

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Epclusa 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Epclusa 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sofosbuviiria ja 50 mg velpatasviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Epclusa 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 14 mm x 7 mm, toisella puolella merkintä "GSP" ja toisella puolella "S/V".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epclusa on tarkoitettu vähintään 3-vuotiaille potilaille kroonisen hepatiitti C -viruksen (HCV) aiheuttaman infektion hoitoon (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suositeltu Epclusa-annos aikuisille on yksi 400 mg/100 mg tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa ruuan kera tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Suositeltu Epclusa-annos vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille määräytyy painon perusteella taulukon 3 mukaisesti.

Epclusa-valmistetta on saatavilla rakeina kroonisen HCV-infektion hoitoon vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille, joille kalvopäällysteisten tablettien nieleminen on vaikeaa. Jos potilas painaa alle 17 kg, katso tietoja Epclusa 200 mg/50 mg tai 150 mg/37,5 mg rakeiden valmisteyhteenvedosta.

Taulukko 1: Suositeltu hoito ja hoidon kesto aikuisille HCV-genotyypistä riippumatta

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

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

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

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

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

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

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

Katso ribaviriinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta lisätietoja ribaviriinin annosmuutoksista.

Taulukko 3: Suositeltu hoito ja hoidon kesto 3 – < 18-vuotiaille pediatrialle potilaille HCV-genotyypistä riippumatta käytettäessä Epclusa-tabletteja*

Paino (kg)	Epclusa-tablettien annostus	Sofosbuviriin/velpatasviriin päivittäinen annos	Suosittelun hoito-ohjelma
≥ 30	yksi 400 mg/100 mg tabletti kerran vuorokaudessa tai kaksi 200 mg/50 mg tabletti kerran vuorokaudessa	400 mg/100 mg vuorokaudessa	Epclusa 12 viikon ajan
17 – < 30	yksi 200 mg/50 mg tabletti kerran vuorokaudessa	200 mg/50 mg vuorokaudessa	

* Epclusa-valmistetta on saatavilla myös rakeina vähintään 3-vuotiaille pediatrialle potilaille, joilla on krooninen HCV-infektio. Jos potilas painaa alle 17 kg, katso tietoja Epclusa 200 mg/50 mg tai 150 mg/37,5 mg rakeiden valmisteyhteenvedosta.

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

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

Aikuispotilaat, joilla NS5A:n estäjää sisältävä hoito-ohjelma on aiemmin epäonnistunut
24 viikon pituista hoito-ohjelmaa (Epclusa-valmiste + ribaviiriini) voidaan harkita (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Epclusa-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta.

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Epclusa-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Epclusa-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child-Pugh-Turcotte (CPT) -luokka A, B tai C) (ks. kohta 5.2).

Epclusa-valmisteen turvallisuus ja teho on arvioitu potilailla, joilla on CPT-luokan B kirroosi, mutta ei potilailla, joilla CPT-luokan C kirroosi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat

Epclusa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusoijia ja/tai voimakkaita sytokromi P₄₅₀:n (CYP) indusoijia (karbamatsapiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja mäkikuisma) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epclusa-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden sofosbuviriin sisälvien lääkevalmisteiden kanssa.

Vaikea bradykardia ja sydämen johtumishäiriö

Vaikeita, hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa. Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa HCV-hoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää Epclusa-hoitoa saaville potilaille vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisaajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana ja joille on tarkoitus aloittaa Epclusa-hoito.

Kaikkia potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti tai ovat äskettäin käyttäneet amiodaronia, on varoitettava bradykardian ja sydämen johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

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

Tapauksia HBV-infektion uudelleenaktivoitumisesta, osa niistä kuolemaan johtaneita, on raportoitu virukseen vaikuttavan lääkehoidon aikana tai sen jälkeen. HBV-seulonta on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Potilailla, joilla on samanaikainen HBV- ja HCV- infektio, on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja sen vuoksi heitä on tarkkailtava ja hoidettava tämänhetkisten hoitosuosittelujen mukaisesti.

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

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) tai hemodialyysiä vaativa ESRD. Epclusa-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Kun Epclusa-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedosta niitä potilaita koskevat tiedot, joilla kreatiiniinipuhdistuma on < 50 ml/min (ks. kohta 5.2).

Käyttö kohtalaisten P-gp:n indusoiden ja/tai kohtalaisten CYP:n indusoiden kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia P-gp:n ja/tai kohtalaisia CYP:n indusioita (esim. efavirentsi, modafiniili, okskarbatsepiini tai rifapentiini), saattavat pienentää sofosbuviriin tai velpatasviriin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa Epclusa-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä Epclusa-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Käyttö tiettyjen antiretroviraalisten HIV-hoito-ohjelmien kanssa

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

Käyttö diabetespotilailla

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

CPT-luokan C kirroosi

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

Maksansiirtopotilaat

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Epclusa-hoidon mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Velpatasviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n, rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidin (OATP) 1B1 ja OATP1B3:n estäjä. Epclusa-valmisteen antaminen samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajien substraatteja, saattaa lisätä altistusta näille lääkevalmisteille. Katso taulukosta 4 esimerkkejä yhteisvaikutuksista herkkien P-gp:n (digoksiini), BCRP:n (rosuvastatiini) ja OATP:n (pravastatiini) substraattien kanssa.

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset Epclusa-hoitoon

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

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

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

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus maksassa metaboloituvien lääkkeisiin

Hepatiitti C -viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset virukseen vaikuttavan hoidon aikana saattavat vaikuttaa maksassa metaboloituvien lääkkeiden (esimerkiksi immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden, kuten kalsineuriinin estäjien) farmakokinetiikkaan.

Epclusa-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Taulukossa 4 luetellaan vahvistetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (jossa 90 %:n luottamusväli [CI] geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon [geometric least-squares mean, GLSM] suhteelle oli ennalta yhteisvaikutuksille määriteltujen vastaavuusrajojen sisällä: “↔”, yläpuolella “↑”, tai alapuolella “↓”). Kuvatut lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, joissa on arvioitu joko sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää tai velpatasviiriä ja sofosbuviiriä yksittäisinä vaikuttavina aineina, tai ne ovat ennustettuja lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa ilmetä sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän käytön yhteydessä. Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 4: Epclusa-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Lääkevalmiste terapia- alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKOAGULANTIT					
Dabigatraanieteksilaatti (P-gp:n esto)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Dabigatraani ↔ Sofosbuviiiri ↔ Velpatasviiri				Kliininen seuranta verenvuodon ja anemian merkkien varalta on suositeltavaa, kun dabigatraanieteksilaattia annetaan yhdessä Epclusa- valmisteen kanssa. Hyytymistestillä voidaan tunnistaa potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski suurentuneen dabigatraanialtistuksen vuoksi.
K-vitamiinin antagonistit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.				INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinien antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta muuttuu Epclusa-hoidon aikana.
KOURISTUSLÄÄKKEET					
Fenytoiini Fenobarbitaali (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviiiri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	<i>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa:</i> ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista karbamatsepiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviiiri	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Okskarbatsepiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviiiri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen samanaikaisen annon okskarbatsepiinin kanssa odotetaan pienentävän sofosbuviiirin ja velpatasviirin pitoisuutta, mikä johtaa Epclusa-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaista samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia- alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
SIENILÄÄKKEET					
Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia tutkittu vain velpatasviirin kanssa <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviri				Epclusa- tai ketokonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)/ velpatasviiri (100 mg:n kerta- annos) ^d (P-gp:n ja CYP-entsyymien esto)	Vaikutusta ketokonatsolialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Ketokonatsoli				
	<i>Havaittu:</i> Velpatasviiri	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
Itrakonatsoli ^c Vorikonatsoli ^c Posakonatsoli ^c Isavukonatsoli ^c					
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET					
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^d (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Vaikutusta rifampisiinialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Rifampisiini				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviri	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos) (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Vaikutusta rifampisiinialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Rifampisiini				
	<i>Havaittu:</i> Velpatasviiri	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifabutiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviri	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen samanaikaisen annon rifapentiinin kanssa odotetaan pienentävän sofosbuviriin ja velpatasviirin pitoisuutta, mikä johtaa Epclusa- valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaista samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYIMIN ESTÄJÄT					
Tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti	Epclusa-valmisteen on osoitettu suurentavan tenofoviirialtistusta (P-gp:n esto). Tenofoviirialtistus (AUC ja C _{max}) suureni noin 40–80 %, kun potilaita hoidettiin samanaikaisesti Epclusa-valmisteella ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja emtrisitabiinin yhdistelmällä osana erilaisia HIV-hoito-ohjelmia. Potilaita, jotka saavat Epclusa-valmistetta samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa, on seurattava tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Katso munuaisten toiminnan seurantaan liittyvät suositukset tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävän valmisteen valmisteyhteenvedosta (ks. kohta 4.4).				
Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (600/200/300 mg, kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Efavirentsi	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen samanaikaisen annon efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiili-fumaraatin yhdistelmän kanssa odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta. Epclusa-valmisteen samanaikaista käyttöä efavirentsiä sisältävien hoito-ohjelmien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
	Sofosbuviri	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasviiri	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtrisitabiini/ rilpiviriini /tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/25/300 mg, kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Rilpiviriini	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviiridisoproksiili-fumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Sofosbuviri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: HIV-PROTEAASIN ESTÄJÄT					
Atatsanaviiri , jota on tehostettu ritonaviirilla (300/100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Atatsanaviiri	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Epclusa-valmisteen tai atatsanaviirin (ritonaviirilla tehostetun) tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiili-fumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Ritonaviiri	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuviri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunaviiri , jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Darunaviiri	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai darunaviirin (ritonaviirilla tehostetun) tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiili-fumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Ritonaviiri	↔	↔	↔	
	Sofosbuviri	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasviiri	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	

Lääkevalmiste terapia- alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
Lopinaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (4 x 200 mg/50 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa)/ sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Lopinaviiri	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai lopinaviirin (ritonaviirilla tehostetun) tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiili- fumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Ritonaviiri	↔	↔	↔	
	Sofosbuviiri	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasviiri	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: INTEGRAASIN ESTÄJÄT					
Raltegraviiri (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ^g + emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri/ velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Raltegraviiri	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Epclusa-valmisteen tai raltegraviirin tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiili- fumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	
Elvitegraviiri/kobisistaatti/ emtrisitabiini/ tenofoviirialafenamidi-fumaraatti (150/150/200/10 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri/ velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Elvitegraviiri	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidi- fumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Kobisistaatti	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofoviiri- alafenamidi	↔	↔		
	Sofosbuviiri	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasviiri	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegraviiri/kobisistaatti/ emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (150/150/200/300 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri/ velpatasviiri (400 mg/10 mg kerran vuorokaudessa) ^{c, d}	Elvitegraviiri	↔	↔	↔	Epclusa-valmisteen tai elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiili- fumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Kobisistaatti	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegraviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri/ velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa)	Dolutegraviiri	↔	↔	↔	Epclusa- tai dolutegraviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	
KASVIROHDOSVALMISTEET					
Mäkikuisma (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odottavissa: ↓ Sofosbuviiri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.3).

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

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

- Tutkimuslääkeaineiden (yksinään tai yhdistelmänä) kanssa annettujen lääkkeiden farmakokineettisten parametrien keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli). Ei vaikutusta = 1,00.
- Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.
- Annettiin Epclusa-valmisteena.
- Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 %.
- Nämä lääkevalmisteet kuuluvat ryhmään, jossa samankaltaisia yhteisvaikutuksia voidaan ennustaa.
- Bioekvivalenssi-/vastaavuusraja 80–125 %.
- Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 50–200 %.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Sofosbuviri

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

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

Velpatasviiri

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

Varmuuden vuoksi Epclusa-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

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

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

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

Hedelmällisyys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Epclusa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Epclusa-valmisteen turvallisuusprofiili on määritetty yhdistetyissä vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 HCV-infektio, ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Epclusa-valmisteella ei havaittu haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on havaittu vaikeita bradykardia- ja sydämen johtumishäiriötapauksia, kun sofosbuviriä sisältäviä valmisteita on käytetty yhdessä amiodaronin kanssa, ja HBV:n uudelleenaktivoitumista on todettu virukseen vaikuttavan hoidon jälkeen potilailla, joilla on samanaikaisesti HBV- ja HCV-infektio (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Epclusa-valmisteen haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuihin turvallisuustietoihin. Kaikki haittavaikutukset on esitetty taulukossa 5. Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheydet on

määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 5: Epclusa-valmisteen käytön yhteydessä todetut haittavaikutukset

Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen	oksentelu ^a
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	
Yleinen	ihottuma ^b
Melko harvinainen	angioedeema ^b

a. Haittavaikutus havaittiin 3 – < 6-vuotiailla pediatrisilla potilailla

b. Sofosbuviriin/velpatasviirin sisältävien valmisteiden myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa todettu haittavaikutus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt

Vaikeita bradykardia- ja sydämen johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviriin sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ihosairaudet

Esiintymistiheys tuntematon: Stevens–Johnsonin oireyhtymä

Pediatriset potilaat

Havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä Epclusa-valmistetta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa. Oksentelun havaittiin olevan hyvin yleinen Epclusa-valmisteen haittavaikutus 3 – < 6-vuotiailla pediatrisilla potilailla. Epclusa-valmisteen turvallisuuden arviointi vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa perustuu vaiheen 2 avoimen kliinisen tutkimuksen (tutkimus 1143) tietoihin. Tutkimukseen osallistui 216 potilasta, jotka saivat sofosbuviriin/velpatasviirin 12 viikon ajan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu sofosbuviriinannos oli 1 200 mg:n kerta-annos ja suurin dokumentoitu velpatasviiriannos oli 500 mg:n kerta-annos. Näissä terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia vaikutuksia näillä annostasoilla. Tätä suurempien annosten/altistusten vaikutuksia ei tunneta.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP55

Vaikutusmekanismi

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

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

Antiviraalinen aktiivisuus

Sofosbuviriin ja velpatasviiriin EC₅₀-arvot laboratoriokannoista saatuja, NS5A- ja NS5B-sekvenssejä koodaavia täysimittaisia tai kimeerisiä replikoneja kohtaan on esitetty taulukossa 6. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin EC₅₀-arvot kliinisiä isolaatteja kohtaan on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 6: Sofosbuviriin ja velpatasviiriin aktiivisuus täysimittaisia tai kimeerisiä laboratorioreplikoneja kohtaan

Replikonin genotyyppi	Sofosbuviriin EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasviiriin EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002–0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006–0,009
6c	NA	0,130 ^d

NA = tieto ei saatavilla

- Keskiarvo useista samalla laboratorioreplikonilla tehdyistä kokeista.
- Testaukseen käytettiin genotyypin 2b, 5a tai 6a NS5B-geenejä kantavia stabiileja kimeerisiä 1b-replikoneja.
- Tiedot täysimittaisen NS5A-replikonien tai kimeeristen täysimittaisia NS5A-geenejä kantavien NS5A-replikonien eri kannoista, jotka sisältävät L31- tai M31-polymorfismeja.
- Tiedot kimeerisestä NS5A-replikonista, joka sisältää NS5A-aminohapot 9–184.

Taulukko 7: Sofosbuviriin ja velpatasviiriin aktiivisuus kliinisistä isolaateista saatuja NS5A:n tai NS5B:n sisältäviä transienteja replikoneja kohtaan

Replikonin genotyyppi	Kliinisistä isolaateista saadut NS5B:n sisältävät replikonit		Kliinisistä isolaateista saadut NS5A:n sisältävät replikonit	
	Kliinisten isolaattien määrä	Sofosbuviriin mediaani EC ₅₀ , nM (vaihteluväli)	Kliinisten isolaattien määrä	Velpatasviiriin mediaani EC ₅₀ , nM (vaihteluväli)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)
2a	15	29 (14–81)	8	0,011 (0,006–0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)
6c	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)

NA = tieto ei saatavilla

Ihmisen 40-prosenttisella seerumilla ei ollut vaikutusta sofosbuviriin aktiivisuuteen HCV-virusta vastaan, mutta se vähensi velpatasviiriin aktiivisuutta genotyyppin 1a HCV-replikoneja vastaan 13-kertaisesti.

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

Resistenssi

Soluviljelyssä

HCV-replikoneja, joiden sofosbuviriherkkyys on alentunut, on valikoitunut soluviljelyssä useiden genotyyppien osalta, mukaan lukien 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a. Alentunut herkkyys sofosbuviriin liitettiin primaariseen NS5B-substituutioon S282T kaikissa tutkituissa replikonigenotyypeissa. S282T-substituution kohdennettu mutageneesi genotyyppin 1–6 replikoneissa tuotti 2–18-kertaisesti alentuneen sofosbuviriherkkyden ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia 89–99 prosentilla verrattuna vastaavaan villityyppiin. Biokemiallisissa määrittelyissä sofosbuviriin aktiivisen trifosfaatin (GS-461203) kyky estää rekombinanttia S282T-substituutiota ilmentävää NS5B-polymeraasia genotyypeista 1b, 2a, 3a ja 4a väheni verrattuna sen kykyyn estää villityypin rekombinanttia NS5B-polymeraasia, minkä osoittaa IC₅₀-arvon 8,5–24-kertainen suureneminen.

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

Kliinisissä tutkimuksissa

Tutkimukset potilailla, joilla ei ollut kirroosia tai oli kompensoitunut kirroosi

Yhdistetyssä analyysissä, joka tehtiin potilaista, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi ja jotka saivat Epclusa-hoitoa 12 viikon ajan kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa, 12 potilasta (kaksi genotyyppiä 1 ja kymmenen genotyyppiä 3) soveltui resistenssianalyysiin virologisen

epäonnistumisen vuoksi. Lisäksi yksi lähtötilanteessa genotyyppin 3 HCV-infektiota sairastava potilas sai uuden genotyyppin 1a HCV-infektion virologisen epäonnistumisen yhteydessä ja potilas suljettiin pois virologisesta analyysistä. Virologista epäonnistumista ei tapahtunut potilailla, joilla oli genotyyppin 2, 4, 5 tai 6 HCV-infektio.

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

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

Tutkimukset potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi

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

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

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

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

Lähtötilanteen HCV-resistenssiin liittyvien varianttien vaikutus hoidon lopputulokseen

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

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

Lähtötilanteen RAV-varianteilla ei ollut olennaista merkitystä SVR12-lukuihin genotyyppin 1, 2, 4, 5 ja 6 HCV-infektiopotilailla, kuten on esitetty yhteenvetona taulukossa 8. Genotyyppin 3 infektiopotilailla, joilla oli lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantti Y93H, SVR12-luku oli pienempi kuin potilailla, joilla ei ollut Y93H-varianttia 12 viikon Epclusa-hoidon jälkeen, kuten on esitetty yhteenvetona taulukossa 9. ASTRAL-3-tutkimuksessa Y93H-RAV-variantti havaittiin lähtötilanteessa 9 %:lla Epclusa-hoitoa saaneista potilaista.

Taulukko 8: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja, HCV-genotyypeittäin (ASTRAL-1-, ASTRAL-2- ja ASTRAL-3-tutkimukset)

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

Taulukko 9: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa todettua Y93H-varianttia, raja-arvo 1 % (resistenssianalyysin perusjoukko), ASTRAL-3 -tutkimus

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

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

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

Analyyseja suorittamalla tutkittiin yhteyttä lähtötilanteessa olemassa olleiden NS5A-RAV-varianttien ja hoidon lopputuloksen välillä potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi, yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa (ASTRAL-4). Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia sai 87 potilasta, joista 85 oli mukana NS5A-RAV-varianttien analyysissä. 2 potilasta suljettiin pois analyysistä, koska kumpikaan heistä ei saavuttanut SVR12:ta eikä kummallakaan ollut tapahtunut virologista epäonnistumista. Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia 12 viikon ajan saaneista potilaista 29 %:lla (25/85) oli lähtötilanteessa virus, jossa oli NS5A-RAV-variantteja: 29 %:lla (19/66) oli genotyyppi 1, 75 %:lla (3/4) genotyyppi 2, 15 %:lla (2/13) genotyyppi 3 ja 50 %:lla (1/2) genotyyppi 4 HCV.

Taulukossa 10 on esitetty SVR12 tässä tutkimuksessa 12 viikon ajan Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia saaneilla potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja.

Taulukko 10: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja, HCV-genotyypeittäin (ASTRAL-4-tutkimus)

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

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

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

Pediatriset potilaat

NS5A- ja NS5B-RAV varianteilla ei ollut vaikutusta hoitotulokseen; kaikki potilaat, joilla oli NS5A-RAV-variantteja (n = 29) tai NS5B-NI-RAV-variantteja (n = 6) lähtötilanteessa, saavuttivat SVR:n 12 viikon pituisen Epclusa-hoidon jälkeen.

Ristiresistenssi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Epclusa-valmisteen teho arvioitiin kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa genotyyppin 1–6 HCV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla oli kompensoitunut kirroosi tai ei ollut kompensoitunutta kirroosia, yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa genotyyppin 1–6 HCV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi, yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joilla oli samanaikaisesti HCV- ja HIV-1-infektio ja HCV-infektio oli genotyyppiä 1–6, ja yhdessä vaiheen 2 tutkimuksessa potilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus. Tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 11.

Taulukko 11: Epclusa-valmisteella tehdyt tutkimukset potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 HCV-infektio

Tutkimus	Potilasryhmä	Tutkimusryhmät (Hoidettujen potilaiden määrä)
ASTRAL-1	Genotyyppi 1, 2, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (624) Lumelääke 12 viikon ajan (116)
ASTRAL-2	Genotyyppi 2 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (134) Sofosbuviri ja ribaviriini 12 viikon ajan (132)
ASTRAL-3	Genotyyppi 3 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (277) Sofosbuviri ja ribaviriini 24 viikon ajan (275)
ASTRAL-4	Genotyyppi 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla oli CPT-luokan B dekompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (90) Epclusa ja ribaviriini 12 viikon ajan (87) Epclusa 24 viikon ajan (90)

Tutkimus	Potilasryhmä	Tutkimusryhmät (Hoidettujen potilaiden määrä)
ASTRAL-5	Genotyyppi 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi ja joilla oli samanaikaisesti HCV- ja HIV-1-infektio	Epclusa 12 viikon ajan (106)
GS-US-342-406 2	Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla oli kirroosi tai ei ollut kirroosia ja joilla oli dialyysyä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus	Epclusa 12 viikon ajan (59)

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

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

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

Epclusa- ja lumeryhmät vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 740; mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli: 18–82); 60 % oli miehiä; 79 % oli valkoihoisia ja 9 % mustaihoisia; 21 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m²; HCV-genotyyppien 1, 2, 4, 5 ja 6 osuudet olivat vastaavasti 53 %, 17 %, 19 %, 5 % ja 7 %; 69 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 74 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 19 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 32 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 12 esitetään ASTRAL-1-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut HCV-genotyyppien mukaan. Lumeryhmässä ei ollut SVR12:n saavuttaneita potilaita.

Taulukko 12: SVR12 ASTRAL-1-tutkimuksessa HCV-genotypeittäin

	Epclusa 12 viikon ajan (n = 624)							
	Yhteensä (Kaikki genotyyppit) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Yhteensä (n = 328)				
SVR12	99 % 618/624	98 % 206/210	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)

	Epclusa 12 viikon ajan (n = 624)							
	Yhteensä (Kaikki genotyypit) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Yhteensä (n = 328)				
Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR12:ta								
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapsi ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Muu ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotyyppi

- a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa arvioinnissa.
- b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

Aikuiset genotyypin 2 HCV-infektiota sairastavat potilaat – ASTRAL-2 (tutkimus 1139)

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

Kaksi hoitoryhmää vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 266; mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli: 23–81); 59 % oli miehiä; 88 % oli valkoihoisia ja 7 % mustaihoisia; 33 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m²; 62 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 80 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 14 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 15 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 13 esitetään ASTRAL-2-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut.

Taulukko 13: SVR12 ASTRAL-2-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 2)

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

- a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa arvioinnissa.
- b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

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

Aikuiset genotyypin 3 HCV-infektiota sairastavat potilaat – ASTRAL-3 (tutkimus 1140)

ASTRAL-3 oli satunnaistettu avoin tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon Epclusa-hoitoa verrattuna 24 viikon hoitoon sofosbuviriin ja ribaviriinin yhdistelmällä potilailla, joilla oli genotyypin 3

HCV-infektio. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Epclusa-hoitoa 12 viikon ajan tai sofosbuviriin ja ribaviriinin yhdistelmää 24 viikon ajan. Satunnaistamisessa tutkittavat ryhmiteltiin kirroosistatuksen ja aiemmin annetun hoidon mukaan (aiemmin hoitamattomat vs. hoitoa saaneet potilaat).

Kaksi hoitoryhmää vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 552; mediaani-ikä oli 52 vuotta (vaihteluväli: 19–76); 62 % oli miehiä; 89 % oli valkoihoisia, 9 % aasialaisia ja 1 % mustaihoisia; 20 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m²; 61 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 70 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 30 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 26 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 14 esitetään ASTRAL-3-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut.

Taulukko 14: SVR12 ASTRAL-3-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 3)

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

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

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

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

Valikoitujen alaryhmien SVR12 esitetään taulukossa 15.

Taulukko 15: SVR12 valituilla alaryhmillä ASTRAL-3-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 3)

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

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

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

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

Hoitoryhmät vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 267; mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli: 40–73); 70 % oli miehiä; 90 % oli valkoihoisia ja 6 % mustaihoisia; 42 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m². Potilaiden

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

Taulukossa 16 esitetään ASTRAL-4-tutkimuksessa todetut SCR12-luvut HCV-genotyypin mukaan.

Taulukko 16: SVR12 ASTRAL-4-tutkimuksessa HCV-genotypeittäin

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

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

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

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

Taulukossa 17 esitetään virologiset tulokset ASTRAL-4-tutkimuksen potilailla, joilla oli genotyypin 1 tai 3 HCV-infektio.

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

Taulukko 17: Virologiset tulokset ASTRAL-4-tutkimuksen potilailla, joilla oli genotyypin 1 tai 3 HCV-infektio

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

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

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

c. Yhdellä potilaalla tapahtui hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen.

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

Muutokset parametreissa, jotka havaittiin CPT-pistemäärissä potilailla, jotka saavuttivat SVR12:n ASTRAL-4-tutkimuksessa (kaikki 3 hoito-ohjelmaa) esitetään taulukossa 18.

Taulukko 18: Muutokset lähtötilanteen CPT-pistemäärien parametreissa 12 ja 24 viikon kuluttua hoidosta potilailla, jotka saavuttivat SVR12:n, ASTRAL-4

	Albumiini	Bilirubiini	INR	Askites	Enkefalopatia
12 viikon kuluttua hoidosta (N = 236), % (n/N)					
Pistemäärä pienentynyt (parempi)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Ei muutosta	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Pistemäärä suurentunut (huonompi)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Ei arvioitu	7	7	7	7	7
24 viikon kuluttua hoidosta (N = 236), % (n/N)					
Pistemäärä pienentynyt (parempi)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Ei muutosta	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Pistemäärä suurentunut (huonompi)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Ei arvioitu	23	23	23	23	23

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

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

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

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

Taulukossa 19 esitetään SVR12 ASTRAL-5-tutkimukselle HCV-genotyyppin mukaan.

Taulukko 19: SVR12 ASTRAL-5-tutkimuksessa HCV-genotyypeittäin

	Epclusa 12 viikkoa (n = 106)						
	Yhteensä (Kaikki genotyyppit (n = 106))	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Yhteensä (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)

	Epclusa 12 viikkoa (n = 106)						
	Yhteensä (Kaikki genotyypit (n = 106))	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Yhteensä (n = 78)			
Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR:ää							
Hoidon- aikainen virologinen epäonnistu- minen	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapsi ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Muu ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotyyppi

- a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa arvioinnissa.
- b. "Muu"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

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

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta – tutkimus 4062

Tutkimus 4062 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikkoa kestänyttä Epclusa-hoitoa 59 potilaalla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus. Potilaista 42 %:lla oli genotyypin 1 HCV-infektio, 12 %:lla genotyypin 2 HCV-infektio, 27 %:lla genotyypin 3 HCV-infektio, 7 %:lla genotyypin 4 HCV-infektio, 3 %:lla genotyypin 6 HCV-infektio ja 9 %:lla potilaista oli määrittämätön HCV-infektio. Lähtötilanteessa 29 %:lla potilaista oli kirroosi, 22 % oli saanut aiemmin hoitoa, 32 % oli saanut munuaissirteen, 92 % sai hemodialyysihoidoa ja 8 % sai peritoneaalidialyysihoidoa. Potilaat olivat saaneet dialyysihoidoa keskimäärin 7,3 vuoden ajan (vaihteluväli 0–40 vuotta). Kokonais-SVR:n saavutti 95 % potilaista (56/59); niistä kolmesta potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, yksi oli saanut Epclusa-hoidon päätökseen ja hänellä oli ilmennyt relapsi, ja kaksi potilasta ei täyttänyt virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

Pediatriset potilaat

12 viikon pituisen sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmähoidon tehoa vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla, joilla on HCV-infektio, arvioitiin vaiheen 2 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 214 potilaalla, joilla oli HCV-infektio.

12 – < 18-vuotiaat potilaat:

Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmää arvioitiin 102 potilaalla, jotka olivat iältään 12 – < 18-vuotiaita ja joilla oli genotyypin 1, 2, 3, 4 tai 6 HCV-infektio. Yhteensä 80 potilasta (78 %) ei ollut saanut aiemmin hoitoa ja 22 potilasta (22 %) oli saanut aiemmin hoitoa. Mediaani-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli: 12–17); 51 % potilaista oli tyttöjä; 73 % oli valkoihoisia, 9 % mustaihoisia ja 11 % aasialaisia; 14 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskimääräinen painoindeksi oli 22,7 kg/m² (vaihteluväli: 12,9–48,9 kg/m²); keskimääräinen paino oli 61 kg (vaihteluväli: 22–147 kg); 58 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV-RNA-taso oli vähintään 800 000 IU/ml; 74 %:lla oli genotyypin 1 HCV-infektio, 6 %:lla genotyypin 2 infektio, 12 %:lla genotyypin 3 infektio, 2 %:lla genotyypin 4 infektio ja 6 %:lla genotyypin 6 infektio; yhdelläkään potilaalla ei ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (89 %) oli saanut tartunnan vertikaalisesti.

SVR:n saavutti kaikkiaan 95 % potilaista (97/102), 93 % (71/76) potilaista, joilla oli genotyypin 1 HCV-infektio, ja 100 % potilaista, joilla oli genotyypin 2 HCV-infektio (6/6), genotyypin 3 HCV-infektio (12/12), genotyypin 4 HCV-infektio (2/2) ja genotyypin 6 HCV-infektio (6/6). Yhdellä potilaalla, joka keskeytti hoidon ennenaikaisesti, ilmeni relapsi; muut neljä potilasta, jotka eivät

saavuttaneet SVR12:ta, eivät täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. katosivat seurannasta).

6 – < 12-vuotiaat potilaat:

Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmää arvioitiin 71 potilaalla, jotka olivat iältään 6 – < 12-vuotiaita ja joilla oli genotyyppin 1, 2, 3 tai 4 HCV-infektio. Yhteensä 67 potilasta (94 %) ei ollut saanut aiemmin hoitoa ja 4 potilasta (6 %) oli saanut aiemmin hoitoa. Mediaani-ikä oli 8 vuotta (vaihteluväli: 6–11); 54 % potilaista oli tyttöjä; 90 % oli valkoihoisia, 6 % mustaihoisia ja 1 % aasialaisia; 10 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskimääräinen painoindeksi oli 17,4 kg/m² (vaihteluväli: 12,8–30,9 kg/m²); keskimääräinen paino oli 30 kg (vaihteluväli: 18–78 kg); 48 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV-RNA-taso oli vähintään 800 000 IU/ml; 76 %:lla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, 3 %:lla genotyyppin 2 infektio, 15 %:lla genotyyppin 3 infektio ja 6 %:lla genotyyppin 4 infektio; yhdelläkään potilaalla ei ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (94 %) oli saanut tartunnan vertikaalisesti.

SVR:n saavutti kaikkiaan 93 % potilaista (66/71), 93 % (50/54) potilaista, joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, 91 % (10/11) potilaista, joilla oli genotyyppin 3 HCV-infektio ja 100 % potilaista, joilla oli genotyyppin 2 HCV-infektio (2/2) tai genotyyppin 4 HCV-infektio (4/4). Yhdellä potilaalla tapahtui hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen; muut neljä potilasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, eivät täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. katosivat seurannasta).

3 – < 6-vuotiaat potilaat:

Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmää arvioitiin 41 potilaalla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa, jotka olivat 3 – < 6-vuotiaita ja joilla oli genotyyppin 1, 2, 3 tai 4 HCV-infektio. Mediaani-ikä oli 4 vuotta (vaihteluväli: 3–5), 59 % tutkittavista oli tyttöjä; 78 % oli valkoihoisia ja 7 % oli mustaihoisia; 10 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskimääräinen painoindeksi oli 17,0 kg/m² (vaihteluväli: 13,9–22,0 kg/m²); keskimääräinen paino oli 19 kg (vaihteluväli: 13–35 kg); 49 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV-RNA-taso oli vähintään 800 000 IU/ml; 78 %:lla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, 15 %:lla genotyyppin 2 infektio, 5 %:lla genotyyppin 3 infektio ja 2 %:lla genotyyppin 4 infektio; yhdelläkään potilaalla ei ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (98 %) oli saanut tartunnan vertikaalisesti.

SVR:n saavutti kaikkiaan 83 % potilaista (34/41): 88 % (28/32) tutkittavista, joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, 50 % (3/6) tutkittavista, joilla oli genotyyppin 2 HCV-infektio, ja 100 % tutkittavista, joilla oli genotyyppin 3 HCV-infektio (2/2) tai genotyyppin 4 HCV-infektio (1/1). Yhdelläkään tutkittavalla ei tapahtunut hoidonaikaista virologista epäonnistumista tai relapsia. Seitsemän tutkittavaa, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, eivät täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. katosivat seurannasta).

lääkät

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

HCV-infektiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sofosbuviriin (n = 982) keskimääräinen vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 1 260 ng•h/ml, GS-331007:n

(n = 1 428) 13 970 ng•h/ml ja velpatasviirin (n = 1 425) 2 970 ng•h/ml. Sofosbuviriin vakaan tilan $C_{\max}$ oli 566 ng/ml, GS-331007:n 868 ng/ml ja velpatasviirin 259 ng/ml. Sofosbuviriin ja GS-331007:n AUC_{0-24} ja $C_{\max}$ olivat samanlaiset terveillä aikuisilla ja HCV-infektiopotilailla. Terveisiin tutkittaviin (n = 331) verrattuna velpatasviirin AUC_{0-24} oli HCV-infektiopotilailla 37 % pienempi ja $C_{\max}$ 41 % pienempi.

Ruuan vaikutus

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

Sofosbuviri metaboloituu laajalti maksassa, jossa siitä muodostuu farmakologisesti aktiivista nukleosidianalogitriofosfaattia GS-461203. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyvät karboksyyliesteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen katepsiini A (CatA) tai karboksyyliesteriini 1 (CES1), histidiinitriadinukleotidiä sitovan proteiinin 1 (HINT1) vaikutuksesta tapahtuva fosforamidaatin lohkeaminen ja sitten fosforylaatio, joka tapahtuu pyrimidiininukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleosidirakenteinen metaboliitti, GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloida ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Sofosbuviri ja GS-331007 eivät ole seuraavien entsyymien substraatteja tai estäjiä: UGT1A1 tai CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 ja CYP 2D6. Suun kautta otetun 400 mg:n [14 C]-sofosbuvirikerta-annoksen jälkeen GS-331007:n osuus systeemisestä kokonaisaltistuksesta oli > 90 %.

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

Eliminaatio

Suun kautta otetun 400 mg:n [14 C]-sofosbuvirikerta-annoksen jälkeen [14 C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli yli 92 %, josta noin 80 % erittyi virtsaan, 14 % ulosteeseen ja 2,5 % uloshengitysilmaan. Suurin osa virtsaan erittyneestä sofosbuvirista oli GS-331007:ää (78 %), kun taas 3,5 % erittyi sofosbuviriin. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-331007:n

pääasiallinen eliminaatioreitti. Sofosbuviriin terminaalisen puoliintumisajan mediaani Epclusa-valmisteen annon jälkeen oli 0,5 tuntia ja GS-331007:n vastaavasti 25 tuntia.

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmään liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset *in vitro*

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

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

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

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Rotu ja sukupuoli

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

Iäkkäät

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Taulukossa 20 on yhteenveto jäljempänä kuvatuista, heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutuksista altistuksiin Epclusa-valmisteen eri aineosille verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Taulukko 20: Heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutukset altistukseen (AUC) sofosbuviriille, GS-331007:lle ja velpatasviiriin verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali

	HCV-negatiiviset tutkittavat					Tutkittavat, joilla on HCV-infektio	
	Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $\geq$ 50 ja $<$ 80 ml/min/1,73 m ²)	Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $\geq$ 30 ja $<$ 50 ml/min/1,73 m ²)	Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus		Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus
				Annos annettiin 1 tunti ennen dialyysiä	Annos annettiin 1 tunti dialyysin jälkeen		
Sofosbuviri	1,6-kertainen $\uparrow$	2,1-kertainen $\uparrow$	2,7-kertainen $\uparrow$	1,3-kertainen $\uparrow$	1,6-kertainen $\uparrow$	$\sim$ 2-kertainen $\uparrow$	1,8-kertainen $\uparrow$
GS-331007	1,6-kertainen $\uparrow$	1,9-kertainen $\uparrow$	5,5-kertainen $\uparrow$	$\geq$ 10-kertainen $\uparrow$	$\geq$ 20-kertainen $\uparrow$	$\sim$ 7-kertainen $\uparrow$	18-kertainen $\uparrow$
Velpatasviiri	-	-	1,5-kertainen $\uparrow$	-	-	-	1,4-kertainen $\uparrow$

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuvirikerta-annoksen jälkeen HCV-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli lievästi (eGFR $\geq$ 50 ja $<$ 80 ml/min/1,73 m²), kohtalaisesti (eGFR $\geq$ 30 ja $<$ 50 ml/min/1,73 m²), vaikeasti (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) heikentynyt munuaisten toiminta, ja potilailla, joilla on hemodialyysihoidon edellyttävä ESRD, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR $>$ 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 poistuu tehokkaasti hemodialyysillä ja sen poistumiskerroin on noin 53 %. Kun sofosbuviriä oli annettu 400 mg:n kerta-annos, 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta sofosbuviriannoksesta.

Kun potilaille, joilla oli HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, annettiin sofosbuviriä 200 mg ja ribaviriinia (n = 10) tai sofosbuviriä 400 mg ja ribaviriinia (n = 10) 24 viikon ajan tai ledipasviiriin ja sofosbuviriin yhdistelmää, 90/400 mg (n = 18), 12 viikon ajan, sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikka oli yhdenmukaista verrattuna HCV-negatiivisiin aikuispotilaisiin, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Velpatasviiriin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 100 mg:n kerta-annosta HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $<$ 30 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla).

Sofosbuviriin, GS-331007:n ja velpatasviiriin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat Epclusa-hoitoa (n = 59) 12 viikon ajan. Farmakokineettisiä tuloksia verrattiin sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmää koskeneissa vaiheen 2/3 tutkimuksissa saatuihin tuloksiin potilailla, joilla munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt.

Heikentynyt maksan toiminta

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun sofosbuviriä oli annettu 400 mg:n annoksella 7 vuorokauden ajan aikuisille HCV-infektiopotilaille, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B ja C). Verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali, sofosbuviriin AUC₀₋₂₄ oli 126 % (kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta) ja 143 % (vaikeasti heikentynyt maksan toiminta) suurempi, kun taas GS-331007:n AUC₀₋₂₄ oli 18 % (kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta) ja 9 % (vaikeasti heikentynyt maksan toiminta) suurempi. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisilla HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta altistukseen sofosbuviriin ja GS-331007:lle.

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

Paino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan kehonpainolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sofosbuviiriin tai velpatasviiriin altistukseen aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Sofosbuviiriin, GS-331007:n ja velpatasviiriin altistukset vähintään 3-vuotiailla pediatriassa potilailla, jotka saivat sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmää 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg tai 150 mg/37,5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, olivat samankaltaisia kuin aikuisilla, jotka saivat sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmää 400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa.

Sofosbuviiriin, GS-331007:n ja velpatasviiriin farmakokinetiikkaa alle 3-vuotiailla pediatriassa potilailla ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sofosbuviiri

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

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

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

Velpatasviiri

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

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

Velpatasviirilla ei ollut haittavaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen. Hiirillä ja rotilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa velpatasviirilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 31-kertaisesti (hiirillä) ja 6-kertaisesti (rotilla) suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä. Mahdollinen teratogeeninen vaikutus havaittiin kuitenkin kaneilla, joilla sisäelinten epämuodostumien kokonaismäärän havaittiin suurentuneen altistuneilla eläimillä, joiden AUC-altistukset olivat korkeintaan 0,7-kertaisesti suurempia kuin suositellulla

kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta. Velpatasviirilla ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehitykseen AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 5 kertaa suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kopovidoni (E1208)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553b)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suuritiheyksisestä polyteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki ja joka sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia ja polyesterispiraalin.

Pakkauskoko: 1 purkki, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1116/001

EU/1/16/1116/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06 heinäkuuta 2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22 maaliskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epclusa 200 mg/50 mg päällystetyt rakeet, annospussi
Epclusa 150 mg/37,5 mg päällystetyt rakeet, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Epclusa 200 mg/50 mg päällystetyt rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 200 mg sofosbuviiria ja 50 mg velpatasviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi sisältää 304 mg laktoosia (monohydraattina)

Epclusa 150 mg/37,5 mg päällystetyt rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 150 mg sofosbuviiria ja 37,5 mg velpatasviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi sisältää 228 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Päällystetyt rakeet.

Epclusa 200 mg/50 mg suun kautta otettavat rakeet, yksittäispakattu annospussi (yksi annospussi sisältää 100 suun kautta otettavaa raketta; 2,0/0,5 mg/rae)

Valkoiset tai luonnonvalkoiset päällystetyt rakeet (halkaisija 2 mm) annospussissa.

Epclusa 150 mg/37,5 mg suun kautta otettavat rakeet, yksittäispakattu annospussi (yksi annospussi sisältää 75 suun kautta otettavaa raketta; 2,0/0,5 mg/rae)

Valkoiset tai luonnonvalkoiset päällystetyt rakeet (halkaisija 2 mm) annospussissa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epclusa on tarkoitettu vähintään 3-vuotiaille potilaille kroonisen hepatiitti C -viruksen (HCV) aiheuttaman infektion hoitoon (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suosittelua Epclusa-annos vähintään 3-vuotiaille pediatriksille potilaille määrättyä painon perusteella (ks. tarkempia tietoja taulukosta 3), ja se voidaan ottaa ruuan kera tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2).

Epclusa-valmistetta on saatavilla tabletteina kroonisen HCV-infektion hoitoon potilaille. Katso tietoja Epclusa 400 mg/100 mg tai 200 mg/50 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvedosta.

Taulukko 1: Suositeltu hoito ja hoidon kesto aikuisille HCV-genotyypistä riippumatta

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

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

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

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

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

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

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

Katso ribaviriinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta lisätietoja ribaviriinin annosmuutoksista.

Taulukko 3: Suositeltu hoito ja hoidon kesto 3 – <18-vuotiaille pediatriksille potilaille HCV-genotyypistä riippumatta käytettäessä suun kautta annettavia Epclusa-rakeita*

Paino (kg)	Epclusa-rakeiden annostus	Sofosbuviriin/velpatasviirin päivittäinen annos	Suosittelun hoito-ohjelma
≥ 30	kaksi annospussia 200 mg/50 mg rakeita kerran vuorokaudessa	400 mg/100 mg vuorokaudessa	Epclusa 12 viikon ajan
17 – < 30	yksi annospussi 200 mg/50 mg rakeita kerran vuorokaudessa	200 mg/50 mg vuorokaudessa	
< 17	yksi annospussi 150 mg/37,5 mg rakeita kerran vuorokaudessa	150 mg/37,5 mg vuorokaudessa	

* Epclusa-valmiste on myös saatavilla tablettina potilaille, joilla on krooninen HCV-infektio. Katso Epclusa-valmisteen valmisteyhteenvedosta tietoja Epclusa-tabletin vahvuuksista 400 mg / 100 mg tai 200 mg / 50 mg.

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

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

Aikuispotilaat, joilla NS5A:n estäjää sisältävä hoito-ohjelma on aiemmin epäonnistunut
24 viikon pituista hoito-ohjelmaa (Epclusa-valmiste + ribaviiriini) voidaan harkita (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Epclusa-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta.

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Epclusa-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

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

Pediatriiset potilaat

Epclusa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Epclusa voidaan ottaa ruuan kera tai tyhjään mahaan.

Suun kautta otettavien Epclusa-rakeiden nielemisen helpottamiseksi voidaan käyttää ruokaa tai vettä alla kuvatulla tavalla. Suun kautta otettavat Epclusa-rakeet voidaan vaihtoehtoisesti niellä ilman ruokaa tai vettä.

Suun kautta otettavien Epclusa-rakeiden ottaminen ruuan kera nielemisen helpottamiseksi

Nielemisen helpottamiseksi rakeet voidaan ottaa ruuan kanssa. Potilaita on neuvottava ripottelemaan rakeet yhdelle tai useammalle lusikalliselle huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää pehmeää ja ei-hapanta ruokaa. Potilaita on neuvottava ottamaan Epclusa-rakeet 15 minuutin kuluessa niiden sekoittamisesta varovasti ruokaan ja nielemään annokset pureskelematta kitkerän maun välttämiseksi. Ei-happamia ruokia ovat esimerkiksi suklaakastike ja jäätelö.

Suun kautta otettavien Epclusa-rakeiden ottaminen veden kanssa nielemisen helpottamiseksi

Kun rakeet otetaan veden kanssa, potilaille on kerrottava, että rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä veden kanssa. Potilaita on neuvottava nielemään annospussi(e)n koko sisältö pureskelematta.

Suun kautta otettavien Epclusa-rakeiden ottaminen ilman ruokaa tai vettä

Kun rakeet otetaan ilman ruokaa tai vettä, potilaille on kerrottava, että rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä. Potilaita on neuvottava nielemään annospussi(e)n koko sisältö pureskelematta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusoijia ja/tai voimakkaita sytokromi P_{450:n} (CYP) indusoijia (karbamatsiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja mäkikuisma) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Vaikea bradykardia ja sydämen johtumishäiriö

Vaikeita, hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa. Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa HCV-hoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää Epclusa-hoitoa saaville potilaille vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisaajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana ja joille on tarkoitus aloittaa Epclusa-hoito.

Kaikkia potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti tai ovat äskettäin käyttäneet amiodaronia, on varoitettava bradykardian ja sydämen johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

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

Tapauksia HBV-infektion uudelleenaktivoitumisesta, osa niistä kuolemaan johtaneita, on raportoitu virukseen vaikuttavan lääkehoidon aikana tai sen jälkeen. HBV-seulonta on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Potilailla, joilla on samanaikainen HBV- ja HCV-infektio, on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja sen vuoksi heitä on tarkkailtava ja hoidettava tämänhetkisten hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) tai hemodialyysiä vaativa ESRD. Epclusa-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Kun Epclusa-valmistetta käytetään yhdessä ribaviiriin kanssa, katso myös ribaviiriin valmisteyhteenvedosta niitä potilaita koskevat tiedot, joilla kreatiniinipuhdistuma on $< 50 \text{ ml/min}$ (ks. kohta 5.2).

Käyttö kohtalaisten P-gp:n indusoiden ja/tai kohtalaisten CYP:n indusoiden kanssa

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

Käyttö tiettyjen antiretroviraalisten HIV-hoito-ohjelmien kanssa

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

Käyttö diabetespotilailla

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

CPT-luokan C kirroosi

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

Maksansiirtopotilaat

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Epclusa sisältää sofosbuviriä ja velpatasviiriä, näitä molempia yksittäisiä vaikuttavia aineita käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi ilmetä myös Epclusa-valmistetta käytettäessä.

Epclusa-hoidon mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Velpatasviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n, rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidin (OATP) 1B1 ja OATP1B3:n estäjä. Epclusa-valmisteen antaminen samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajien substraatteja, saattaa lisätä altistusta näille lääkevalmisteille. Katso taulukosta 4 esimerkkejä yhteisvaikutuksista herkkien P-gp:n substraattien (digoksiini), BCRP:n substraattien (rosuvastatiini) ja OATP:n substraattien (pravastatiini) kanssa.

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset Epclusa-hoitoon

Sofosbuviri ja velpatasviiri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp:n ja BCRP:n substraatteja. Velpatasviiri on myös lääkkeiden kuljettajaproteiinin OATP1B:n substraatti. Velpatasviirin on havaittu *in vitro* metaboloituvan hitaasti CYP 2B6:n, CYP 2C8:n ja CYP 3A4:n vaikutuksesta. Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita P-gp:n indusioijia ja/tai voimakkaita CYP 2B6:n, CYP 2C8:n tai CYP 3A4:n indusioijia (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja mäkikuisma), saattavat pienentää sofosbuviriin tai velpatasviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttö Epclusa-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia P-gp:n ja/tai kohtalaisia CYP:n indusioijia (esim. efavirentsi, modafiniili, okskarbatsepiini tai rifapentiini), saattavat vähentää sofosbuviriin tai velpatasviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa Epclusa-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä Epclusa-valmisteen kanssa ei suositella (ks.

kohta 4.4). Samanaikainen käyttö P-gp:tä tai BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa sofosbuviirin tai velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. OATP:tä, CYP 2B6:ta, CYP 2C8:aa tai CYP 3A4:ää estävät lääkeaineet saattavat suurentaa velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Epclusa-valmisteella ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä P-gp:n, BCRP:n, OATP:n tai CYP 450:n estäjien kautta välittyviä yhteisvaikutuksia; Epclusa-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti P-gp:n, BCRP:n, OATP:n ja CYP:n estäjien kanssa.

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

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

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus maksassa metaboloituvien lääkevalmisteisiin

Hepatiitti C -viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset virukseen vaikuttavan hoidon aikana saattavat vaikuttaa maksassa metaboloituvien lääkevalmisteiden (esimerkiksi immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden, kuten kalsineuriinin estäjien) farmakokinetiikkaan.

Epclusa-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Taulukossa 4 luetellaan vahvistetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (taulukossa 90 %:n luottamusväli [CI] geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon [geometric least-squares mean, GLSM] suhteelle oli ennalta yhteisvaikutuksille määriteltujen vastaavuusrajojen sisällä: “↔”, yläpuolella “↑”, tai alapuolella “↓”). Kuvatut lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, joissa on arvioitu joko sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää tai velpatasviiriä ja sofosbuviiriä yksittäisinä vaikuttavina aineina, tai ne ovat ennustettuja lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa ilmetä sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän käytön yhteydessä. Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 4: Epclusa-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia- alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
HAPONESTOLÄÄKKEET					
					Velpatasviirin liukoisuus pienenee pH:n noustessa. Mahalaukun pH:ta nostavien lääkevalmisteiden odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta.
<i>Antasidit</i>					
Esim. alumiini- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti (Mahalaukun pH:n nousu)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa.</i> ↔ Sofosbuviiri ↓ Velpatasviiri				On suositeltavaa, että antasidin ja Epclusa- valmisteen antamisen välillä on vähintään 4 tuntia.

Lääkevalmiste terapia- alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-reseptorin antagonistit</i>					
Famotidiini (40 mg:n kerta- annos)/sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg:n kerta-annos) ^c Samanaikaisesti Epclusa-valmisteen kanssa annettu famotidiini ^d Simetidiini ^c Nitsatidiini ^c Ranitidiini ^c (Mahalaukun pH:n nousu)	Sofosbuviri	↔	↔		H ₂ -reseptorin antagonisteja voidaan antaa samanaikaisesti tai porrastetusti Epclusa- valmisteen kanssa annoksella, joka on korkeintaan famotidiinin 40 mg:n annosta (kaksi kertaa vuorokaudessa) vastaava annos.
	Velpatasviiri	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos) sofosbuviri/velpatasviiri (400/100 mg:n kerta-annos) ^c Famotidiini annosteltuna 12 tuntia ennen Epclusa- valmistetta ^d (Mahalaukun pH:n nousu)	Sofosbuviri	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasviiri	↔	↔		
<i>Protonipumpun estäjät</i>					
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/ velpatasviiri (400/100 mg:n kerta-annos paaston jälkeen) ^c Samanaikaisesti Epclusa-valmisteen kanssa annettu omepratsoli ^d Lansopratsoli ^c Rabepratsoli ^c Pantopratsoli ^c Esomepratsoli ^c (Mahalaukun pH:n nousu)	Sofosbuviri	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Samanaikaista antoa protonipumpun estäjän kanssa ei suositella. Jos samanaikaista antoa pidetään välttämättömänä, Epclusa- valmiste otetaan ruuan kera ja 4 tuntia ennen protonipumpun estäjää, ja protonipumpun estäjä otetaan enintään annoksella, joka vastaa omepratsolin 20 mg:n annosta.
	Velpatasviiri	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri/ velpatasviiri (400/100 mg:n kerta-annos ruuan jälkeen) ^c 4 tuntia Epclusa-valmisteen jälkeen annettu omepratsoli ^d (Mahalaukun pH:n nousu)	Sofosbuviri	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasviiri	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

Lääkevalmiste terapia- alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET					
Amiodaroni	Vaikutusta amiodaronin, velpatasviirin ja sofosbuviriin pitoisuuksiin ei tunneta.				Amiodaronin samanaikainen antaminen sofosbuviriin sisältävän hoidon kanssa saattaa aiheuttaa vakavan oireisen bradykardian. Käytettävä vain, jos vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tiivistä seuranta suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan Epclusa-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
Digoksiini	Yhteisvaikutuksia tutkittu vain velpatasviirin kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviri				Epclusa-valmisteen samanaikainen antaminen digoksiinin kanssa saattaa suurentaa digoksiinin pitoisuutta. Kun annetaan digoksiinia yhdessä Epclusa- valmisteen kanssa, on noudatettava varovaisuutta ja digoksiinin terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.
Digoksiini (0,25 mg:n kerta-annos) ^f /velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos)	Vaikutusta velpatasviirialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Velpatasviiri				
(P-gp:n esto)	<i>Havaittu:</i> Digoksiini	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANTIT					
Dabigatraanieteksilaatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Dabigatraani ↔ Sofosbuviri ↔ Velpatasviiri				Kliininen seuranta verenvuodon ja anemian merkkien varalta on suositeltavaa, kun dabigatraanieteksilaattia annetaan yhdessä Epclusa- valmisteen kanssa. Hyytymistestillä voidaan tunnistaa potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski suurentuneen dabigatraanialtistuksen vuoksi.
(P-gp:n esto)					
K-vitamiinin antagonistit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.				INR-arvoja on suositeltavaa seurata tarkasti kaikkien K- vitamiinien antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta muuttuu Epclusa-hoidon aikana.

Lääkevalmiste terapia- alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
KOURISTUSLÄÄKKEET					
Fenytoiini Fenobarbitaali (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista karbamatsepiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviri	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Okskarbatsepiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen samanaikaisen annon okskarbatsepiinin kanssa odotetaan pienentävän sofosbuviriin ja velpatasviiriin pitoisuutta, mikä johtaa Epclusa-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaista samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
SIENILÄÄKKEET					
Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia tutkittu vain velpatasviirin kanssa <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviri				Epclusa- tai ketokonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)/ velpatasviiri (100 mg:n kerta- annos) ^d	Vaikutusta ketokonatsolialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Ketokonatsoli				
(P-gp:n ja CYP-entsyymien esto) Itrakonatsoli ^e Vorikonatsoli ^e Posakonatsoli ^e Isavukonatsoli ^e	<i>Havaittu:</i> Velpatasviiri	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Lääkevalmiste terapia- alueen/mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a,b}				Epclusa-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Aktiivinen	C _{max}	AUC	C _{min}	
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET					
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^d (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Vaikutusta rifampisiinialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Rifampisiini <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
		↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa)/velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos) (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Vaikutusta rifampisiinialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Rifampisiini <i>Havaittu:</i> Velpatasviiri				
		↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Velpatasviiri <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri				Epclusa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifabutiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviri ↓ Velpatasviiri				Epclusa-valmisteen samanaikaisen annon rifapentiinin kanssa odotetaan pienentävän sofosbuviriin ja velpatasviiriin pitoisuutta, mikä johtaa Epclusa- valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaista samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYYMIN ESTÄJÄT					
Tenofoviiridisoproksiili- fumaraatti	Epclusa-valmisteen on osoitettu suurentavan tenofoviirialtistusta (P-gp:n esto). Tenofoviirialtistus (AUC ja C _{max}) suureni noin 40–80 %, kun potilaita hoidettiin samanaikaisesti Epclusa-valmisteella ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja emtrisitabiinin yhdistelmällä osana erilaisia HIV-hoito-ohjelmia. Potilaita, jotka saavat Epclusa-valmistetta samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa, on seurattava tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Katso munuaisten toiminnan seurantaan liittyvät suositukset tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävän valmisteen valmisteyhteenvedosta (ks. kohta 4.4).				

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

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

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

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

- Tutkimuslääkeaineiden (yksinään tai yhdistelmänä) kanssa annettujen lääkkeiden farmakokineettisten parametrien keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli). Ei vaikutusta = 1,00.
- Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.
- Annettiin Epclusa-valmisteena.
- Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 %.
- Nämä lääkevalmisteet kuuluvat ryhmään, jossa samankaltaisia yhteisvaikutuksia voidaan ennustaa.
- Bioekvivalenssi-/vastaavuusraja 80–125 %.
- Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 50–200 %.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Sofosbuviri

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

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

Velpatasviiri

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

Varmuuden vuoksi Epclusa-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

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

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

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

Hedelmällisyys

Tietoja Epclusa-valmisteen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että sofosbuvirilla tai velpatasviirillä olisi haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Epclusa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Epclusa-valmisteen turvallisuusprofiili on määritetty yhdistetyissä vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 HCV-infektio, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Epclusa-valmisteella ei havaittu haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on havaittu vaikeita bradykardia- ja sydämen johtumishäiriötapauksia, kun sofosbuviriä sisältäviä valmisteita on käytetty yhdessä amiodaronin kanssa, ja HBV:n uudelleenaktivoitumista on todettu virukseen vaikuttavan hoidon jälkeen potilailla, joilla on samanaikainen HBV- ja HCV-infektio (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Epclusa-valmisteen haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuihin turvallisuustietoihin. Kaikki haittavaikutukset on esitetty taulukossa 5. Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 5: Epclusa-valmisteen käytön yhteydessä todetut haittavaikutukset

Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen	oksentelu ^a
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	
Yleinen	ihottuma ^b
Melko harvinainen	angioedeema ^b

a. Haittavaikutus havaittiin 3 – < 6-vuotiailla pediatriisilla potilailla

b. Sofosbuviriin/velpatasviriin sisältävien valmisteiden myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa todettu haittavaikutus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt

Vaikeita bradykardia- ja sydämen johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviriin sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ihosairaudet

Esiintymistiheys tuntematon: Stevens–Johnsonin oireyhtymä

Pediatriiset potilaat

Havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä Epclusa-valmistetta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa. Oksentelun havaittiin olevan hyvin yleinen Epclusa-valmisteen haittavaikutus 3 – < 6-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Epclusa-valmisteen turvallisuuden arviointi vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa perustuu vaiheen 2 avoimen kliinisen tutkimuksen (tutkimus 1143) tietoihin. Tutkimukseen osallistui 216 potilasta, jotka saivat sofosbuviriin/velpatasviriin 12 viikon ajan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu sofosbuviriinannos oli 1 200 mg:n kerta-annos ja suurin dokumentoitu velpatasviriinannos oli 500 mg:n kerta-annos. Näissä terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia vaikutuksia näillä annostasoilla. Tätä suurempien annosten/altistusten vaikutuksia ei tunneta.

Spesifistä vastalääkettä Epclusa-valmisteen yliannostukseen ei ole saatavilla. Yliannostustapauksessa potilasta täytyy seurata myrkytysoireiden varalta. Epclusa-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat yleinen tukihoito, kuten peruselintoimintojen seuranta, ja potilaan kliinisen tilan seuranta. Hemodialyysillä voidaan tehokkaasti poistaa sofosbuviriin pääasiallista verenkierron olevaa metaboliittia GS-331007:ää; tällöin erittymissuhde on 53 %. Hemodialyysi ei todennäköisesti saa

aikaan velpatasviirin merkittävää poistumista, koska velpatasviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP55

Vaikutusmekanismi

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

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

Antiviraalinen aktiivisuus

Sofosbuviriin ja velpatasviirin EC₅₀-arvot laboratoriokannoista saatuja, NS5B- ja NS5A-sekvenssejä koodaavia täysimittaisia tai kimeerisiä replikoneja kohtaan on esitetty taulukossa 6. Sofosbuviriin ja velpatasviirin EC₅₀-arvot kliinisiä isolaatteja kohtaan on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 6: Sofosbuviriin ja velpatasviirin aktiivisuus täysimittaisia tai kimeerisiä laboratorioreplikoneja kohtaan

Replikonin genotyyppi	Sofosbuviriin EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasviiriin EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002–0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006–0,009
6c	NA	0,130 ^d

NA = tieto ei saatavilla

- Keskiarvo useista samalla laboratorioreplikonilla tehdyistä kokeista.
- Testaukseen käytettiin genotyyppiin 2b, 5a tai 6a NS5B-geenejä kantavia stabiileja kimeerisiä 1b-replikoneja.
- Tiedot täysimittaisen NS5A-replikonien tai kimeeristen täysimittaisia NS5A-geenejä kantavien NS5A-replikonien eri kannoista, jotka sisältävät L31- tai M31-polymorfismeja.
- Tiedot kimeerisestä NS5A-replikonista, joka sisältää NS5A-aminohapot 9–184.

Taulukko 7: Sofosbuviriin ja velpatasviiriin aktiivisuus kliinisistä isolaateista saatuja NS5A:n tai NS5B:n sisältäviä transienteja replikoneja kohtaan

Replikonin genotyyppi	Kliinisistä isolaateista saadut NS5B:n sisältävät replikonit		Kliinisistä isolaateista saadut NS5A:n sisältävät replikonit	
	Kliinisten isolaattien määrä	Sofosbuviriin EC ₅₀ -arvojen mediaani, nM (vaihteluväli)	Kliinisten isolaattien määrä	Velpatasviiriin EC ₅₀ -arvojen mediaani, nM (vaihteluväli)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)
2a	15	29 (14–81)	8	0,011 (0,006–0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)
6c	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)

NA = tieto ei saatavilla

Ihmisen 40-prosenttisella seerumilla ei ollut vaikutusta sofosbuviriin aktiivisuuteen HCV-virusta vastaan, mutta se vähensi velpatasviiriin aktiivisuutta genotyyppin 1a HCV-replikoneja vastaan 13-kertaisesti.

Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmää arvioitaessa ei todettu antagonistista vaikutusta HCV-RNA-määrän vähenemiseen replikonisoluissa.

Resistenssi

Soluviljelyssä

HCV-replikoneja, joiden sofosbuviriherkkyys on alentunut, on valikoitunut soluviljelyssä useiden genotyyppien osalta, mukaan lukien 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a. Alentunut herkkyys sofosbuviriin liitettiin primaariseen NS5B-substituutioon S282T kaikissa tutkituissa replikonigenotyypeissa. S282T-substituutioon kohdennettu mutageneesi genotyyppin 1–6 replikoneissa tuotti 2–18-kertaisesti alentuneen sofosbuviriherkkyden ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia 89–99 prosentilla verrattuna vastaavaan villityyppiin. Biokemiallisissa määrityksissä sofosbuviriin aktiivisen trifosfaatin (GS-461203) kyky estää rekombinanttia S282T-substituutiota ilmentävää NS5B-polymeraasia genotyypeista 1b, 2a, 3a ja 4a väheni verrattuna sen kykyyn estää villityypin rekombinanttia NS5B-polymeraasia, minkä osoittaa IC₅₀-arvon 8,5–24-kertainen suureneminen.

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

Kliinisissä tutkimuksissa

Tutkimukset potilailla, joilla ei ollut kirroosia tai oli kompensoitunut kirroosi

Yhdistetyssä analyysissä, joka tehtiin potilaista, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi ja jotka saivat Eplusa-hoitoa 12 viikon ajan kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa, 12 potilasta

(kaksi genotyyppiä 1 ja kymmenen genotyyppiä 3) soveltui resistenssianalyysiin virologisen epäonnistumisen vuoksi. Lisäksi yhdellä lähtötilanteessa genotyypin 3 HCV-infektiota sairastaneella potilaalla todettiin myös genotyypin 1a HCV-infektio virologisen epäonnistumisen yhteydessä ja potilas suljettiin pois virologisesta analyysistä. Virologista epäonnistumista ei tapahtunut potilailla, joilla oli genotyypin 2, 4, 5 tai 6 HCV-infektio.

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

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

Tutkimukset potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi

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

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

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

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

Lähtötilanteessa todettujen resistenssiin liittyvien HCV-varianttien vaikutus hoidon lopputulokseen

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

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

Lähtötilanteen RAV-varianteilla ei ollut olennaista merkitystä SVR12-lukuihin genotyypin 1, 2, 4, 5 ja 6 HCV-infektiopotilailla, kuten on esitetty yhteenvetona taulukossa 8. 12 viikon Epclusa-hoidon jälkeen genotyypin 3 infektiopotilailla, joilla oli lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantti Y93H, SVR12-luku oli pienempi kuin potilailla, joilla ei ollut Y93H-varianttia, kuten on esitetty yhteenvetona

taulukossa 9. ASTRAL-3-tutkimuksessa Y93H-RAV-variantti havaittiin lähtötilanteessa 9 %:lla Epclusa-hoitoa saaneista potilaista.

Taulukko 8: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja, HCV-genotyypeittäin (ASTRAL-1-, ASTRAL-2- ja ASTRAL-3-tutkimukset)

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

Taulukko 9: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa todettua Y93H-varianttia, raja-arvo 1 % (resistenssianalyysin perusjoukko), ASTRAL-3-tutkimus

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

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

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

Analyyseja suorittamalla tutkittiin yhteyttä lähtötilanteessa olemassa olleiden NS5A-RAV-varianttien ja hoidon lopputuloksen välillä potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi, yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa (ASTRAL-4). Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia sai 87 potilasta, joista 85 oli mukana NS5A-RAV-varianttien analyysissä. 2 potilasta suljettiin pois analyysistä, koska kumpikaan heistä ei saavuttanut SVR12:ta eikä kummallakaan ollut tapahtunut virologista epäonnistumista. Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia 12 viikon ajan saaneista potilaista 29 %:lla (25/85) oli lähtötilanteessa virus, jossa oli NS5A-RAV-variantteja: 29 %:lla (19/66) oli genotyypin 1, 75 %:lla (3/4) genotyypin 2, 15 %:lla (2/13) genotyypin 3 ja 50 %:lla (1/2) genotyypin 4 HCV.

Taulukossa 10 on esitetty SVR12 tässä tutkimuksessa 12 viikon ajan Epclusa-valmistetta ja ribaviriinia saaneilla potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja.

Taulukko 10: SVR12 potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS5A-RAV-variantteja, HCV-genotyypeittäin (ASTRAL-4-tutkimus)

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

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

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

Pediatriset potilaat

NS5A- ja NS5B-RAV-varianteilla ei ollut vaikutusta hoitotulokseen; kaikki potilaat, joilla oli NS5A-RAV-variantteja (n = 29) tai NS5B-NI-RAV-variantteja (n = 6) lähtötilanteessa, saavuttivat SVR:n 12 viikon pituisen Epclusa-hoidon jälkeen.

Ristiresistenssi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Epclusa-valmisteen teho arvioitiin kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa genotyyppin 1–6 HCV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla oli kompensoitunut kirroosi tai ei ollut kompensoitunutta kirroosia, yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa genotyyppin 1–6 HCV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla oli dekompensoitunut kirroosi, yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joilla oli samanaikaisesti HCV- ja HIV-1-infektio ja HCV-infektio oli genotyyppiä 1–6, ja yhdessä vaiheen 2 tutkimuksessa potilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus. Tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 11.

Taulukko 11: Epclusa-valmisteella tehdyt tutkimukset potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 HCV-infektio

Tutkimus	Potilasryhmä	Tutkimusryhmät (Hoidettujen potilaiden määrä)
ASTRAL-1	Genotyyppi 1, 2, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (624) Lumelääke 12 viikon ajan (116)
ASTRAL-2	Genotyyppi 2 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (134) Sofosbuviri ja ribaviriini 12 viikon ajan (132)
ASTRAL-3	Genotyyppi 3 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (277) Sofosbuviri ja ribaviriini 24 viikon ajan (275)
ASTRAL-4	Genotyyppi 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla oli CPT-luokan B dekompensoitunut kirroosi	Epclusa 12 viikon ajan (90) Epclusa ja ribaviriini 12 viikon ajan (87) Epclusa 24 viikon ajan (90)

Tutkimus	Potilasryhmä	Tutkimusryhmät (Hoidettujen potilaiden määrä)
ASTRAL-5	Genotyyppi 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi ja joilla oli samanaikaisesti HCV- ja HIV-1-infektio	Epclusa 12 viikon ajan (106)
GS-US-342-4062	Aiemmin hoitamattomat tai hoitoa saaneet potilaat, joilla oli kirroosi tai ei ollut kirroosia ja joilla oli dialyysyä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus	Epclusa 12 viikon ajan (59)

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

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

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

Epclusa- ja lumeryhmät vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 740; mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli: 18–82); 60 % oli miehiä; 79 % oli valkoihoisia ja 9 % mustaihoisia; 21 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m²; HCV-genotyyppien 1, 2, 4, 5 ja 6 osuudet olivat vastaavasti 53 %, 17 %, 19 %, 5 % ja 7 %; 69 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 74 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 19 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 32 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 12 esitetään ASTRAL-1-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut HCV-genotyyppien mukaan. Lumeryhmässä ei ollut SVR12:n saavuttaneita potilaita.

Taulukko 12: SVR12 ASTRAL-1-tutkimuksessa HCV-genotyypeittäin

	Epclusa 12 viikon ajan (n = 624)							
	Yhteensä (Kaikki genotyypit) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Yhteensä (n = 328)				
SVR12	99 % 618/624	98 % 206/210	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR12:ta								
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapsi ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Muu ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotyyppi

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

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

Aikuiset genotyypin 2 HCV-infektiota sairastavat potilaat – ASTRAL-2 (tutkimus 1139)

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

Kaksi hoitoryhmää vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 266; mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli: 23–81); 59 % oli miehiä; 88 % oli valkoihoisia ja 7 % mustaihoisia; 33 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m²; 62 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 80 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 14 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 15 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 13 esitetään ASTRAL-2-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut.

Taulukko 13: SVR12 ASTRAL-2-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 2)

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

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

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

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

Aikuiset genotyyppi 3 HCV-infektiota sairastavat potilaat – ASTRAL-3 (tutkimus 1140)

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

Kaksi hoitoryhmää vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 552; mediaani-ikä oli 52 vuotta (vaihteluväli: 19–76); 62 % oli miehiä; 89 % oli valkoihoisia, 9 % aasialaisia ja 1 % mustaihoisia; 20 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m²; 61 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 70 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; 30 %:lla oli kompensoitunut kirroosi; ja 26 % oli hoitoa saaneita.

Taulukossa 14 esitetään ASTRAL-3-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut.

Taulukko 14: SVR12 ASTRAL-3-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 3)

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

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

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

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

Valikoitujen alaryhmien SVR12 esitetään taulukossa 15.

Taulukko 15: SVR12 valituilla alaryhmillä ASTRAL-3-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 3)

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

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

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

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

Hoitoryhmät vastasivat toisiaan demografisten ja lähtötilanteen tietojen osalta. Hoidettuja potilaita oli 267; mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli: 40–73); 70 % oli miehiä; 90 % oli valkoihoisia ja 6 % mustaihoisia; 42 %:lla potilaista painoindeksi oli lähtötilanteessa vähintään 30 kg/m². Potilaiden HCV-genotyyppien 1, 2, 3, 4 tai 6 osuudet olivat vastaavasti 78 %, 4 %, 15 %, 3 % ja < 1 % (1 potilas). Tutkimukseen ei osallistunut potilaita, joilla oli genotyypin 5 HCV-infektio. 76 %:lla potilaista oli ei-CC IL28B-alleleja (CT tai TT); 56 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV-RNA-taso oli vähintään 800 000 IU/ml, 55 % oli aiemmin saanut hoitoa; 90 %:lla potilaista oli CPT-luokan B kirroosi ja 95 %:lla potilaista lähtötilanteen MELD-pistemäärä oli ≤ 15.

Taulukossa 16 esitetään ASTRAL-4-tutkimuksessa todetut SCR12-luvut HCV-genotyypin mukaan.

Taulukko 16: SVR12 ASTRAL-4-tutkimuksessa HCV-genotypeittäin

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

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

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

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

Taulukossa 17 esitetään virologiset tulokset ASTRAL-4-tutkimuksen potilailla, joilla oli genotyypin 1 tai 3 HCV-infektio.

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

Taulukko 17: Virologiset tulokset ASTRAL-4-tutkimuksen potilailla, joilla oli genotyypin 1 tai 3 HCV-infektio

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

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

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

c. Yhdellä potilaalla tapahtui hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen.

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

Muutokset parametreissa, jotka havaittiin CPT-pistemäärissä potilailla, jotka saavuttivat SVR12:n ASTRAL-4-tutkimuksessa (kaikki 3 hoito-ohjelmaa) esitetään taulukossa 18.

Taulukko 18: Muutokset lähtötilanteen CPT-pistemäärien parametreissa 12 ja 24 viikon kuluttua hoidosta potilailla, jotka saavuttivat SVR12:n, ASTRAL-4

	Albumiini	Bilirubiini	INR	Askites	Enkefalopatia
12 viikon kuluttua hoidosta (N = 236), % (n/N)					
Pistemäärä pienentynyt (parempi)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Ei muutosta	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Pistemäärä suurentunut (huonompi)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Ei arvioitu	7	7	7	7	7
24 viikon kuluttua hoidosta (N = 236), % (n/N)					
Pistemäärä pienentynyt (parempi)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Ei muutosta	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Pistemäärä suurentunut (huonompi)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Ei arvioitu	23	23	23	23	23

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

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-1-infektio – ASTRAL-5 (tutkimus I202)

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

106 hoidetun potilaan mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli: 25–72); 86 % potilaista oli miehiä; 51 % oli valkoihoisia; 45 % oli mustaihoisia; 22 %:lla oli lähtötilanteen painoindeksi ≥ 30 kg/m²; 19 potilaalla (18 %) oli kompensoitunut kirroosi; ja 29 % oli saanut aikaisemmin hoitoa. Keskimääräinen CD4+-solujen kokonaismäärä oli 598 solua/ μ l (vaihteluväli: 183 – 1 513 solua/ μ l).

Taulukossa 19 esitetään SVR12 ASTRAL-5-tutkimukselle HCV-genotyyppin mukaan.

Taulukko 19: SVR12 ASTRAL-5-tutkimuksessa HCV-genotyypeittäin

	Epclusa 12 viikkoa (n = 106)						
	Yhteensä (Kaikki genotyyppit (n = 106))	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Yhteensä (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)

	Epclusa 12 viikkoa (n = 106)						
	Yhteensä (Kaikki genotyypit (n = 106))	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Yhteensä (n = 78)			
Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR:ää							
Hoidon- aikainen virologinen epäonnistu- minen	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapsi ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Muu ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotyyppi

- a. Relapsin mittittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidon aikaisessa arvioinnissa.
- b. "Muu"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

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

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta – tutkimus 4062

Tutkimus 4062 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikkoa kestänyttä Epclusa-hoitoa 59 potilaalla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus. Potilaista 42 %:lla oli genotyypin 1 HCV-infektio, 12 %:lla genotyypin 2 HCV-infektio, 27 %:lla genotyypin 3 HCV-infektio, 7 %:lla genotyypin 4 HCV-infektio, 3 %:lla genotyypin 6 HCV-infektio ja 9 %:lla potilaista oli määrittämätön HCV-infektio. Lähtötilanteessa 29 %:lla potilaista oli kirroosi, 22 % oli saanut aiemmin hoitoa, 32 % oli saanut munuaissiirteen, 92 % sai hemodialyysihoitoa ja 8 % sai peritoneaaldialyysihoitoa. Potilaat olivat saaneet dialyysihoitoa keskimäärin 7,3 vuoden ajan (vaihteluväli 0–40 vuotta). SVR:n saavuttaneiden potilaiden kokonaisosuus oli 95 % (56/59); niistä kolmesta potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, yksi oli saanut Epclusa-hoidon päätökseen ja hänellä oli ilmennyt relapsi, ja kaksi potilasta ei täyttänyt virologisen epäonnistumisen kriteerejä.

Pediatriset potilaat

12 viikon pituisen sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmähoidon tehoa vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla, joilla on HCV-infektio, arvioitiin vaiheen 2 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 214 potilaalla, joilla oli HCV-infektio.

12 – < 18-vuotiaat potilaat:

Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää arvioitiin 102 potilaalla, jotka olivat iältään 12 – < 18-vuotiaita ja joilla oli genotyypin 1, 2, 3, 4 tai 6 HCV-infektio. Yhteensä 80 potilasta (78 %) ei ollut saanut aiemmin hoitoa ja 22 potilasta (22 %) oli saanut aiemmin hoitoa. Mediaani-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli: 12–17); 51 % potilaista oli tyttöjä; 73 % oli valkoihoisia, 9 % mustaihoisia ja 11 % aasialaisia; 14 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskimääräinen painoindeksi oli 22,7 kg/m² (vaihteluväli: 12,9–48,9 kg/m²); keskimääräinen paino oli 61 kg (vaihteluväli: 22–147 kg); 58 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV-RNA-taso oli vähintään 800 000 IU/ml; 74 %:lla oli genotyypin 1 HCV-infektio, 6 %:lla genotyypin 2 infektio, 12 %:lla genotyypin 3 infektio, 2 %:lla genotyypin 4 infektio ja 6 %:lla genotyypin 6 infektio; yhdelläkään potilaalla ei ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (89 %) oli saanut tartunnan vertikaalisesti.

SVR:n saavutti kaikkiaan 95 % potilaista (97/102): 93 % (71/76) potilaista, joilla oli genotyypin 1 HCV-infektio, ja 100 % potilaista, joilla oli genotyypin 2 HCV-infektio (6/6), genotyypin 3 HCV-infektio (12/12), genotyypin 4 HCV-infektio (2/2) tai genotyypin 6 HCV-infektio (6/6). Yhdellä potilaalla, joka keskeytti hoidon ennenaikaisesti, ilmeni relapsi; muut neljä potilasta, jotka eivät

saavuttaneet SVR12:ta, eivät täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. katosivat seurannasta).

6 – < 12-vuotiaat potilaat:

Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmää arvioitiin 71 potilaalla, jotka olivat iältään 6 – < 12-vuotiaita ja joilla oli genotyyppin 1, 2, 3 tai 4 HCV-infektio. Yhteensä 67 potilasta (94 %) ei ollut saanut aiemmin hoitoa ja 4 potilasta (6 %) oli saanut aiemmin hoitoa. Mediaani-ikä oli 8 vuotta (vaihteluväli: 6–11); 54 % potilaista oli tyttöjä; 90 % oli valkoihoisia, 6 % mustaihoisia ja 1 % aasialaisia; 10 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskimääräinen painoindeksi oli 17,4 kg/m² (vaihteluväli: 12,8–30,9 kg/m²); keskimääräinen paino oli 30 kg (vaihteluväli: 18–78 kg); 48 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV-RNA-taso oli vähintään 800 000 IU/ml; 76 %:lla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, 3 %:lla genotyyppin 2 infektio, 15 %:lla genotyyppin 3 infektio ja 6 %:lla genotyyppin 4 infektio; yhdelläkään potilaalla ei ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (94 %) oli saanut tartunnan vertikaalisesti.

SVR:n saavutti kaikkiaan 93 % potilaista (66/71): 93 % (50/54) potilaista, joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, 91 % (10/11) potilaista, joilla oli genotyyppin 3 HCV-infektio, ja 100 % potilaista, joilla oli genotyyppin 2 HCV-infektio (2/2) tai genotyyppin 4 HCV-infektio (4/4). Yhdellä potilaalla tapahtui hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen; muut neljä potilasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, eivät täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. katosivat seurannasta).

3 – < 6-vuotiaat potilaat:

Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmää arvioitiin 41 potilaalla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa, jotka olivat 3 – < 6-vuotiaita ja joiden HCV-infektion genotyyppi oli 1, 2, 3 tai 4. Mediaani-ikä oli 4 vuotta (vaihteluväli: 3–5), 59 % tutkittavista oli tyttöjä; 78 % oli valkoihoisia ja 7 % oli mustaihoisia; 10 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskimääräinen painoindeksi oli 17,0 kg/m² (vaihteluväli: 13,9–22,0 kg/m²); keskimääräinen paino oli 19 kg (vaihteluväli: 13–35 kg); 49 %:lla potilaista lähtötilanteen HCV-RNA-taso oli vähintään 800 000 IU/ml; 78 %:lla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, 15 %:lla oli genotyyppin 2 infektio, 5 %:lla oli genotyyppin 3 infektio ja 2 %:lla oli genotyyppin 4 infektio; yhdelläkään potilaalla ei ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (98 %) oli saanut tartunnan vertikaalisesti.

SVR:n saavutti kaikkiaan 83 % potilaista (34/41): 88 % (28/32) potilaista, joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio, 50 % (3/6) potilaista, joilla oli genotyyppin 2 HCV-infektio, ja 100 % potilaista, joilla oli genotyyppin 3 HCV-infektio (2/2) tai genotyyppin 4 HCV-infektio (1/1). Yhdelläkään potilaalla ei tapahtunut hoidon aikaista virologista epäonnistumista tai relapsia. Seitsemän potilasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, eivät täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. katosivat seurannasta).

Iäkkäät

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

HCV-infektiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sofosbuviriin (n = 982) keskimääräinen vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 1 260 ng•h/ml, GS-331007:n

(n = 1 428) 13 970 ng•h/ml ja velpatasviirin (n = 1 425) 2 970 ng•h/ml. Sofosbuviriin vakaan tilan $C_{\max}$ oli 566 ng/ml, GS-331007:n 868 ng/ml ja velpatasviirin 259 ng/ml. Sofosbuviriin ja GS-331007:n AUC_{0-24} ja $C_{\max}$ olivat samanlaiset terveillä aikuisilla ja HCV-infektiopotilailla. Terveisiin tutkittaviin (n = 331) verrattuna velpatasviirin AUC_{0-24} oli HCV-infektiopotilailla 37 % pienempi ja $C_{\max}$ 41 % pienempi.

Ruuan vaikutus

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

Sofosbuviri metaboloituu laajalti maksassa, jossa siitä muodostuu farmakologisesti aktiivista nukleosidianalogitriofosfaattia GS-461203. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyvät karboksyyliesteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen katepsiini A (CatA) tai karboksyyliesteriini 1 (CES1), histidiinitriadinukleotidiä sitovan proteiinin 1 (HINT1) vaikutuksesta tapahtuva fosforamidaatin lohkeaminen ja sitten fosforylaatio, joka tapahtuu pyrimidiininukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleosidirakenteinen metaboliitti, GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloida ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Sofosbuviri ja GS-331007 eivät ole seuraavien entsyymien substraatteja tai estäjiä: UGT1A1 tai CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 ja CYP 2D6. Suun kautta otetun 400 mg:n [14 C]-sofosbuvirikerta-annoksen jälkeen GS-331007:n osuus systeemisestä kokonaisaltistuksesta oli > 90 %.

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

Eliminaatio

Suun kautta otetun 400 mg:n [14 C]-sofosbuvirikerta-annoksen jälkeen [14 C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli yli 92 %, josta noin 80 % erittyi virtsaan, 14 % ulosteeseen ja 2,5 % uloshengitysilmaan. Suurin osa virtsaan erittyneestä sofosbuviriin oli GS-331007:ää (78 %), kun taas 3,5 % erittyi sofosbuviriin. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-331007:n

pääasiallinen eliminaatioreitti. Sofosbuviriin terminaalisen puoliintumisajan mediaani Epclusa-valmisteen annon jälkeen oli 0,5 tuntia ja GS-331007:n vastaavasti 25 tuntia.

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmään liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset *in vitro*

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

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

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

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Rotu ja sukupuoli

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

Iäkkäät

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Taulukossa 20 on yhteenveto jäljempänä kuvatuista, heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutuksista altistuksiin Epclusa-valmisteen eri aineosille verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Taulukko 20: Heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutukset altistukseen (AUC) sofosbuviriille, GS-331007:lle ja velpatasviiriin verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali

	HCV-negatiiviset tutkittavat					Tutkittavat, joilla on HCV-infektio	
	Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $\geq$ 50 ja < 80 ml/min/1,73 m ²)	Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR $\geq$ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m ²)	Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus		Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus
				Annos annettiin 1 tunti ennen dialyysia	Annos annettiin 1 tunti dialyysin jälkeen		
Sofosbuviri	1,6-kertainen $\uparrow$	2,1-kertainen $\uparrow$	2,7-kertainen $\uparrow$	1,3-kertainen $\uparrow$	1,6-kertainen $\uparrow$	~ 2-kertainen $\uparrow$	1,8-kertainen $\uparrow$
GS-331007	1,6-kertainen $\uparrow$	1,9-kertainen $\uparrow$	5,5-kertainen $\uparrow$	$\geq$ 10-kertainen $\uparrow$	$\geq$ 20-kertainen $\uparrow$	~ 7-kertainen $\uparrow$	18-kertainen $\uparrow$
Velpatasviiri	-	-	1,5-kertainen $\uparrow$	-	-	-	1,4-kertainen $\uparrow$

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuvirikerta-annoksen jälkeen HCV-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli lievästi (eGFR $\geq$ 50 ja < 80 ml/min/1,73 m²), kohtalaisesti (eGFR $\geq$ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) tai vaikeasti (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) heikentynyt munuaisten toiminta, ja potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 poistuu tehokkaasti hemodialyysillä ja sen poistumiskerroin on noin 53 %. Kun sofosbuviriä oli annettu 400 mg:n kerta-annos, 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta sofosbuviriannoksesta.

Kun potilaille, joilla oli HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, annettiin sofosbuviriä 200 mg ja ribaviriinia (n = 10) tai sofosbuviriä 400 mg ja ribaviriinia (n = 10) 24 viikon ajan tai ledipasviiriin ja sofosbuviriin yhdistelmää, 90/400 mg (n = 18), 12 viikon ajan, sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikka oli yhdenmukaista verrattuna HCV-negatiivisiin aikuispotilaisiin, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Velpatasviiriin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 100 mg:n kerta-annosta HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavalla).

Sofosbuviriin, GS-331007:n ja velpatasviiriin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat Epclusa-hoitoa (n = 59) 12 viikon ajan. Farmakokineettisiä tuloksia verrattiin sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmää koskeneissa vaiheen 2/3 tutkimuksissa saatuihin tuloksiin potilailla, joilla munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt.

Heikentynyt maksan toiminta

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun sofosbuviriä oli annettu 400 mg:n annoksella 7 vuorokauden ajan aikuisille HCV-infektiopotilaille, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B tai C). Verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali, sofosbuviriin AUC₀₋₂₄ oli 126 % (kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta) ja 143 % (vaikeasti heikentynyt maksan toiminta) suurempi, kun taas GS-331007:n AUC₀₋₂₄ oli 18 % (kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta) ja 9 % (vaikeasti heikentynyt maksan toiminta) suurempi. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisilla HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta altistukseen sofosbuviriin ja GS-331007:lle.

Velpatasviiriin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 100 mg:n kerta-annosta velpatasviiriä aikuisilla HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta

(CPT-luokka B tai C). Kokonaisaltistus velpatasviirille plasmassa (AUC_{inf}) oli samanlainen potilailla, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, ja tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali. Populaatiofarmakokineettinen analyysi HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla (mukaan lukien dekompensoitunut kirroosi) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta altistukseen velpatasviirille (ks. kohta 4.2).

Paino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan kehonpainolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sofosbuviiriin tai velpatasviiriin altistukseen aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Sofosbuviiri-, GS-331007- ja velpatasviirialtistukset vähintään 3-vuotiailla pediatriassa potilailla, jotka saivat sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmää 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg tai 150 mg/37,5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, olivat samankaltaisia kuin aikuisilla, jotka saivat sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmää 400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa.

Sofosbuviiriin, GS-331007:n ja velpatasviiriin farmakokinetiikkaa alle 3-vuotiailla pediatriassa potilailla ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sofosbuviiri

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

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

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

Velpatasviiri

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

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

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

käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehitykseen AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 5 kertaa suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rakeen ydin

Kopovidoni (E1208)
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri (E1205)
Talkki (E553b)
Steariinihappo (E570)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
L-viinihappo (E334)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyesteri-/alumiini-/polyeteenikalvosta valmistetut annospussit, jotka ovat pahvikoteloissa. Yksi kotelo sisältää 28 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1116/004

EU/1/16/1116/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. heinäkuuta 2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden velvoitteiden mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri/velpatasviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1116/001

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Epclusa 400 mg/100 mg tabletit [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epclusa 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri/velpatasviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sobosfuviiria ja 50 mg velpatasviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1116/002

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Epclusa 200 mg/50 mg tabletit [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epclusa 200 mg/50 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviri/velpatasviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 200 mg sobosfuviiria ja 50 mg velpatasviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 annospussia, jotka sisältävät päällystettyjä rakeita

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1116/004 28 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epclusa 200 mg/50 mg päällystetyt rakeet, annospussi [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENESSÄ SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epclusa 200 mg/50 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviiri/velpatasviiri
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

GILEAD

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epclusa 150 mg/37,5 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviiri/velpatasviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 150 mg sobosfuviiria ja 37,5 mg velpatasviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 annospussia, jotka sisältävät päällystettyjä rakeita

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1116/003 28 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epclusa 150 mg/37,5 mg päällystetyt rakeet, annospussi [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENESSÄ SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epclusa 150 mg/37,5 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviri/velpatasviri
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

GILEAD

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Epclusa 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri/velpatasviiri

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

Jos Epclusa on määrätty lapsellesi, kaikki tämän selosteen tiedot on osoitettu lapsellesi (lue tällöin “lapsesi” eikä “sinä”).

1. Mitä Epclusa on ja mihin sitä käytetään

Epclusa on lääke, joka sisältää vaikuttavina aineina sofosbuviiria ja velpatasviiria. Epclusa-valmistetta annetaan kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti C -virusinfektion hoitoon aikuisille ja vähintään 3-vuotiaille lapsille.

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

On hyvin tärkeää, että luet myös niiden lääkkeiden pakkausselosteet, joita otat yhdessä Epclusan kanssa. Jos sinulla on kysyttävää käyttämistäsi lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epclusaa

Älä ota Epclusaa

- **jos olet allerginen** sofosbuvirille, velpatasvirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

➔ Jos tämä koskee sinua, **älä ota Epclusaa ja kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - **rifampisiini** ja **rifabutiini** (infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettäviä antibiootteja)
 - **mäkikuisma** (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
 - **karbamatsapiini**, **fenobarbitaali** ja **fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten ehkäisyyn käytettäviä lääkkeitä).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, jos:

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

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Epclusaa, jos:

- käytät tällä hetkellä tai olet käyttänyt muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon, sillä se saattaa aiheuttaa sykkeen hengenvaarallista hidastumista. Jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri saattaa harkita muita lääkkeitä. Jos Epclusa-hoito on tarpeen, sydämen toiminnan lisäseurantaa saatetaan tarvita.
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Epclusa-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verenokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Epclusan kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille heti, jos parhaillaan käytät tai olet viimeksi kuluneen kuukauden aikana käyttänyt jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos havaitset hoidon aikana jonkin seuraavista oireista:

- hidas tai epäsäännöllinen syke tai rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen
- rintakipu
- huimauksen tunne
- sydämentykytyks
- pyörrytys tai pyörtäminen.

Verikokeet

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

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

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille. Epclusan käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Epclusa

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

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

Maksasi toiminta voi muuttua hepatiitti C -virustartunnan hoidon aikana, mikä voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin (esim. immuunijärjestelmää heikentäviin lääkkeisiin). Epclusan aloittamisen jälkeen lääkärin saattaa olla tarpeen tarkkailla huolellisesti näitä muita ottamiasi lääkkeitä ja muuttaa lääkitystäsi.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Joidenkin lääkkeiden kanssa ei saa ottaa Epclusaa.

- **Älä ota minkään muun sofosbuviiria (toinen Epclusan vaikuttavista aineista) sisältävän lääkkeen kanssa.**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

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

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

- Jos käytät **mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin** hoitoon käytettäviä lääkkeitä, **kysy neuvoa lääkäritä tai apteekkihenkilökunnalta**, koska ne voivat vähentää velpatasviirin määrää veressä. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi:
 - antasidit (kuten alumiini-/magnesiumhydroksidi tai kalsiumkarbonaatti). Nämä on otettava vähintään 4 tuntia ennen Epclusaa tai 4 tuntia sen jälkeen.
 - protonipumpun estäjät (kuten omepratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli). Epclusa on otettava ruuan kera 4 tuntia ennen protonipumpun estäjän käyttöä.
 - H₂-reseptorin antagonistit (kuten famotidiini, simetidiini, nitsatidiini tai ranitidiini). Jos tarvitset suuria annoksia näitä lääkkeitä, lääkäri saattaa määrätä sinulle sen sijaan muuta lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.

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

Raskaus ja ehkäisy

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

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Epclusan ei pitäisi vaikuttaa kykyyn ajaa tai käyttää työkaluja tai koneita.

Epclusa sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

3. Miten Epclusaa otetaan

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

Suositteltu annos

Suositteltu Epclusa-annos **aikuisille** on **yksi 400 mg/100 mg tabletti kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan**.

Suositteltu Epclusa-annos **3 vuotta täyttäneille, mutta alle 18-vuotiaille potilaille määräytyy painon perusteella. Ota Epclusaa lääkärin ohjeen mukaan.**

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

Jos käytät antasidia (närstystä lievittävää lääkettä), ota se vähintään 4 tuntia ennen Epclusaa tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Jos käytät jotakin protonipumpun estäjää (mahahapon tuotantoa vähentävää lääkettä), ota Epclusa ruuan kera 4 tuntia ennen protonipumpun estäjän käyttöä.

Jos oksennat Epclusan ottamisen jälkeen, sillä voi olla vaikutusta Epclusan määrään veressä. Tällöin Epclusan teho saattaa heikentyä.

- Jos oksennat **alle 3 tunnin sisällä** Epclusan ottamisesta, ota toinen annos.
- Jos oksennat **yli 3 tunnin kuluttua** Epclusan ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista annosta ennen kuin on aika ottaa seuraava annos.

Jos otat enemmän Epclusaa kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Epclusaa

On tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää ottamatta.

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

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

Älä lopeta Epclusan ottamista

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- oksentelu (havaittu 3 – < 6-vuotiailla lapsipotilailla)

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- ihottuma.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoaminen (angioedeema).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan havaita sofosbuviirihoidon aikana:

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

- laajalle levinnyt vaikea hilseilevä ihottuma, johon saattaa liittyä kuumetta, flunssan kaltaisia oireita ja rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

➔ Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Epclusan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Epclusa sisältää

- **Vaikuttavat aineet ovat** sofosbuviiri ja velpatasviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää joko 400 mg sofosbuviiria ja 100 mg velpatasviiria tai 200 mg sofosbuviiria ja 50 mg velpatasviiria.
- **Muut aineet ovat**
Tabletin ydin:
Kopovidoni (E1208), mikrokiteinen selluloosa (E460), kroscarmelloosinatrium (E468) (katso tämän pakkausselosteen kohta 2), magnesiumstearaatti (E470b).

Tabletin päällys:

Poly(vinyylialkoholi) (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Epclusa 400 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, vinoneliönmuotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä “GSI” ja toisella “7916”. Tabletin pituus on 20 mm ja leveys 10 mm.

Epclusa 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä “GSI” ja toisella “S/V”. Tabletin pituus on 14 mm ja leveys 7 mm.

Sekä 400 mg/100 mg että 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla seuraavina pakkauskokoina:

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

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Epclusa 200 mg/50 mg päällystetyt rakeet, annospussi
Epclusa 150 mg/37,5 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviiri/velpatasviiri

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

Jos Epclusa on määrätty lapsellesi, kaikki tämän selosteen tiedot on osoitettu lapsellesi (lue tällöin “lapsesi” eikä “sinä”).

1. Mitä Epclusa on ja mihin sitä käytetään

Epclusa-rakeet on lääke, joka sisältää vaikuttavina aineina sofosbuviiria ja velpatasviiria, jotka annetaan rakeiden muodossa. Epclusa-valmistetta annetaan kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti C -virusinfektion hoitoon aikuisille ja vähintään 3-vuotiaille lapsille.

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

On hyvin tärkeää, että luet myös niiden lääkkeiden pakkausselosteet, joita otat yhdessä Epclusan kanssa. Jos sinulla on kysyttävää käyttämistäsi lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epclusaa

Älä ota Epclusaa

- **jos olet allerginen** sofosbuvirille, velpatasvirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

➔ Jos tämä koskee sinua, **älä ota Epclusaa ja kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - **rifampisiini** ja **rifabutiini** (infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettäviä antibiootteja)
 - **mäkikuisma** (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
 - **karbamatsiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten ehkäisyyn käytettäviä lääkkeitä).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, jos:

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

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Epclusaa, jos:

- käytät tällä hetkellä tai olet käyttänyt muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon, sillä se saattaa aiheuttaa sykkeen hengenvaarallista hidastumista. Jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri saattaa harkita muita lääkkeitä. Jos Epclusa-hoito on tarpeen, sydämen toiminnan lisäseurantaa saatetaan tarvita.
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Epclusa-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verenokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Epclusan kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille heti, jos parhaillaan käytät tai olet viimeksi kuluneiden kuukausien aikana käyttänyt jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos havaitset hoidon aikana jonkin seuraavista oireista:

- hidas tai epäsäännöllinen syke tai rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen
- rintakipu
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- pyörrytys tai pyörtäminen.

Verikokeet

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

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

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille. Epclusan käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Epclusa

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

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

Maksasi toiminta voi muuttua hepatiitti C -virustartunnan hoidon aikana, mikä voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin (esim. immuunijärjestelmää heikentäviin lääkkeisiin). Epclusa-hoidon aloittamisen jälkeen lääkärin saattaa olla tarpeen seurata huolellisesti näitä muita käyttämiäsi lääkehoitoja ja muuttaa lääkitystäsi.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Joidenkin lääkkeiden kanssa ei saa ottaa Epclusaa.

- **Älä ota minkään muun sofosbuviiria (toinen Epclusan vaikuttavista aineista) sisältävän lääkkeen kanssa.**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

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

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

- Jos käytät **mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin** hoitoon käytettäviä lääkkeitä, **kysy neuvoa lääkäritä tai apteekkihenkilökunnalta**, koska nämä lääkkeet voivat vähentää velpatasviirin määrää veressä. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi:
 - antasidit (kuten alumiini-/magnesiumhydroksidi tai kalsiumkarbonaatti). Nämä on otettava vähintään 4 tuntia ennen Epclusaa tai 4 tuntia sen jälkeen.
 - protonipumpun estäjät (kuten omepratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli). Epclusa on otettava ruuan kera 4 tuntia ennen protonipumpun estäjän käyttöä.
 - H₂-reseptorin antagonistit (kuten famotidiini, simetidiini, nitsatidiini tai ranitidiini). Jos tarvitset suuria annoksia näitä lääkkeitä, lääkäri saattaa määrätä sinulle sen sijaan muuta lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.

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

Raskaus ja ehkäisy

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

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Epclusan ei pitäisi vaikuttaa kykyyn ajaa tai käyttää työkaluja tai koneita.

Epclusa-rakeet sisältävät laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Epclusa-rakeet sisältävät natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

3. Miten Epclusaa otetaan

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

Suositteltu annos

Epclusa-valmistetta otetaan lääkärin ohjeiden mukaan. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään sinun pitää ottaa Epclusa-valmistetta ja kuinka monta annospussia sinun pitää ottaa.

Suositteltu annos on **annospussi(e)n koko sisältö, joka otetaan kerran vuorokaudessa** ruuan kera tai tyhjään mahaan.

Epclusa-rakeiden antaminen ruuan kanssa nielemisen helpottamiseksi:

1. Pidä annospussista kiinni niin, että repäisyviiva on ylhäällä.
2. Ravista annospussia varovasti niin, että sisältö asettuu pussin pohjalle.
3. Repäise tai leikkaa saksilla annospussi auki repäisyviivaa pitkin.
4. Kaada annospussin koko sisältö varovasti yhteen tai useampaan lusikalliseen huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää pehmeää ja ei-hapanta ruokaa; tällaisia ruokia ovat esimerkiksi suklaakastike ja jäätelö. **Älä** käytä hedelmäpohjaisia ruokia, kuten omenasosetta tai sorbettia, koska ne ovat happamia.
5. Varmista, että annospussiin ei jää rakeita.
6. Ota kaikki rakeet 15 minuutin kuluessa niiden sekoittamisesta varovasti ruokaan.
7. Niele rakeet ruuan mukana pureskelematta kitkerän maun välttämiseksi. Varmista, että kaikki ruoka syödään.

Epclusa-rakeiden antaminen ilman ruokaa tai vettä tai veden kanssa nielemisen helpottamiseksi:

1. Pidä annospussista kiinni niin, että repäisyviiva on ylhäällä.
2. Ravista annospussia varovasti niin, että sisältö asettuu pussin pohjalle.
3. Repäise tai leikkaa saksilla annospussi auki repäisyviivaa pitkin.
4. Rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä pureskelematta kitkerän maun välttämiseksi, tai ne voidaan ottaa ei-happamien nesteiden, kuten veden, kanssa. **Älä** käytä hedelmämehuja, kuten omena-, karpalo-, rypäle-, appelsiini- tai ananasmehua, koska ne ovat happamia.
5. Varmista, että annospussiin ei jää rakeita.
6. Niele kaikki rakeet.

Jos käytät antasidia (näärästystä lievittävää lääkettä), ota se vähintään 4 tuntia ennen Epclusaa tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Jos käytät jotakin protonipumpun estäjää (mahahapon tuotantoa vähentävää lääkettä), ota Epclusa ruuan kera 4 tuntia ennen protonipumpun estäjän käyttöä.

Jos oksennat Epclusan ottamisen jälkeen, sillä voi olla vaikutusta Epclusan määrään veressä. Tällöin Epclusan teho saattaa heikentyä.

- Jos oksennat **alle 3 tunnin sisällä** Epclusan ottamisesta, ota toinen annos.
- Jos oksennat **yli 3 tunnin kuluttua** Epclusan ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista annosta ennen kuin on aika ottaa seuraava annos.

Jos otat enemmän Epclusaa kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Epclusaa

On tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää ottamatta.

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

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

Älä lopeta Epclusan ottamista

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- oksentelu (havaittu 3 – < 6-vuotiailla lapsipotilailla)

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- ihottuma.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoaminen (angioedeema).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan havaita sofosbuviriin hoidon aikana:

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

- laajalle levinnyt vaikea hilseilevä ihottuma, johon saattaa liittyä kuumetta, flunssan kaltaisia oireita ja rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Epclusan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Epclusa sisältää

Vaikuttavat aineet ovat sofosbuviri ja velpatasviiri.

- **Epclusa 150 mg/37,5 mg päällystetyt rakeet, annospussi sisältää** 150 mg sofosbuviriä ja 37,5 mg velpatasviiriä.
- **Epclusa 200 mg/50 mg päällystetyt rakeet, annospussi sisältää** 200 mg sofosbuviriä ja 50 mg velpatasviiriä.
- **Muut aineet ovat** kopovidoni (E1208), laktoosimonohydraatti (katso tämän pakkausselosteen kohta 2), mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468) (katso tämän pakkausselosteen kohta 2), kolloidinen vedetön piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), butyloitu metakrylaattikopolymeeri (E1205), talkki (E553b), steariinihappo (E570), *L*-viinihappo (E334).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, ja ne on pakattu annospussiin.

Seuraava pakkauskoko on saatavilla:

- ulkopakkaus, jossa on 28 annospussia.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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