į 12 savaičių gydymo Epclusa arba 12 savaičių gydymo SOF + RBV grupes. Atsitiktinai suskirstyta buvo pagal kepenų cirozės buvimą ar nebuvimą ir ankstesnio gydymo patirtį (anksčiau negydyti *p/lg.* anksčiau gydyti).

Dviejų gydymo grupių demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos buvo panašios. 266 gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 58 metai (ribos: 23-81); 59 % pacientų buvo vyrai; 88 % buvo baltaodžiai, 7 % buvo juodaodžiai; 33 % pradinis kūno masės indeksas buvo mažiausiai 30 kg/m<sup>2</sup>; 69 % turėjo ne-CC IL28B aleles (CT arba TT); 80 % pradinis HCV RNR buvo mažiausiai 800 000 TV/ml; 14 % sirgo kompensuota kepenų ciroze ir 15 % anksčiau buvo gydyti.

11 lentelėje pateikiamas SVA12 ASTRAL-2 tyrimo metu.

**11 lentelė. SVA12 ASTRAL-2 tyrimo metu (2 genotipo HCV)**

|  | <b>Epclusa 12 savaitių<br/>(n = 134)</b> | <b>SOF + RBV 12 savaitių<br/>(n = 132)</b> |
|--|--|--|
| SVA12  | 99 % (133 iš 134)                        | 94 % (124 iš 132)                          |
| Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai |  |  |
| Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu        | 0 iš 134                                 | 0 iš 132                                   |
| Atkrytis <sup>a</sup>                            | 0 iš 133                                 | 5 % (6 iš 132)                             |
| Kiti <sup>b</sup>                                | 1 % (1 iš 134)                           | 2 % (2 iš 132)                             |

a. Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų.

12 savaitių gydymas Epclusa buvo statistiškai pranašesnis ( $p = 0,018$ ) už 12 savaitių gydymą SOF+RBV (gydymo skirtumas +5,2 %; 95 % pasikliautinis intervalas: nuo +0,2 % iki +10,3 %).

**3 genotipo HCV infekuoti suaugusieji – ASTRAL-3 (1140 tyrimas)**

ASTRAL-3 buvo atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 savaitių trukmės gydymas Epclusa ir lyginamas su 24 savaitių trukmės gydymu SOF + RBV pacientams, infekuotiems 3 genotipo HCV infekcija. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1 į 12 savaitių gydymo Epclusa arba 24 savaitių gydymo SOF + RBV grupes. Atsitiktinai suskirstyta buvo pagal kepenų cirozės buvimą ar nebuvimą ir ankstesnio gydymo patirtį (anksčiau negydyti *p/g.* anksčiau gydyti).

Dviejų gydymo grupių demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos buvo panašios. 552 gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 52 metai (ribos: 19-76); 62 % pacientų buvo vyrai; 89 % buvo baltaodžiai, 9 % buvo juodaodžiai; 20 % pradinis kūno masės indeksas buvo mažiausiai 30 kg/m<sup>2</sup>; 61 % turėjo ne-CC IL28B aleles (CT arba TT); 70 % pradinis HCV RNR buvo mažiausiai 800 000 TV/ml; 30 % sirgo kompensuota kepenų ciroze ir 26 % anksčiau buvo gydyti.

12 lentelėje pateikiamas SVA12 ASTRAL-3 tyrimo metu.

**12 lentelė. SVA12 ASTRAL-3 tyrimo metu (3 genotipo HCV)**

|  | <b>Epclusa 12 savaitių<br/>(n = 277)</b> | <b>SOF + RBV 24 savaites<br/>(n = 275)</b> |
|--|--|--|
| SVA12  | 95 % (264 iš 277)                        | 80 % (221 iš 275)                          |
| Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai |  |  |
| Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu        | 0 iš 277                                 | < 1 % (1 iš 275)                           |
| Atkrytis <sup>a</sup>                            | 4 % (11 iš 276)                          | 14 % (38 iš 272)                           |
| Kiti <sup>b</sup>                                | 1 % (2 iš 277)                           | 5 % (15 iš 275)                            |

a. Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų.

12 savaitių gydymas Epclusa buvo statistiškai pranašesnis ( $p < 0,001$ ) už 24 savaitių gydymą SOF+RBV (gydymo skirtumas +14,8 %; 95 % pasikliautinis intervalas: nuo +9,6 % iki +20,0 %).

SVA12 pasirinktuose pogrupiuose pateikiamas 13 lentelėje.

**13 lentelė. SVA12 pasirinktuose pogrupiuose ASTRAL-3 tyrimo metu (3 genotipo HCV)**

|                                      | <b>Epclusa<br/>12 savaitių</b>         |                                     | <b>SOF + RBV<br/>24 savaites<sup>a</sup></b> |                                     |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
|                                      | <b>Anksčiau negydyti<br/>(n = 206)</b> | <b>Anksčiau gydyti<br/>(n = 71)</b> | <b>Anksčiau negydyti<br/>(n = 201)</b>       | <b>Anksčiau gydyti<br/>(n = 69)</b> |
| Pacientai, nesergantys kepenų ciroze | 98 % (160 iš 163)                      | 91 % (31 iš 34)                     | 90 % (141 iš 156)                            | 71 % (22 iš 31)                     |
| Pacientai, sergantys kepenų ciroze   | 93 % (40 iš 43)                        | 89 % (33 iš 37)                     | 73 % (33 iš 45)                              | 58 % (22 iš 38)                     |

a. Penki 24 savaitių gydymo SOF+RBV grupės pacientai, kurių kepenų cirozės būklė nėra žinoma, į šią pogrupių analizę įtraukti nebuvo.

*Pacientų, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze, klinikiniai tyrimai– ASTRAL-4 (1137 tyrimas)*  
 ASTRAL-4 buvo atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV infekcija infekuoti ir B klasės pagal CPT skalę kepenų ciroze sergantys pacientai. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1:1 į 12 savaičių gydymo Epclusa, 12 savaičių gydymo Epclusa + RBV arba 24 savaičių gydymo Epclusa grupes. Atsitiktinai suskirstyta buvo pagal HCV genotipą (1, 2, 3, 4, 5, 6 ir neapibrėžtą).

Demografinės ir pradinės pacientų charakteristikos visose gydymo grupėse buvo panašios. 267 gydytu pacientų amžiaus mediana buvo 59 metai (ribos: nuo 40 iki 73) 70 % pacientų buvo vyrai, 90 % buvo baltodžiai, 6 % – juodaodžiai; 42 % pradinis kūno masės indeksas buvo mažiausiai 30 kg/m<sup>2</sup>. 1, 2, 3, 4 ar 6 genotipo HCV infekcija infekuotų pacientų dalis buvo atitinkamai 78 %, 4 %, 15 %, 3 % ir < 1 % (1 pacientas). Nė vienas pacientas, kuriam nustatyta 5 genotipo HCV infekcija, įtrauktas nebuvo. 76 % pacientų turėjo ne CC IL28B aleles (CT arba TT); 56 % pradinis HCV RNR buvo mažiausiai 800 000 TV/ml; 55 % anksčiau buvo gydyti; 90 % ir sirgo B klasės pagal CPT klasę kepenų ciroze ir 95 % tyrimo pradžioje nustatytas ≤ 15 balas pagal paskutinės stadijos inkstų ligos modelį (angl. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD).

14 lentelėje pateikiamas SVA12 ASTRAL-4 tyrimo metu pagal HCV genotipą.

#### 14 lentelė. SVA12 ASTRAL-4 tyrimo metu pagal HCV genotipą

|                            | <b>Epclusa<br/>12 savaičių<br/>(n = 90)</b> | <b>Epclusa + RBV<br/>12 savaičių<br/>(n = 87)</b> | <b>Epclusa<br/>24 savaites<br/>(n = 90)</b> |
|----------------------------|---|---|---|
| <b>Bendras SVA12</b>       | 83 % (75 iš 90)                             | 94 % (82 iš 87)                                   | 86 % (77 iš 90)                             |
| <b>1 genotipas</b>         | 88 % (60 iš 68)                             | 96 % (65 iš 68)                                   | 92 % (65 iš 71)                             |
| <b>1a genotipas</b>        | 88 % (44 iš 50)                             | 94 % (51 iš 54)                                   | 93 % (51 iš 55)                             |
| <b>1b genotipas</b>        | 89 % (16 iš 18)                             | 100 % (14 iš 14)                                  | 88 % (14 iš 16)                             |
| <b>3 genotipas</b>         | 50 % (7 iš 14)                              | 85 % (11 iš 13)                                   | 50 % (6 iš 12)                              |
| <b>2, 4 ir 6 genotipas</b> | 100 % (8 iš 8) <sup>a</sup>                 | 100 % (6 iš 6) <sup>b</sup>                       | 86 % (6 iš 7) <sup>c</sup>                  |

a. n = 4 esant 2 genotipo infekcijai ir n = 4 esant 4 genotipo infekcijai

b. n = 4 esant 2 genotipo infekcijai ir n = 2 esant 4 genotipo infekcijai

c. n = 4 esant 2 genotipo infekcijai, n = 2 esant 4 genotipo infekcijai ir n = 1 esant 6 genotipo infekcijai.

15 lentelėje pateikiamos virusinės baigtys 1 ar 3 genotipo HCV infekcija infekuotiems pacientams ASTRAL-4 tyrimo metu.

Nė vienam pacientui, kuriam nustatyta 2, 4 ar 6 genotipo HCV infekcija, nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas.

#### 15 lentelė. Virusinės baigtys 1 ir 3 genotipo HCV infekcija infekuotiems pacientams ASTRAL-4 tyrimo metu

|  | <b>Epclusa 12 savaičių</b> | <b>Epclusa + RBV 12 savaičių</b> | <b>Epclusa 24 savaites</b>  |
|--|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Virusinės baigtys (atkryptis ir neveiksmingumas gydymo metu) |                            |                                  |                             |
| <b>1 genotipas<sup>a</sup></b>                               | 7 % (5 iš 68)              | 1 % (1 iš 68)                    | 4 % (3 iš 71)               |
| <b>1a genotipas</b>  | 6 % (3 iš 50)              | 2 % (1 iš 54)                    | 4 % (2 iš 55)               |
| <b>1b genotipas</b>  | 11 % (2 iš 18)             | 0 % (0 iš 14)                    | 6 % (1 iš 16)               |
| <b>3 genotipas</b>   | 43 % (6 iš 14)             | 15 % (2 <sup>b</sup> iš 13)      | 42 % (5 <sup>c</sup> iš 12) |
| <b>Kiti<sup>d</sup></b>                                      | 5 % (4 iš 82)              | 2 % (2 iš 81)                    | 5 % (4 iš 83)               |

a. Nė vienam pacientui, kuriam nustatyta 1 genotipo HCV infekcija, gydymo metu nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas.

b. Vienam pacientui gydymo metu pasireiškė virusologinis neveiksmingumas; šio paciento farmakokinetikos duomenys atitiko nesilaikymo gydymo reikalavimų duomenis.

c. Vienam pacientui gydymo metu pasireiškė virusologinis neveiksmingumas.

d. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų.

Pokyčiai pagal CPT balų sistemą pacientams, pasiekiantiems SVA12 tyrimo ASTRAL-4 metu (taikant visus 3 gydymo režimus), pateikiami 16 lentelėje.

**16 lentelė. CPT balo pokyčiai nuo tyrimo pradžios iki 12 ir 24 savaitės po gydymo pacientams, pasiekiantiems SVA12, tyrimas ASTRAL-4**

|  | Albuminas           | Bilirubinas         | INR                 | Ascitas             | Encefalopatija      |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>12 savaitė po gydymo (N = 236), % (n/N)</b> |                     |                     |                     |                     |                     |
| Sumažėjęs balas (pagerėjimas)                  | 34,5 % (79 iš 229)  | 17,9 % (41 iš 229)  | 2,2 % (5 iš 229)    | 7,9 % (18 iš 229)   | 5,2 % (12 iš 229)   |
| Nepakito                                       | 60,3 % (138 iš 229) | 76,4 % (175 iš 229) | 96,5 % (221 iš 229) | 89,1 % (204 iš 229) | 91,3 % (209 iš 229) |
| Padidėjęs balas (pablogėjimas)                 | 5,2 % (12 iš 229)   | 5,7 % (13 iš 229)   | 1,3 % (3 iš 229)    | 3,1 % (7 iš 229)    | 3,5 % (8 iš 229)    |
| Nevertinta                                     | 7                   | 7                   | 7                   | 7                   | 7                   |
| <b>24 savaitė po gydymo (N = 236), % (n/N)</b> |                     |                     |                     |                     |                     |
| Sumažėjęs balas (pagerėjimas)                  | 39,4 % (84 iš 213)  | 16,4 % (35 iš 213)  | 2,3 % (5 iš 213)    | 15,0 % (32 iš 213)  | 9,4 % (20 iš 213)   |
| Nepakito                                       | 54,0 % (115 iš 213) | 80,8 % (172 iš 213) | 94,8 % (202 iš 213) | 81,2 % (173 iš 213) | 88,3 % (188 iš 213) |
| Padidėjęs balas (pablogėjimas)                 | 6,6 % (14 iš 213)   | 2,8 % (6 iš 213)    | 2,8 % (6 iš 213)    | 3,8 % (8 iš 213)    | 2,3 % (5 iš 213)    |
| Nevertinta                                     | 23                  | 23                  | 23                  | 23                  | 23                  |

Pastaba: Pradinis ascito dažnis buvo: 20 % nebuvo, 77 % lengvas/vidutinio sunkumo, 3 % sunkus  
Pradinis encefalopatijos dažnis buvo: 38 % nebuvo, 62 % 1-2 laipsnio.

*Pacientų, koinfekuočių HCV/ŽIV 1, klinikiniai tyrimai – ASTRAL-5 (tyrimas 1202)*

ASTRAL-5 metu vertintas 12 savaičių trukmės gydymas Epclusa, taikomas pacientams, sergantiems 1, 2, 3 arba 4 genotipo HCV infekcija, koinfekuotiems ŽIV 1 (5 ir 6 genotipų HCV buvo įtraukiami, tačiau tokių pacientų įtraukta nebuvo). Pacientams buvo taikomas stabilus ŽIV 1 gydymas antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais, įskaitant emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą arba abakavirą/lamivudiną, skiriant kartu su ritonaviru sustiprintu proteazės inhibitoriumi (atazanaviru, darunaviru arba lopinaviru), rilpiviriną, raltegravirą arba emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą/elvitegravirą/kobicistatą.

106 gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai (ribos: 25–72); 86 % pacientų buvo vyrai; 51 % buvo baltaodžiai, 45 % buvo juodaodžiai; 22 % pradinis kūno masės indeksas buvo  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 19 pacientų (18 %) sirgo kompensuota kepenų ciroze ir 29 % anksčiau buvo gydyti. Bendrasis vidutinis CD4+ skaičius buvo 598 ląstelės/ $\mu$ l (ribos: 183–1 513 ląstelių/ $\mu$ l).

17 lentelėje pateiktas SVA12 ASTRAL-5 tyrimo metu pagal HCV genotipą.

**17 lentelė. SVA12 ASTRAL-5 tyrimo metu pagal HCV genotipą**

|  | Epclusa 12 savaičių<br>(n = 106)  |                    |                    |                     |                     |                    |                   |
|--|-----------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
|  | Iš viso<br>(visi GT)<br>(n = 106) | GT1                |                    |                     | GT2<br>(n = 11)     | GT3<br>(n = 12)    | GT4<br>(n = 5)    |
|  |                                   | GT1a<br>(n = 66)   | GT1b<br>(n = 12)   | Iš viso<br>(n = 78) |                     |                    |                   |
| SVA12  | 95 %<br>(101 iš 106)              | 95 %<br>(63 iš 66) | 92 %<br>(11 iš 12) | 95 %<br>(74 iš 78)  | 100 %<br>(11 iš 11) | 92 %<br>(11 iš 12) | 100 %<br>(5 iš 5) |
| Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA, rezultatai |                                   |                    |                    |                     |                     |                    |                   |
| Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu      | 0 iš 106                          | 0 iš 66            | 0 iš 12            | 0 iš 78             | 0 iš 11             | 0 iš 12            | 0 iš 5            |
| Atkrytis <sup>a</sup>                          | 2 %<br>(2 iš 103)                 | 3 %<br>(2 iš 65)   | 0 iš 11            | 3 %<br>(2 iš 76)    | 0 iš 11             | 0 iš 11            | 0 iš 5            |
| Kiti <sup>b</sup>                              | 3 %<br>(3 iš 106)                 | 2 %<br>(1 iš 66)   | 8 %<br>(1 iš 12)   | 3 %<br>(2 iš 78)    | 0 iš 11             | 8 %<br>(1 iš 12)   | 0 iš 5            |

GT = genotipas

a. Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų.

SVA12 pasiekė 19 iš 19 pacientų, sirgusių kepenų ciroze. Tyrimo metu nė vienas iš pacientų ŽIV 1 simptomai neatsinaujino ir CD4+ skaičiai gydymo metu išliko stabilūs.

### *Vaikų populiacija*

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Epclusa tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijų pogrupių duomenis lėtiniam hepatitui C gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### *Pagyvenę žmonės*

Į Epclusa klinikinius tyrimus buvo įtraukti 156 pacientai (12 % bendro 3 fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų skaičiaus), kurie buvo 65 metų amžiaus ir vyresni. Visose gydymo grupėse  $\geq 65$  metų pacientų atsako dažnis buvo panašus, kaip  $< 65$  metų pacientų.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Sofosbuviro, GS-331007 ir velpatasviro farmakokinetinės savybės buvo vertinamos sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems lėtinio hepatitu C. Išgėrus Epclusa, sofosbuviras buvo greitai absorbuojamas ir jo didžiausios koncentracijos plazmoje mediana buvo stebima praėjus 1 valandai po vartojimo. Didžiausios GS-331007 koncentracijos plazmoje mediana buvo pastebėta praėjus 3 valandoms po dozės vartojimo. Didžiausios velpatasviro koncentracijos plazmoje mediana buvo pastebėta praėjus 3 valandoms po dozės vartojimo.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, HCV infekuotiems pacientams sofosbuviro ( $n = 982$ ), GS-331007 ( $n = 1\,428$ ) ir velpatasviro ( $n = 1\,425$ )  $AUC_{0-24}$  esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 1 260, 13 970 ir 2 970 ng•h/ml. Sofosbuviro, GS-331007 ir velpatasviro  $C_{max}$  esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 566, 868 ir 259 ng/ml. Sveikų suaugusių tiriamųjų ir pacientams, infekuotų HCV infekcija, sofosbuviro ir GS-331007  $AUC_{0-24}$  bei  $C_{max}$  buvo panašios. Velpatasviro  $AUC_{0-24}$  ir  $C_{max}$  buvo atitinkamai 37 % mažesnė ir 41 % mažesnė HCV infekuotiems pacientams, palyginti su sveikais tiriamaisiais ( $n = 331$ ).

### *Maisto poveikis*

Palyginti su vartojimu nevalgius, vienkartinės Epclusa dozės vartojimas su vidutiniškai riebiu (~600 kcal, 30 % riebalų) arba labai riebiu (~800 kcal, 50 % riebalų) maistu atitinkamai 34 % ir 21 % padidino velpatasviro  $AUC_{0-inf}$ , taip pat atitinkamai 31 % ir 5 % padidino velpatasviro  $C_{max}$ . Vidutiniškai arba labai riebus maistas padidino sofosbuviro  $AUC_{0-inf}$  atitinkamai 60 % ir 78 %, tačiau reikšmingai nepaveikė sofosbuviro  $C_{max}$ . Vidutiniškai arba labai riebus maistas nepakeitė GS-331007  $AUC_{0-inf}$ , tačiau atitinkamai 25 % ir 37 % sumažino jo  $C_{max}$ . 3 fazės tyrimų metu atsako dažnis pacientams, infekuotiems HCV, vartojusiems Epclusa su maistu arba be jo, buvo panašus. Epclusa galima vartoti su maistu arba be jo.

### Pasiskirstymas

Maždaug 61-65 % sofosbuviro jungiasi su žmogaus kraujo plazmos baltymais, šis jungimasis nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos, vartojant nuo 1  $\mu\text{g/ml}$  iki 20  $\mu\text{g/ml}$  dozės. GS-331007 prisijungimas prie žmogaus plazmos baltymų buvo labai nedidelis. Sveikiems žmonėms pavartojus vienkartinę 400 mg sofosbuviro [ $^{14}\text{C}$ ] dozę,  $^{14}\text{C}$  radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo maždaug 0,7.

$> 99,5$  % velpatasviro jungiasi su žmogaus kraujo plazmos baltymais, šis jungimasis nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos, vartojant nuo 0,09  $\mu\text{g/ml}$  iki 1,8  $\mu\text{g/ml}$  dozės. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 100 mg velpatasviro [ $^{14}\text{C}$ ] dozę, [ $^{14}\text{C}$ ] radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo nuo 0,52 iki 0,67.

### Biotransformacija

Sofosbuviras intensyviai metabolizuojamas kepenyse į farmakologiškai aktyvų nukleozidų analogą trifosfatą GS-461203. Metabolinės aktyvacijos kelias apima pačiam vykstančią karboksilo esterio



hidrolizę, dalinai veikiant žmogaus katepsinui A (CatA) arba karboksilesterazei 1 (CES1), ir fosforamidato skilimą, dalyvaujant histidino triados nukleotidus jungiančiam baltymui 1 (HINT1), po kurio vyksta fosforilnimas pirimidino nukleotidų biosintezės grandinėje. Defosforilnimo metu susidaro nukleozidų metabolitas GS-331007, kuris negali būti vėl efektyviai fosforilnimas ir nepasižymi aktyvumu prieš HCV *in vitro*. Sofosbuviras ir GS-331007 nėra fermentų UGT1A1 ar CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 substratai arba inhibitoriai. Išgėrus vienkartinę 400 mg [<sup>14</sup>C] sofosbuviro dozę, GS-331007 sudarė maždaug > 90 % visos sisteminės ekspozicijos.

Velpatasviras yra CYP2B6, CYP2C8 ir CYP3A4 substratas, kuriam būdinga lėta apykaita. Išgėrus vienkartinę 100 mg [<sup>14</sup>C] velpatasviro dozę, didžioji dalis (> 98 %) radioaktyvumo plazmoje sudarė pirminis vaistinis preparatas. Žmogaus plazmoje aptikti metabolitai monohidroksilintas ir desmetilintas velpatasviras. Išmatose daugiausiai aptinkamas nepakitęs velpatasviras.

#### Eliminacija

Išgėrus vienkartinę 400 mg [<sup>14</sup>C] sofosbuviro dozę, iš viso buvo pašalinta vidutiniškai daugiau nei 92 % [<sup>14</sup>C] radioaktyvumo, iš šio kiekio maždaug 80 %, 14 % ir 2,5 % pašalinoma atitinkamai su šlapimu, išmatomis ir iškvėpiamu oru. Sofosbuviro dozės didžiąją dalį, kuri pašalinoma su šlapimu, sudarė GS-331007 (78 %), tuo tarpu 3,5 % dozės pašalinoma sofosbuviro pavidalu. Šie duomenys rodo, kad GS-331007 šalinimas per inkstus yra pagrindinis jo eliminacijos būdas. Pavartojus Eplusa, sofosbuviro ir GS-331007 vidutinis pusinės eliminacijos laikas atitinkamai buvo 0,5 ir 25 valandos.

Išgėrus vienkartinę 100 mg [<sup>14</sup>C] velpatasviro dozę, iš viso buvo pašalinta vidutiniškai 95 % [<sup>14</sup>C] radioaktyvumo, iš šio kiekio maždaug 94 % ir 0,4 % pašalinoma atitinkamai su išmatomis ir šlapimu. Išmatose daugiausiai aptinkamas nepakitęs velpatasviras, jis sudarė vidutiniškai 77 % vartotos dozės, taip pat daug aptinkama monohidroksilinto velpatasviro (5,9 %) ir desmetilinto velpatasviro (3,0 %). Šie duomenys rodo, kad pagrindinis velpatasviro eliminacijos kelias buvo pirminio vaistinio preparato išsiskyrimas su tulžimi. Išgėrus Eplusa, velpatasviro vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 15 valandų.

#### Tiesinis/netiesinis pobūdis

Velpatasviro AUC yra beveik proporcinga dozei, vartojant nuo 25 mg iki 150 mg dozes. Sofosbuviro ir GS-331007 AUC yra beveik proporcingi dozei, vartojant nuo 200 mg iki 1 200 mg dozes.

#### In vitro galima sofosbuviro/velpatasviro tarpusavio sąveika

Sofosbuviras ir velpatasviras yra vaistinių preparatų transporterių P-gp ir BCRP substratai, o GS-331007 – nėra. Velpatasviras taip pat yra OATP1B substratas. *In vitro* nustatyta lėtas velpatasviro metabolizmas, dalyvaujant CYP2B6, CYP2C8 ir CYP3A4.

Velpatasviras yra vaistinių preparatų transporterių P-gp, BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3 inhibitorius, jo dalyvavimą vaistinių preparatų sąveikoje su šiais transporteriais daugiausiai riboja absorbcijos procesas. Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje, velpatasviras nėra kepenų transporterių tulžies rūgščių pernašos siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP), natrio taurocholato kotransporterių baltymo (angl. *sodium taurocholate cotransporter protein*, NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ar organinių katijonų transporterių (OCT) 1, inkstų transporterių OCT2, OAT1, OAT3, su dauginiu atsparumu vaistiniams preparatams susijusio baltymo 2 (angl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) arba dauginio vaistinių ir toksiškų medžiagų išnešimo baltymo (angl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) 1 arba CYP ar uridino difosfato gliukuronosiltransferazės (UGT) 1A1 fermentų inhibitorius.

Sofosbuviras ir GS-331007 nėra vaistinių preparatų transporterių P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1 inhibitoriai. GS-331007 nėra OAT1, OCT2 ir MATE1 inhibitorius.

#### Farmakokinetika tam tikrose populiacijos grupėse

##### Rasė ir lytis

Kliniškai reikšmingų sofosbuviro, GS-331007 ar velpatasviro farmakokinetikos skirtumų dėl rasės ar lyties nenustatyta.

### *Pagyvenę žmonės*

Populiacijos farmakokinetikos HCV infekuotiems pacientams analizė parodė, kad tirtame amžiaus intervale (nuo 18 iki 82 metų) amžius kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro, GS-331007 ar velpatasviro ekspozicijai neturi.

### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Išgėrus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems pacientams, kuriems nustatytas lengvas ( $aGFG \geq 50$  ir  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vidutinio sunkumo ( $aGFG \geq 30$  ir  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ar sunkus ( $aGFG < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) inkstų veiklos sutrikimas, ir pacientams, sergantiems PSIL, kuriems reikalinga hemodializė. Sofosbuviro AUC<sub>0-inf</sub> buvo 61 %, 107 % ir 171 % didesnės sergantiesiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų veiklos sutrikimu, o GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> atitinkamai buvo 55 %, 88 % ir 451 % didesnės, palyginti su pacientais, kurių inkstų veikla yra normali ( $aGFG > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). PSIL sergantiems pacientams sofosbuviro AUC<sub>0-inf</sub> buvo atitinkamai 28 % didesnės, kai sofosbuviras buvo vartojamas likus 1 valandai iki hemodializės, palyginti su 60 % didesnėmis AUC<sub>0-inf</sub>, kai sofosbuviras buvo vartojamas praėjus 1 valandai po hemodializės. Pacientų, sergančių PSIL, kuriems sofosbuviras buvo skiriamas atitinkamai likus 1 valandai iki hemodializės arba po jos praėjus 1 valandai, GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> buvo atitinkamai mažiausiai 10 kartų ir 20 kartų didesnė. Hemodializės būdu veiksmingai pašalinamas GS-331007, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 53 %. Išgėrus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, 4 valandų hemodializės seanso metu buvo pašalinta 18 % pavartotos sofosbuviro dozės (žr. 4.2 skyrių).

Išgėrus vienkartinę 100 mg velpatasviro dozę, velpatasviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems tiriamiesiems, kuriems nustatytas sunkus ( $aGFG < 30$  ml/min. pagal *Cockcroft-Gault*) inkstų veiklos sutrikimas. Tiriamiesiems, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, velpatasviro AUC<sub>inf</sub> buvo 50 % didesnė, palyginti su pacientais, kurių inkstų veikla yra normali (žr. 4.2 skyrių).

### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama 7 dienas vartojus 400 mg sofosbuviro HCV infekuotiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkus (B ir C klasė pagal CPT skalę). Sofosbuviro AUC<sub>0-24</sub> buvo 126 % ir 143 % didesnės sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų veiklos sutrikimu, o GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> atitinkamai buvo 18 % ir 9 % didesnės, palyginti su pacientais, kurių kepenų veikla yra normali. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė (įskaitant dekompensuotą kepenų cirozė) kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijai neturi.

Velpatasviro farmakokinetika buvo tiriama vartojus vienkartinę 100 mg velpatasviro dozę HCV neinfekuotiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkus (B ir C klasė pagal CPT skalę). Velpatasviro bendroji ekspozicija plazmoje (AUC<sub>inf</sub>) pacientams, kurių kepenų veikla yra normali, ir pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, buvo panaši. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė (įskaitant dekompensuotą kepenų cirozė) kliniškai svarbaus poveikio velpatasviro ekspozicijai neturi (žr. 4.2 skyrių).

### *Kūno svoris*

Kūno svoris kliniškai reikšmingo poveikio sofosbuviro ar velpatasviro ekspozicijai pagal populiacijos farmakokinetikos analizę neturėjo.

### *Vaikų populiacija*

Sofosbuviro, GS-331007 ir velpatasviro farmakokinetika pacientams vaikams neištirta (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### Sofosbuviras

Grauzikų tyrimų metu sofosbuviro ekspozicijos nenustatyta, tikriausiai dėl didelio esterazės aktyvumo; vietoj jos ekspozicijos riboms įvertinti buvo naudojama pagrindinio metabolito GS-331007 ekspozicija.

Sofosbuviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ar *in vivo* atliktų tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolio tyrimus su pelėmis. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių vystymuisi tyrimai sofosbuviro teratogeninio poveikio neparodė. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu sofosbuviro nepageidaujamo poveikio žiurkių elgsenai, reprodukcijai ar palikuonių vystymuisi nenustatyta.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su pelėmis ir žiurkėmis metu, GS-331007 ekspozicijai atitinkamai iki 15 ir 9 kartų viršijant ekspoziciją žmogui, sofosbuviras nebuvo kancerogenas.

#### Velpatasviras

Velpatasviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ar *in vivo* atliktų tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolio tyrimus su žiurkėmis.

Velpatasviras nebuvo kancerogeniškas 6 mėnesių trukmės tyrimo su transgeninėmis rasH2 pelėmis ir 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu, ekspozicijai atitinkamai ne mažiau kaip 50 kartų ir 5 kartus viršijant ekspoziciją žmogui.

Velpatasviras nepageidaujamo poveikio poravimuisi ir vaisingumui neturėjo. Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų toksinio poveikio vystymuisi tyrimų metu, velpatasviro AUC ekspozicijai atitinkamai maždaug 31 ir 6 kartus viršijant ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę, teratogeninio poveikio nenustatyta. Tačiau nurodytas galimas teratogeninis poveikis triušiams, kuriems duodant šio vaistinio preparato padidėjo bendrų visceralinių išsigimimų skaičius, AUC ekspozicijai iki 0,7 karto viršijant ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu velpatasviras neturėjo nepageidaujamo poveikio žiurkių jauniklių elgsenai, reprodukcijai ar vystymuisi, kai ekspozicija maždaug 5 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Tabletės šerdis

Kopovidonas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas  
Polietilenglikolis  
Talkas  
Raudonasis geležies oksidas

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Epclusa tabletės tiekiamos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu iš polipropileno, kuriame yra 28 plėvele dengtos tabletės su susukto poliesterio pluoštu.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1116/001

## **9. REGISTRAVIMO/PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. liepos 06 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

### • Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

### • Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

| Aprašymas  | Terminas                       |
|--|--------------------------------|
| Siekiant įvertinti su Eplusa susijusios hepatoceliulinės karcinomos pasikartojimą, registruotojas turi atlikti prospektyvinį saugumo tyrimą panaudodamas duomenis iš gerai apibrėžtos grupės pacientų kohortos ir remdamasis suderintu protokolu. Galutinę tyrimo ataskaitą turi pateikti: | 2021 m.<br>2-asis<br>ketvirtis |

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Epclusa 400 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės  
sofosbuviras/velpatasviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro ir 100 mg velpatasviro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1116/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Epclusa [tik išorinės pakuotės]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Epclusa 400 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės Sofosbuviras/Velpatasviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Epclusa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Epclusa
3. Kaip vartoti Epclusa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Epclusa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Epclusa ir kam jis vartojamas

Epclusa yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliųjų medžiagų sofosbuviro ir velpatasviro vienoje tabletėje. Jis skiriamas lėtinei (ilgalaikei) virusinei kepenų infekcijai, vadinamai hepatitu C, 18 metų ir vyresnio amžiaus suaugusiesiems gydyti.

Šio vaisto sudėtyje esančios veikliosios medžiagos veidamos kartu blokuoja du skirtingus baltymus, kurie reikalingi, kad virusas augtų ir atsikurtų, tai leidžia visam laikui pašalinti infekciją iš organizmo.

Epclusa kartais vartojamas kartu su kitu vaistu – ribavirinu.

Labai svarbu, kad Jūs taip pat perskaitytumėte kitų vaistų, kuriuos vartosite kartu su Epclusa, pakuotės lapelius. Jeigu kiltų klausimų apie Jūsų vaistus, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Epclusa

##### Epclusa vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** sofosbuvirui, velpatasvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **Epclusa nevirtokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

- **Jeigu šiuo metu vartojate bent vieną iš šių vaistų:**
  - **rifampiciną** ir **rifabutiną** (antibiotikus, vartojamus infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
  - **jonažolę** (*Hypericum perforatum* – augalinį vaistą, vartojamą depresijai gydyti);
  - **karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną** (vaistus, vartojamus epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti).

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- sergate kitomis **kepenų ligomis** nei hepatitas C, pvz.:
  - **jeigu esate** ar buvote užsikrėtęs **hepatito B** virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
  - **jeigu Jums atlikta kepenų transplantacija;**
- sergate **inkstų ligomis**, nes Epclusa poveikis pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis, nėra visiškai ištirtas;
- Jums **taikomas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos gydymas**, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Epclusa, jeigu:

- šiuo metu vartojate arba pastaruosius kelis mėnesius vartojote vaisto amjodarono nuo širdies ritmo sutrikimo (jeigu vartojate (vartojote) šio vaisto, gydytojas gali apsvarstyti galimybę skirti kitų vaistų);
- sergate diabetu. Gali būti, kad pradėjus vartoti Epclusa, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir (arba) pakoreguoti Jums taikomą gydymą vaistais nuo diabeto. Pradėjus gydymą tokiais vaistais, kaip Epclusa, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija).

**Nedelsdami pasakykite savo gydytojui**, jeigu vartojate vaistų nuo širdies sutrikimų ir gydymo laikotarpiu Jums pasireikštų:

- dusulys;
- galvos sukimasis;
- stiprus, juntamas širdies plakimas;
- apalpinimas.

## **Kraujo tyrimai**

Gydytojas ištirs Jūsų kraują prieš gydymą Epclusa, gydymo metu ir po gydymo. Tai daroma, kad:

- gydytojas galėtų nuspręsti, ar Jums reikia vartoti Epclusa ir kiek laiko;
- gydytojas galėtų patvirtinti, kad Jūsų gydymas buvo veiksmingas ir nebesate užsikrėtęs hepatito C virusu.

## **Vaikams ir paaugliams**

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų. Epclusa vartojimas vaikams ir paaugliams dar neištirti.

## **Kiti vaistai ir Epclusa**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, **apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Varfarinas ir kiti panašūs vaistai, vadinami vitamino K antagonistais, vartojami kraujui skystinti. Jūsų gydytojui gali reikėti padažninti Jūsų kraujo tyrimus, kad patikrinti, kaip gerai gali krešėti Jūsų kraujas.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Kai kurių vaistų negalima vartoti kartu su Epclusa.**

- **Negalima vartoti kitų vaistų, kurių sudėtyje yra sofosbuviro, vienos iš Epclusa veikliųjų medžiagų.**

**Pasakykite gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- **amjodaroną** – nuo širdies ritmo sutrikimo;

- **rifapentiną** (antibiotiką, vartojamą infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
- **okskarbazepiną** (vaistą, vartojamą epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
- **tenofoviro dizoproksilio fumaratą** ar bet kurią kitą vaistą, kurio sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, vartojamą ŽIV infekcijai gydyti;
- **efavirenzą**, vartojamą ŽIV infekcijai gydyti;
- **digoksiną**, vartojamą širdies ligoms gydyti;
- **dabigatraną**, vartojamą kraujui skystinti;
- **modafinilį**, vartojamą miego sutrikimams gydyti;
- **rozuvastatiną** ar **kitus statinus**, vartojamus dideliu cholesterolio kiekiui gydyti.

Vartojant Epclusa kartu su bet kuriuo iš šių vaistų, Jūsų vartojami vaistai gali nebeveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Gydytojui gali reikėti Jums skirti kitą vaistą arba pakoreguoti Jūsų vartojamų vaistų dozę. Gali būti pakeičiamas Epclusa arba kitas Jūsų vartojamas vaistas.

- **Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku**, jeigu vartojate vaistus, **vartojamus skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refliuksui** gydyti, nes jie gali mažinti velpatasviro koncentraciją Jūsų kraujyje. Tarp šių vaistų yra:
  - antacidiniai vaistai (pvz., aliuminio/magnio hidroksidas arba kalcio karbonatas). Juos reikia vartoti likus mažiausiai 4 valandoms iki Epclusa vartojimo arba praėjus 4 valandoms po Epclusa vartojimo;
  - protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas, lansoprazolas, rabeprazolas, pantoprazolas ir ezomeprazolas). Epclusa reikia vartoti su maistu likus 4 valandoms iki protonų siurblio inhibitorių vartojimo;
  - H<sub>2</sub> receptorių antagonistai (pvz., famotidinas, cimetidinas, nizatidinas ar ranitidinas). Jeigu Jums reikia vartoti dideles šių vaistų dozes, vietoj jų gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę.

Šie vaistai gali mažinti velpatasviro kiekį kraujyje. Jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų, gydytojas Jums skirs kitą vaistą skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refliuksui gydyti arba rekomenduos, kaip ir kada vartoti tą vaistą.

### **Nėštumas ir kontracepcija**

Epclusa poveikis nėštumo metu nežinomas. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Epclusa kartais vartojamas kartu su ribavirinu. Ribavirinas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Todėl labai svarbu, kad Jūs (arba Jūsų partnerė) nepastotų šio gydymo metu arba tam tikrą laiką pasibaigus gydymui. Turite labai atidžiai perskaityti skyrelį „Nėštumas“ ribavirino pakuotės lapelyje. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums ir Jūsų partnerei tinkamo veiksmingo kontracepcijos metodo.

### **Žindymas**

**Negalima žindyti gydymo Epclusa metu.** Nežinoma, ar sofosbuviras arba velpatasviras, dvi Epclusa veikliosios medžiagos, išsiskiria į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Epclusa gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus veikti neturėtų.

## **3. Kaip vartoti Epclusa**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Rekomenduojama dozė**

Rekomenduojama dozė yra **viena tabletė kartą per parą 12 savaičių.**

Nurykite visą tabletę kartu su maistu arba be jo. Nekramtykite, netrinkite ir nedalinkite tabletės, nes ji yra labai karti.

**Jeigu vartojate antacidinį vaistą**, vartokite jį likus mažiausiai 4 valandoms iki Epclusa vartojimo arba praėjus mažiausiai 4 valandoms po Epclusa vartojimo.

**Jeigu vartojate protonų siurblio inhibitorių**, vartokite Epclusa su maistu likus 4 valandoms iki protonų siurblio inhibitorių vartojimo.

**Jeigu vemiame po Epclusa vartojimo**, tai gali turėti įtakos Epclusa kiekiui Jūsų kraujyje. Dėl to gali sumažėti Epclusa veiksmingumas.

- Jeigu vemiame **nepaėjus 3 valandoms po** Epclusa vartojimo, išgerkite dar vieną tabletę.
- Jeigu vemiame **praėjus daugiau kaip 3 valandoms po** Epclusa vartojimo, Jums nereikia gerti dar vienos tabletės, kol neateis įprastas laikas ją gerti.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Epclusa dozę?**

Jei netyčia išgėrėte didesnę už rekomenduojamą dozę, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba artimiausią skubios pagalbos skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad būtų lengviau paaiškinti, ką vartojote.

### **Pamiršus pavartoti Epclusa**

Svarbu nepraleisti šio vaisto dozės.

Jeigu praleidote dozę, sužinokite, kiek laiko praėjo po paskutinio Epclusa vartojimo:

- **jeigu tai pastebėjote nepaėjus 18 valandų** nuo įprasto Epclusa vartojimo laiko, turite kuo greičiau išgerti tabletę. Tada vartokite kitą dozę įprastu metu;
- **jeigu praėjo 18 ar daugiau valandų** nuo įprasto Epclusa vartojimo laiko, palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių per trumpą laiko tarpą).

### **Negalima nustoti vartoti Epclusa**

Negalima nustoti vartoti šio vaisto, kol nenurodys gydytojas. Labai svarbu, kad baigtumėte visą gydymo kursą, kad vaistai galėtų geriausiai gydyti Jus nuo hepatito C viruso infekcijos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**→Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją.**

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis**, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Epclusa**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Epclusa sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** sofosbuviras ir velpatasviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro ir 100 mg velpatasviro.

- **Pagalbinės medžiagos**

*Tabletės šerdis:*

kopovidonas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas.

*Plėvelė:*

polivinilo alkoholis, titano dioksidas, polietilenglikolis, talkas, raudonasis geležies oksidas.

### Epclusa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra rausvos, deimanto formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „7916“. Tabletė yra 20 mm ilgio ir 10 mm pločio.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės:

- išorinės kartono dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis.

### Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Airija

### Gamintojas

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 262 8702

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888



**Deutschland**

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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.