

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epclusa 400 mg/100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир (sofosbuvir) и 100 mg велпатасвир (velpatasvir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова филмирана таблетка с форма на диамант, с размери 20 mm x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „7916“ от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Epclusa е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Epclusa трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на пациенти с инфекция с HCV.

#### Дозировка

Препоръчителната доза Epclusa е една таблетка, приемана перорално, веднъж дневно, със или без храна (вж. точка 5.2).

**Таблица 1: Препоръчително лечение и продължителност за всички генотипове на HCV**

| Популация пациенти <sup>a</sup>                      | Лечение и продължителност   |
|--|---|
| Пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза | Epclusa за 12 седмици<br>За пациенти с компенсирана цироза, инфектирани с генотип 3, може да се обмисли добавяне на рибавирин. (вж. точка 5.1.) |
| Пациенти с декомпенсирана цироза                     | Epclusa + рибавирин за 12 седмици   |

a. Включва пациенти със съпътстваща инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) и пациенти с рецидив на HCV след чернодробна трансплантация (вж. точка 4.4.).

Когато се използва в комбинация с рибавирин, вижте също Кратката характеристика на лекарствения продукт, съдържащ рибавирин.

Препоръчва се следната дозировка, при която рибавирин се разделя на две дози дневно и се приема с храна:

**Таблица 2: Указания за дозировката на рибавирин при прилагане заедно с Epclusa при пациенти с декомпенсирана цироза**

| Пациент  | Доза рибавирин  |
|--|---|
| Child-Pugh-Turcotte (CPT) клас В цироза преди трансплантация | 1000 mg дневно за пациенти < 75 kg и 1200 mg за пациенти ≥ 75 kg  |
| CPT клас С цироза преди трансплантация                       | Начална доза от 600 mg, която може да бъде титрирана до максимум 1000/1200 mg (1000 mg за пациенти с тегло < 75 kg и 1200 mg за пациенти с тегло ≥ 75 kg), ако има добра поносимост. Ако началната доза не се понася добре, дозата трябва да се понижи според клиничните показания, на база на нивата на хемоглобин |
| CPT клас В или С след трансплантация                         |   |

Ако рибавирин се използва при пациенти, инфектирани с генотип 3 с компенсирана цироза (преди или след трансплантацията), препоръчителната доза рибавирин е 1000/1200 mg (1000 mg за пациенти с тегло < 75 kg и 1200 mg за пациенти с тегло ≥ 75 kg).

За промени на дозата рибавирин вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ рибавирин.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако повърнат в рамките на 3 часа след приема на дозата, трябва да приемат една допълнителна таблетка Epclusa. Ако повърнат след повече от 3 часа след приема на дозата, не трябва да приемат допълнителна таблетка Epclusa (вж. точка 5.1).

Ако се пропусне доза Epclusa и не са изминали повече от 18 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат таблетката възможно най-скоро и след това да приемат следващата доза в обичайното време. Ако са изминали повече от 18 часа, пациентите трябва да бъдат инструктирани да изчакат и да приемат следващата доза Epclusa в обичайното време. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза Epclusa.

*Пациенти с неуспешна предходна терапия със схема на лечение, включваща NS5A*  
Може да се обмисли Epclusa + рибавирин за 24 седмици (вж. точка 4.4).

#### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата Epclusa при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Безопасността и ефикасността на Epclusa не са установени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), налагаща хемодиализа (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата на Epclusa при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (клас А, В или С по CPT) (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на Epclusa са оценени при пациенти с цироза клас В по CPT, но не са оценявани при пациенти с цироза клас С по CPT (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Epclusa при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетката цяла, със или без храна (вж. точка 5.2). Препоръчва се филмираната таблетка да не се дъвче или разтрошава, поради горчивия ѝ вкус.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### Употреба с мощни индуктори на P-gp и CYP

Лекарствени продукти, които са мощни индуктори на P-гликопротеина (P-gp) или мощни индуктори на цитохром P450 (CYP) (рифампицин, рифабутин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин). Едновременното приложение ще намали значително плазмените концентрации на софосбувир или велпатасвир и може да доведе до загуба на ефикасност на Epclusa (вж. точка 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Epclusa не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които съдържат софосбувир.

#### Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок при употреба на софосбувир в комбинация с друго директно действащо антивирусно средство (DAA) и едновременно прилаган амиодарон, със или без други лекарствени продукти, които понижават сърдечната честота. Механизмът не е установен.

Едновременното приложение на амиодарон е ограничено посредством клиничното разработване на софосбувир плюс директно действащи антивирусни средства (DAA). Случаите са потенциално животозастрашаващи, поради това амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Epclusa, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказни.

Ако едновременното приложение на амиодарон се счита за необходимо, препоръчва се внимателно проследяване на пациентите при започване на лечение с Epclusa. Пациентите, за които е определено, че са под висок риск от брадиаритмия, трябва да се наблюдават непрекъснато в продължение на 48 часа в подходяща клинична среда.

Поради дългия полуживот на амиодарон трябва да се извърши и подходящо проследяване при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на Epclusa.

Всички пациенти, приемащи Epclusa в комбинация с амиодарон, със или без други лекарствени продукти, които понижават сърдечната честота, трябва също да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

#### Пациенти с неуспешна предходна терапия със схема на лечение, включваща NS5A

Липсват клинични данни в подкрепа на ефикасността на софосбувир/велпатасвир за лечение на пациенти с неуспешна предходна терапия със схема на лечение, включваща друг инхибитор на NS5A. Въз основа обаче на варианти, свързани с резистентност (RAV) към NS5A, наблюдавани обикновено при пациенти с неуспешна предходна терапия със схеми на лечение, включващи друг инхибитор на NS5A, *in vitro* фармакологията на велпатасвир и резултатите от лечение със софосбувир/велпатасвир при нелекувани преди с NS5A пациенти с наличие на NS5A RAV на изходното ниво, включени в проучванията ASTRAL, лечение с Epclusa + RBV в продължение на 24 седмици може да се прилага на пациенти с неуспешна предходна терапия със схема на

лечение, включваща NS5A, за които се счита, че са под висок риск от клинична прогресия на заболяването и за които няма алтернативни възможности за лечение.

#### Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Epclusa при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Безопасността на Epclusa не е установена при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) и при ТБН, налагаща хемодиализа. Когато Epclusa се използва в комбинация с рибавирин, вижте също Кратката характеристика на продукта рибавирин за пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min (вж. точка 5.2).

#### Употреба с умерени индуктори на P-гр и CYP

Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-гр или CYP (напр. окскарбазепин, модафинил и ефавиренц), могат да намалят плазмените концентрации на софосбувир или велпатасвир, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Epclusa. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с Epclusa не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Употреба с някои антиретровирусни схеми за лечение на HIV

Доказано е, че Epclusa увеличава експозицията към тенофовир, особено когато се използва съвместно със схема за лечение на HIV, съдържаща тенофовир дизопроксил фумарат и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Epclusa и фармакокинетичен енхансер не е установена. Възможните рискове и ползи, свързани със съвместното приложение на Epclusa в комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или тенофовир дизопроксил фумарат, прилагани в комбинация с усилен HIV протеазен инхибитор (напр. атазанавир или дарунавир), трябва да се преценят, особено при пациенти с увеличен риск от бъбречна дисфункция. Пациенти, получаващи Epclusa едновременно с елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или с тенофовир дизопроксил фумарат и усилен HIV протеазен инхибитор, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир нежелани реакции. Вижте Кратката характеристика на тенофовир дизопроксил фумарат, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат за препоръки относно наблюдението на бъбречната функция.

#### Употреба при пациенти с диабет

След започване на лечение за HCV инфекция с директно действащо антивирусно средство при пациенти с диабет може да настъпи подобрене в контрола на глюкозата, което потенциално да доведе до симптоматична хипогликемия. Нивата на глюкозата при пациенти с диабет, започващи терапия с директно действащо антивирусно средство, трябва да се наблюдават внимателно, особено през първите 3 месеца, а противодиабетните им лекарства – да се променят, когато е необходимо. Лекарят, който отговаря за противодиабетното лечение на пациента, трябва да бъде информиран при започване на терапия с директно действащо антивирусно средство.

#### Съпътстваща инфекция с HCV/HBV (вирус на хепатит В)

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства са съобщени случаи на реактивация на вирус на хепатит В (HBV), някои от тях фатални. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и следва да бъдат наблюдавани и контролирани според актуалните клинични ръководства.

#### CPT клас C цироза

Безопасността и ефикасността на Epclusa не са оценени при пациенти с CPT клас C цироза (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### Пациенти с чернодробна трансплантация

Безопасността и ефикасността на Epclusa при лечение на инфекция с HCV при пациенти след чернодробна трансплантация все още не са оценени. Лечението с Epclusa в съответствие с

препоръчаната дозировка (вж. точка 4.2) трябва да се базира на оценка на потенциалните ползи и рискове за всеки отделен пациент.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тъй като Erclusa съдържа софосбувир и велпатасвир, всякакви взаимодействия, установени с тези активни вещества поотделно, могат да се развият с Erclusa.

##### Възможност Erclusa да повлияе действието на други лекарствени продукти

Велпатасвир е инхибитор на лекарствения транспортер P-гр, протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), органичния анион-транспортиращ полипептид (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1 и OATP1B3. Едновременното приложение на Erclusa с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, може да увеличи експозицията на такива лекарствени продукти. Вижте таблица 3 за примери на взаимодействия с чувствителни субстрати на P-гр (дигоксин), BCRP (розувастатин) и OATP (правастатин).

##### Възможност други лекарствени продукти да повлияят действието на Erclusa

Софосбувир и велпатасвир са субстрати на лекарствените транспортери P-гр и BCRP. Велпатасвир е също субстрат и на лекарствения транспортер OATP1B. *In vitro* е наблюдаван бавен метаболзъм на велпатасвир чрез CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Лекарствени продукти, които са мощни индуктори на P-гр или на CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, жълт кантарион, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), могат да намалят плазмените концентрации на софосбувир или велпатасвир, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на софосбувир/велпатасвир. Приложението на такива лекарствени продукти с Erclusa е противопоказно (вж. точка 4.3). Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-гр или CYP (напр. окскарбазепин, модафинил или ефавиренц), могат да намалят плазмените концентрации на софосбувир или велпатасвир, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Erclusa. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с Erclusa не се препоръчва (вж. точка 4.4). Едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират P-гр или BCRP, може да увеличи плазмените концентрации на софосбувир или велпатасвир. Лекарствени продукти, които инхибират OATP, CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4, могат да увеличат плазмените концентрации на велпатасвир. Не се очакват клинично значими взаимодействия на лекарствени продукти с Erclusa, медиранни от инхибитори на P-гр, BCRP, OATP или CYP450. Erclusa може да се прилага едновременно с инхибитори на P-гр, BCRP, OATP и CYP.

##### Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Erclusa, препоръчва се внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (INR).

##### Взаимодействия между Erclusa и други лекарствени продукти

Таблица 3 предоставя списък на установени или потенциални клинично значими лекарствени взаимодействия (където 90% доверителен интервал [ДИ] на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати [GLSM] е в рамките на „↔“, по-голям „↑“ или по-малък „↓“ от предварително определените граници на взаимодействие). Описаните лекарствени взаимодействия се базират на проучвания, проведени със софосбувир/велпатасвир или велпатасвир и софосбувир като отделни средства, или са предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да се проявят при употреба на софосбувир/велпатасвир. Таблицата не е изчерпателна.

**Таблица 3: Взаимодействия между Epclusa и други лекарствени продукти**

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие   | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) <sup>a,b</sup> |                              |                              |                  | Препоръки относно едновременно приложение с Epclusa   |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|   | Активно   | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| <b>СРЕДСТВА, ПОНИЖАВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА</b>   |   |                              |                              |                  |   |
|   |   |                              |                              |                  | Разтворимостта на велпатасвир се намалява при повишаване на рН. Очаква се лекарствените продукти, които повишават стомашното рН, да намаляват концентрацията на велпатасвир.                    |
| <i>Антиацидни средства</i>  |   |                              |                              |                  |   |
| напр. алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид; калциев карбонат<br><br>(повишение на стомашното рН)   | Взаимодействието не е проучено.<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Софосбувир<br>↓ Велпатасвир                        |                              |                              |                  | Препоръчва се да има интервал от 4 часа между приема на Epclusa и на антиацидното средство.   |
| <i>H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти</i>   |   |                              |                              |                  |   |
| Фамотидин<br>(40 mg единична доза)/<br>софосбувир/велпатасвир<br>(400/100 mg единична доза) <sup>b</sup><br><br>Едновременно приложение на фамотидин и Epclusa <sup>f</sup><br><br>Циметидин <sup>d</sup><br>Низатидин <sup>d</sup><br>Ранитидин <sup>d</sup><br><br>(повишение на стомашното рН) | Софосбувир  | ↔                            | ↔                            |                  | Възможно е H <sub>2</sub> -рецепторните антагонисти да се прилагат по едно и също или различно време с Epclusa при доза, която не надвишава дозите, сравними с фамотидин 40 mg два пъти дневно. |
|   | Велпатасвир   | ↓<br>0,80<br>(0,70,<br>0,91) | ↓<br>0,81<br>(0,71,<br>0,91) |                  |   |
| Фамотидин<br>(40 mg единична доза)/<br>софосбувир/велпатасвир<br>(400/100 mg единична доза) <sup>b</sup><br><br>Прием на фамотидин 12 часа преди Epclusa <sup>f</sup><br><br>(повишение на стомашното рН)   | Софосбувир  | ↓<br>0,77<br>(0,68,<br>0,87) | ↓<br>0,80<br>(0,73,<br>0,88) |                  |   |
|   | Велпатасвир   | ↔                            | ↔                            |                  |   |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие   | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) <sup>a,b</sup>        |                              |                              |                  | Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa  |
|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|   | Активно  | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| <b>Инхибитори на протонната помпа</b>   |  |                              |                              |                  |   |
| Омепразол (20 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза на гладно) <sup>b</sup>  | Софосбувир   | ↓<br>0,66<br>(0,55,<br>0,78) | ↓<br>0,71<br>(0,60,<br>0,83) |                  | Едновременното приложение с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва. Ако се счита за необходимо да се прилагат едновременно, Eprclusa трябва да се прилага с храна 4 часа преди инхибитора на протонната помпа при максимални дози, сравними с омепразол 20 mg. |
| Едновременно приложение на омепразол и Eprclusa <sup>f</sup>  | Велпатасвир  | ↓<br>0,63<br>(0,50,<br>0,78) | ↓<br>0,64<br>(0,52,<br>0,79) |                  |   |
| Ланзопразол <sup>d</sup><br>Рабепразол <sup>d</sup><br>Пантопризол <sup>d</sup><br>Езомепразол <sup>d</sup><br><br>(повишение на стомашното pH)   |  |                              |                              |                  |   |
| Омепразол (20 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза след хранене) <sup>b</sup><br>Прием на омепразол 4 часа след Eprclusa <sup>f</sup><br><br>(повишение на стомашното pH) | Софосбувир   | ↓<br>0,79<br>(0,68,<br>0,92) | ↔                            |                  |   |
|   | Велпатасвир  | ↓<br>0,67<br>(0,58,<br>0,78) | ↓<br>0,74<br>(0,63,<br>0,86) |                  |   |
| <b>АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>   |  |                              |                              |                  |   |
| Амиодарон   | Взаимодействието не е проучено. Не е известен ефектът върху концентрациите на амиодарон, велпатасвир и софосбувир. |                              |                              |                  | Да се използва само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт с Eprclusa (вж. точки 4.4 и 4.8).   |
| Дигоксин  | Проучено е взаимодействие само с велпатасвир.<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Софосбувир                                  |                              |                              |                  | Едновременното приложение на Eprclusa с дигоксин може да увеличи концентрацията на дигоксин. Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин при едновременно приложение с Eprclusa.  |
| Дигоксин (0,25 mg единична доза) <sup>e</sup> /велпатасвир (100 mg единична доза)<br><br>(инхибиране на P-gp)   | Ефектът върху експозицията на велпатасвир-не е проучен<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Велпатасвир                        |                              |                              |                  |   |
|   | <i>Наблюдавано:</i><br>Дигоксин  | ↑<br>1,9<br>(1,7,<br>2,1)    | ↑<br>1,3<br>(1,1,<br>1,6)    |                  |   |



| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие  | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) <sup>a,b</sup> |                           |                           |                  | Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa   |
|--|---|---------------------------|---------------------------|------------------|--|
|  | Активно   | C <sub>max</sub>          | AUC                       | C <sub>min</sub> |  |
| <b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>  |   |                           |                           |                  |  |
| Дабигатран етексилат<br><br>(инхибиране на P-gp)   | Взаимодействието не е проучено.<br><i>Очаквано:</i><br>↑ Дабигатран<br>↔ Софосбувир<br>↔ Велпатасвир        |                           |                           |                  | Препоръчва се клинично наблюдение и търсене на признаци на кървене и анемия, когато дабигатран етексилат се прилага съвместно с Eprclusa. Изследването на коагулацията помага за откриване на пациенти с повишен риск от кървене, дължащ се на увеличена експозиция на дабигатран. |
| Антагонисти на витамин К   | Взаимодействието не е проучено.   |                           |                           |                  | При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението с Eprclusa.  |
| <b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>   |   |                           |                           |                  |  |
| Карбамазепин<br>Фенитоин<br>Фенобарбитал<br><br>(индуциране на P-gp и CYP)   | Взаимодействието не е проучено.<br><i>Очаквано:</i><br>↓ Софосбувир<br>↓ Велпатасвир                        |                           |                           |                  | Eprclusa е противопоказан с карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, мощни индуктори на P-gp и CYP (вж. точка 4.3).  |
| Окскарбазепин<br><br>(индуциране на P-gp и CYP)  | Взаимодействието не е проучено.<br><i>Очаквано:</i><br>↓ Софосбувир<br>↓ Велпатасвир                        |                           |                           |                  | Очаква се едновременното приложение на Eprclusa с окскарбазепин да понижи концентрацията на софосбувир и велпатасвир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Eprclusa. Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).                                       |
| <b>ПРОТИВОГЪБЪЧНИ</b>  |   |                           |                           |                  |  |
| Кетоконазол  | Проучено е взаимодействие само с велпатасвир<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Софосбувир                            |                           |                           |                  | Не се налага корекция на дозата на Eprclusa или кетоконазол.   |
| Кетоконазол (200 mg два пъти дневно)/велпатасвир (100 mg единична доза) <sup>f</sup>   | Ефектът върху експозицията на кетоконазол не е проучен.<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Кетоконазол                |                           |                           |                  |  |
| (инхибиране на P-gp и CYP)<br><br>Интраконазол <sup>d</sup><br>Вориконазол <sup>d</sup><br>Позаконазол <sup>d</sup><br>Изавуконазол <sup>d</sup> | <i>Наблюдавано:</i><br>Велпатасвир  | ↑<br>1,3<br>(1,0,<br>1,6) | ↑<br>1,7<br>(1,4,<br>2,2) |                  |  |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие                                  | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) <sup>a,б</sup>  |                         |                         |                  | Препоръки относно едновременно приложение с Erclusa  |
|--|--|-------------------------|-------------------------|------------------|--|
|  | Активно  | C <sub>max</sub>        | AUC                     | C <sub>min</sub> |  |
| <b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА</b>  |  |                         |                         |                  |  |
| Рифампицин (600 mg веднъж дневно)/софосбувир (400 mg единична доза) <sup>f</sup><br><br>(индуциране на P-gr и CYP) | Ефектът върху експозицията на рифампицин не е проучен.<br><br><i>Очаквано:</i><br>↔ Рифампицин<br><br><i>Наблюдавано:</i><br>Софосбувир  |                         |                         |                  | Erclusa е противопоказан с рифампицин, мощен индуктор на P-gr и CYP (вж. точка 4.3).   |
|  | ↓  | ↓                       |                         |                  |  |
|  |  | 0,23<br>(0,19,<br>0,29) | 0,28<br>(0,24,<br>0,32) |                  |  |
| Рифампицин (600 mg веднъж дневно)/велпатасвир (100 mg единична доза)<br><br>(индуциране на P-gr и CYP)             | Ефектът върху експозицията на рифампицин не е проучен.<br><br><i>Очаквано:</i><br>↔ Рифампицин<br><br><i>Наблюдавано:</i><br>Велпатасвир   |                         |                         |                  |  |
|  | ↓  | ↓                       |                         |                  |  |
|  |  | 0,29<br>(0,23,<br>0,37) | 0,18<br>(0,15,<br>0,22) |                  |  |
| Рифабутин<br>Рифапентин<br><br>(индуциране на P-gr и CYP)  | Взаимодействието не е проучено.<br><i>Очаквано:</i><br>↓ Софосбувир<br>↓ Велпатасвир   |                         |                         |                  | Erclusa е противопоказан с рифабутин, мощен индуктор на P-gr и CYP (вж. точка 4.3).<br><br>Очаква се едновременното приложение на Erclusa с рифапентин да понижи концентрацията на софосбувир и велпатасвир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Erclusa. Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4). |
| <b>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА</b>   |  |                         |                         |                  |  |
| Тенофовир дизопроксил фумарат  | Доказано е, че Erclusa увеличава експозицията на тенофовир (инхибиране на P-gr). Увеличението на експозиция на тенофовир (AUC и C <sub>max</sub> ) е около 40-80% по време на едновременно лечение с Erclusa и тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин като част от различни лечебни схеми срещу HIV.<br><br>Пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил фумарат и Erclusa едновременно, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир нежелани реакции. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ тенофовир дизопроксил фумарат за препоръки относно наблюдението на бъбречната функция. (вж. точка 4.4). |                         |                         |                  |  |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие  | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) <sup>a,б</sup> |                           |                           |                           | Препоръки относно едновременно приложение с Epclusa   |
|--|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
|  | Активно   | C <sub>max</sub>          | AUC                       | C <sub>min</sub>          |   |
| Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (600/200/300 mg/веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) <sup>в, г</sup>  | Ефавиренц   | ↔                         | ↔                         | ↔                         | Очаква се едновременното приложение на Epclusa ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат да понижи концентрацията на велпатасвир. Не се препоръчва едновременно приложение на Epclusa със схеми на лечение, съдържащи ефавиренц (вж. точка 4.4). |
|  | Софосбувир  | ↑<br>1,4<br>(1,1, 1,7)    | ↔                         |                           |   |
|  | Велпатасвир   | ↓<br>0,53<br>(0,43, 0,64) | ↓<br>0,47<br>(0,39, 0,57) | ↓<br>0,43<br>(0,36, 0,52) |   |
| Емтрицитабин/рилпивириин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/25/300 mg/веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) <sup>в, г</sup>   | Рилпивириин   | ↔                         | ↔                         | ↔                         | Не се налага корекция на дозата на Epclusa или емтрицитабин/рилпивириин/тенофовир дизопроксил фумарат.  |
|  | Софосбувир  | ↔                         | ↔                         |                           |   |
|  | Велпатасвир   | ↔                         | ↔                         | ↔                         |   |
| <b><i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i></b>   |   |                           |                           |                           |   |
| Атазанавир, усилен с ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100mg веднъж дневно) <sup>в, г</sup>       | Атазанавир  | ↔                         | ↔                         | ↑<br>1,4<br>(1,2, 1,6)    | Не се налага корекция на дозата на Epclusa или атазанавир (усилен с ритонавир) или емтрицитабин/рилпивириин/тенофовир дизопроксил фумарат.  |
|  | Ритонавир   | ↔                         |                           | ↑<br>1,3<br>(1,5, 1,4)    |   |
|  | Софосбувир  | ↔                         | ↔                         |                           |   |
|  | Велпатасвир   | ↑<br>1,6<br>(1,4, 1,7)    | ↑<br>2,4<br>(2,2, 2,6)    | ↑<br>4,0<br>(3,6, 4,5)    |   |
| Дарунавир, усилен с ритонавир (800 mg/100 mg веднъж дневно) + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) <sup>в, г</sup>    | Дарунавир   | ↔                         | ↔                         | ↔                         | Не се налага корекция на дозата на Epclusa, дарунавир (усилен с ритонавир) или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.  |
|  | Ритонавир   | ↔                         | ↔                         | ↔                         |   |
|  | Софосбувир  | ↓<br>0,62<br>(0,54, 0,71) | ↓<br>0,72<br>(0,66, 0,80) |                           |   |
|  | Велпатасвир   | ↓<br>0,76<br>(0,65, 0,89) | ↔                         | ↔                         |   |
| Лопинавир, усилен с ритонавир (4 x 200 mg/50 mg веднъж дневно) + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) <sup>в, г</sup> | Лопинавир   | ↔                         | ↔                         | ↔                         | Не се налага корекция на дозата на Epclusa, лопинавир (усилен с ритонавир) или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.  |
|  | Ритонавир   | ↔                         | ↔                         | ↔                         |   |
|  | Софосбувир  | ↓<br>0,59<br>(0,49, 0,71) | ↓<br>0,7<br>(0,6, 0,8)    |                           |   |
|  | Велпатасвир   | ↓<br>0,70<br>(0,59, 0,83) | ↔                         | ↑<br>1,6<br>(1,4, 1,9)    |   |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие   | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) <sup>a,b</sup> |                           |                           |                             | Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa  |
|---|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|---|
|   | Активно   | C <sub>max</sub>          | AUC                       | C <sub>min</sub>            |   |
| <b><i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i></b>   |   |                           |                           |                             |   |
| Ралтегравир (400 mg два пъти дневно) <sup>ж</sup> + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) <sup>в, г</sup> | Ралтегравир   | ↔                         | ↔                         | ↓<br>0,79<br>(0,42,<br>1,5) | Не се налага корекция на дозата на Eprclusa, ралтегравир или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.  |
|   | Софосбувир  | ↔                         | ↔                         |                             |   |
|   | Велпатасвир   | ↔                         | ↔                         | ↔                           |   |
| Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат (150/150/200 mg/10 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) <sup>в, г</sup>                    | Елвитегравир  | ↔                         | ↔                         | ↔                           | Не се налага корекция на дозата на Eprclusa или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат.  |
|   | Кобицистат  | ↔                         | ↔                         | ↑<br>2,0<br>(1,7,<br>2,5)   |   |
|   | Тенофовир алафенамид  | ↔                         | ↔                         |                             |   |
|   | Софосбувир  | ↔                         | ↑<br>1,4<br>(1,2,<br>1,5) |                             |   |
|   | Велпатасвир   | ↑<br>1,3<br>(1,2,<br>1,5) | ↑<br>1,5<br>(1,4,<br>1,7) | ↑<br>1,6<br>(1,4,<br>1,8)   |   |
| Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (150/150/200 mg/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) <sup>в, г</sup>                  | Елвитегравир  | ↔                         | ↔                         | ↔                           | Не се налага корекция на дозата на Eprclusa или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.   |
|   | Кобицистат  | ↔                         | ↔                         | ↑<br>1,7<br>(1,5,<br>1,9)   |   |
|   | Софосбувир  | ↔                         | ↔                         |                             |   |
|   | Велпатасвир   | ↔                         | ↔                         | ↑<br>1,4<br>(1,2,<br>1,5)   |   |
| Долутегравир (50 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно)  | Долутегравир  | ↔                         | ↔                         | ↔                           | Не се налага корекция на дозата на Eprclusa или долутегравир.   |
|   | Софосбувир  | ↔                         | ↔                         |                             |   |
|   | Велпатасвир   | ↔                         | ↔                         | ↔                           |   |
| <b><i>РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ</i></b>  |   |                           |                           |                             |   |
| Жълт кантарион<br><br>(индуциране на P-gp и CYP)  | Взаимодействието не е проучено.<br><i>Очаквано:</i><br>↓ Софосбувир<br>↓ Велпатасвир                        |                           |                           |                             | Ерclusa е противопоказан с жълт кантарион, мощен индуктор на P-gp и CYP (вж. точка 4.3).  |
| <b><i>HMG-CoA РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i></b>   |   |                           |                           |                             |   |
| Розувастатин  | Проучено е взаимодействие само с велпатасвир<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Софосбувир                            |                           |                           |                             | Едновременното приложение на Eprclusa с розувастатин може значително да повиши концентрацията на розувастатин, което се свързва с повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза.<br>Розувастатин при доза, непревишаваща 10 mg, може да се прилага с Eprclusa. |
| Розувастатин (10 mg единична доза)/велпатасвир (100 mg веднъж дневно) <sup>г</sup><br><br>(инхибиране на OATP1B и BCRP)   | <i>Наблюдавано:</i><br>Розувастатин   | ↑<br>2,6<br>(2,3,<br>2,9) | ↑<br>2,7<br>(2,5,<br>2,9) |                             |   |
| Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Велпатасвир   |   |                           |                           |                             |   |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие                           | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) <sup>a,b</sup> |                           |                             |                  | Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa  |
|---|---|---------------------------|-----------------------------|------------------|---|
|   | Активно   | C <sub>max</sub>          | AUC                         | C <sub>min</sub> |   |
| Правастатин   | Проучено е взаимодействие само с велпатасвир<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Софосбувир                            |                           |                             |                  | Не се налага корекция на дозата на Eprclusa или правастатин.  |
| Правастатин (40 mg единична доза)/велпатасвир (100 mg веднъж дневно) <sup>f</sup>                           | <i>Наблюдавано:</i><br>Правастатин  |                           |                             |                  |   |
| (инхибиране на OATP1B)  |   | ↑<br>1,3<br>(1,1,<br>1,5) | ↑<br>1,4<br>(1,2,<br>1,5)   |                  |   |
|   | Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Велпатасвир                 |                           |                             |                  |   |
| Други статини   | <i>Очаквано:</i><br>↑ Статини   |                           |                             |                  | Не могат да бъдат изключени взаимодействия с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При едновременно приложение с Eprclusa трябва да се предприеме внимателно проследяване за поява на нежелани реакции към статини и да се обмисли прилагане на намалена доза статини, ако е необходимо. |
| <b>НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ</b>  |   |                           |                             |                  |   |
| Метадон (Поддържаща терапия с метадон [30 до 130 mg дневно])/софосбувир (400 mg веднъж дневно) <sup>f</sup> | R-метадон   | ↔                         | ↔                           | ↔                | Не се налага корекция на дозата на Eprclusa или метадон.  |
|   | S-метадон   | ↔                         | ↔                           | ↔                |   |
|   | Софосбувир  | ↔                         | ↑<br>1,3<br>(1,0,<br>1,7)   |                  |   |
| Метадон   | Проучено е взаимодействие само с софосбувир<br><i>Очаквано:</i><br>↔ Велпатасвир                            |                           |                             |                  |   |
| <b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>   |   |                           |                             |                  |   |
| Циклоспорин (600 mg единична доза)/софосбувир (400 mg единична доза) <sup>e</sup>                           | Циклоспорин   | ↔                         | ↔                           |                  | Не се налага корекция на дозата на Eprclusa или циклоспорин.  |
|   | Софосбувир  | ↑<br>2,5<br>(1,9,<br>3,5) | ↑<br>4,5<br>(3,3,<br>6,3)   |                  |   |
| Циклоспорин (600 mg единична доза) <sup>e</sup> /велпатасвир (100 mg единична доза) <sup>f</sup>            | Циклоспорин   | ↔                         | ↓<br>0,88<br>(0,78,<br>1,0) |                  |   |
|   | Велпатасвир   | ↑<br>1,6<br>(1,2,<br>2,0) | ↑<br>2,0<br>(1,5,<br>2,7)   |                  |   |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие  | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) <sup>а,б</sup> |                              |                            |                             | Препоръки относно едновременно приложение с Eplusa            |
|--|---|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
|  | Активно   | C <sub>max</sub>             | AUC                        | C <sub>min</sub>            |   |
| Такролимус (5 mg единична доза) <sup>е</sup> /софосбувир (400 mg единична доза) <sup>г</sup>   | Такролимус  | ↓<br>0,73<br>(0,59,<br>0,90) | ↑<br>1,1<br>(0,84,<br>1,4) |                             | Не се налага корекция на дозата на Eplusa или такролимус.     |
|  | Софосбувир  | ↓<br>0,97<br>(0,65,<br>1,4)  | ↑<br>1,1<br>(0,81,<br>1,6) |                             |   |
| Такролимус   | Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен.<br>Очаквано:<br>↔ Велпатасвир                       |                              |                            |                             |   |
| <b>ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>   |   |                              |                            |                             |   |
| Норгестимат/етинил естрадиол (норгестимат 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/етинил естрадиол 0,025 mg)/софосбувир (400 mg веднъж дневно) <sup>г</sup>  | Норелгестромин  | ↔                            | ↔                          | ↔                           | Не се налага корекция на дозата на пероралните контрацептиви. |
|  | Норгестрел  | ↔                            | ↑<br>1,2<br>(0,98,<br>1,5) | ↑<br>1,2<br>(1,0,<br>1,5)   |   |
|  | Етинил естрадиол  | ↔                            | ↔                          | ↔                           |   |
| Норгестимат/етинил естрадиол (норгестимат 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/етинил естрадиол 0,025 mg)/велпатасвир (100 mg веднъж дневно) <sup>г</sup> | Норелгестромин  | ↔                            | ↔                          | ↔                           |   |
|  | Норгестрел  | ↔                            | ↔                          | ↔                           |   |
|  | Етинил естрадиол  | ↑<br>1,4<br>(1,2,<br>1,7)    | ↔                          | ↓<br>0,83<br>(0,65,<br>1,1) |   |

а. Средно съотношение (90% ДИ) на фармакокинетичните параметри на лекарствата, прилагани едновременно с едното от двете изпитвани лекарства или с комбинацията им. Липса на ефект = 1,00.

б. Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци.

в. Прилаган като Eplusa.

г. Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 70 – 143%.

д. Това са лекарствени продукти от един клас, при които могат да се предвидят сходни взаимодействия.

е. Граници на биоеквивалентност/еквивалентност 80 – 125%.

ж. Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 50 – 200%.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на софосбувир, велпатасвир или Eplusa при бременни жени.

##### Софосбувир

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Не е било възможно да се оценят напълно границите на постигнатата експозиция на софосбувир при плъхове в сравнение с тази при хора при препоръчаната клинична доза (вж. точка 5.3).

### Велпатасвир

Проучванията при животни показват възможна връзка с репродуктивната токсичност (вж точка 5.3).

Като предпазна мярка Epclusa не се препоръчва по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали софосбувир, метаболитите на софосбувир или велпатасвир се екскретират в кърмата.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на велпатасвир и метаболити на софосбувир в млякото.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Поради това Epclusa не трябва да се прилага в периода на кърмене.

### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Epclusa върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на софосбувир или велпатасвир върху фертилитета.

При едновременна употреба на рибавирин с Epclusa, вижте Кратката характеристика на продукта на рибавирин за подробни препоръки относно бременност, контрацепция и кърмене.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Epclusa не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Оценката на безопасността на Epclusa се основава на сборни данни от проучвания фаза 3 при пациенти с HCV инфекция с генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (със или без компенсирана цироза), включително 1035 пациенти, получавали Epclusa в продължение на 12 седмици.

Делът на пациентите, които окончателно са прекратили лечението поради нежелани реакции е 0,2%, а делът на пациентите, които са имали тежки нежелани събития е 3,2% за пациентите, получавали Epclusa в продължение на 12 седмици. В клиничните проучвания главоболие, умора и гадене са най-често съобщаваните (с честота  $\geq 10\%$ ), възникнали при лечението нежелани събития при пациенти на 12-седмично лечение с Epclusa. Тези и други нежелани събития са съобщавани с подобна честота при пациентите, на които е прилагано плацебо, в сравнение с пациентите, на които е прилаган Epclusa.

### Пациенти с декомпенсирана цироза

Профилът на безопасност на Epclusa е оценен в едно открито проучване, в което на пациенти с цироза клас В по СРТ са прилагани Epclusa за 12 седмици (n = 90), Epclusa + RBV за 12 седмици (n = 87) или Epclusa за 24 седмици (n = 90). Наблюдаваните нежелани събития са съвместими с очакваните клинични последствия при декомпенсирано чернодробно заболяване или с познатия вече профил на токсичност на рибавирин за пациенти на лечение с Epclusa в комбинация с рибавирин.

От 87 пациенти, лекувани с Epclusa + RBV за 12 седмици, по време на лечението са получени спадове на хемоглобина до под 10 g/dL и 8,5 g/dL, съответно при 23% и 7% от пациентите. Приемът на рибавирин е преустановен при 15% от пациентите, лекувани с Epclusa + RBV за 12 седмици, поради нежелани събития.

## Описание на избрани нежелани реакции

### Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок при употреба на софосбувир в комбинация с друго директно действащо антивирусно средство и едновременно прилаган амиодарон и/или други лекарствени продукти, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Най-високите документирани дози софосбувир и велпатасвир са съответно единична доза от 1200 mg и единична доза от 500 mg. При тези проучвания, проведени при здрави доброволци, не са наблюдавани неблагоприятни ефекти при тези дозови нива и нежеланите събития са сходни по честота и тежест с тези, съобщавани в групите на лечение с плацебо. Не е установен ефектът при по-високи дози/експозиции.

Няма специфичен антидот при предозиране с Epclusa. В случай на предозиране пациентът трябва да се следи за признаци на интоксикация. Лечението при предозиране с Epclusa се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента. С хемодиализа може ефективно да бъде премахнат от циркулацията основният метаболит на софосбувир, GS-331007, със степен на екстракция 53%. Малко вероятно е хемодиализата да доведе до значимо отстраняване на велпатасвир, тъй като велпатасвир се свързва във висока степен с плазмените протеини.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: директно действащо антивирусно средство, АТС код: J05AP55

#### Механизъм на действие

Софосбувир представлява пангенотипен инхибитор на HCV NS5B РНК зависимата РНК полимераза, която е от съществено значение за вирусната репликация. Софосбувир е нуклеотидно предлекарство, което се подлага на вътреклетъчен метаболизъм, за да се превърне във фармакологично активния метаболит, уридинов аналог под формата на трифосфат (GS-461203), който може да бъде включен в HCV РНК от NS5B полимеразата и действа като терминатор на веригата. GS-461203 (активният метаболит на софосбувир) не е нито инхибитор на човешките ДНК и РНК полимерази, нито инхибитор на митохондриалната РНК полимераза.

Велпатасвир е HCV инхибитор, насочен към HCV NS5A протеина, който е от съществено значение както за репликацията на РНК, така и за асемблиране на вирионите на HCV. *In vitro* проучвания за селектиране на резистентност и кръстосана резистентност показват, че механизмът на действие на велпатасвир е насочен към NS5A.

#### Антивирусна активност

Стойностите на 50% ефективната концентрация (EC<sub>50</sub>) за софосбувир и велпатасвир срещу пълноверижни или химерни репликони, кодиращи NS5B и NS5A секвенции от лабораторни щамове, са представени в таблица 4. EC<sub>50</sub> стойностите за софосбувир и велпатасвир срещу клинични изолати са представени в таблица 5.



**Таблица 4: Активност на софосбувир и велпатасвир срещу пълноверижни или химерни лабораторни репликони**

| Репликон генотип | Софосбувир EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup> | Велпатасвир EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup> |
|------------------|---|--|
| 1a               | 40  | 0,014  |
| 1b               | 110   | 0,016  |
| 2a               | 50  | 0,005-0,016 <sup>b</sup>                       |
| 2b               | 15 <sup>b</sup>                               | 0,002-0,006 <sup>b</sup>                       |
| 3a               | 50  | 0,004  |
| 4a               | 40  | 0,009  |
| 4d               | NA  | 0,004  |
| 5a               | 15 <sup>b</sup>                               | 0,021-0,054 <sup>г</sup>                       |
| 6a               | 14 <sup>b</sup>                               | 0,006-0,009                                    |
| 6e               | NA  | 0,130 <sup>г</sup>                             |

NA = Неприложимо

а. Средна стойност от множество експерименти със същия лабораторен репликон.

б. За изследването са използвани стабилни химерни 1b репликони, носещи NS5B гени от генотип 2b, 5a или 6a.

в. Данни от различни шамове пълноверижни NS5A репликони или химерни NS5A репликони, носещи пълноверижни NS5A гени, които съдържат L31 или M31 полиморфизми.

г. Данни от химерен NS5A репликон, носещ NS5A аминокиселини 9-184.

**Таблица 5: Активност на софосбувир и велпатасвир срещу преходни репликони, съдържащи NS5A или NS5B от клинични изолати**

| Репликон генотип | Репликони, съдържащи NS5B от клинични изолати |  | Репликони, съдържащи NS5A от клинични изолати |   |
|------------------|---|--|---|---|
|                  | Брой на клиничните изолати                    | Медиана на софосбувир EC <sub>50</sub> , nM (диапазон) | Брой на клиничните изолати                    | Медиана на велпатасвир EC <sub>50</sub> , nM (диапазон) |
| 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)                                     |
| 4г               | NA  | NA   | 7   | 0,003 (0,002-0,006)                                     |
| 5a               | NA  | NA   | 42  | 0,005 (0,001-0,019)                                     |
| 6a               | NA  | NA   | 26  | 0,007 (0,0005-0,113)                                    |
| 6e               | NA  | NA   | 15  | 0,024 (0,005-0,433)                                     |

NA = Неприложимо

Наличието на 40% човешки серум не оказва ефект върху анти-HCV активността на софосбувир, но понижава 13 пъти анти-HCV активността на велпатасвир срещу HCV репликони на генотип 1a.

Оценката на софосбувир в комбинация с велпатасвир не показва антагонистичен ефект по отношение на понижаване на нивата на HCV РНК в репликонни клетки.

### Резистентност

#### *В клетъчна култура*

В клетъчна култура са селектирани HCV репликони с намалена чувствителност към софосбувир за няколко генотипа, включително 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Намалената чувствителност към софосбувир е асоциирана с първичната субституция S282T в NS5B във репликоните на всички изследвани генотипове. Място-специфичната мутагенеза на субституцията S282T в репликони на генотип 1 до 6 обуславя 2 до 18 пъти намалена чувствителност към софосбувир и намален репликационен вирусен капацитет с 89% до 99% в сравнение със съответния див тип. При биохимични анализи способността на активния метаболит на софосбувир (GS-461203) да инхибира рекомбинантната NS5B полимераза от генотипове 1b, 2a, 3a и 4a, експресираща субституцията S282T, е понижена в сравнение със способността му да инхибира рекомбинантна NS5B полимераза от див тип, което е засвидетелствано от 8,5- до 24-кратното увеличаване на 50% инхибираща концентрация (IC<sub>50</sub>).

*In vitro* в клетъчна култура са селектирани HCV репликони с намалена чувствителност към велпатасвир за няколко генотипа, включително 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a. Вариантите са селектирани в асоциирани с NS5A резистентност позиции 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 и 93. Вариантите, свързани с резистентност (RAV), селектирани в 2 или повече генотипа са F28S, L31I/V и Y93H. Място-специфичната мутагенеза на NS5A RAV показва, че субституциите, обуславящи понижаване на чувствителността към велпатасвир с > 100 пъти са M28G, A92K и Y93H/N/R/W в генотип 1a, A92K в генотип 1b, C92T и Y93H/N в генотип 2b, Y93H в генотип 3 и L31V и P32A/L/Q/R в генотип 6. Никой от изследвани индивидуални субституции в генотипове 2a, 4a или 5a не обуславят понижаване на чувствителността към велпатасвир с > 100 пъти. Комбинациите от тези варианти често показват по-голямо понижаване на чувствителността към велпатасвир, отколкото отделните RAV самостоятелно.

#### *В клинични проучвания*

##### *Проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза*

В сборен анализ на данни от пациенти без цироза или с компенсирана цироза, получавали Epclusa за 12 седмици в три проучвания фаза 3, 12 пациенти (2 с генотип 1 и 10 с генотип 3) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради вирусологичен неуспех. Допълнително още един пациент с инфекция с HCV генотип 3 на изходно ниво е бил повторно инфектиран, този път с HCV генотип 1a, при вирусологичния неуспех и е изключен от вирусологичния анализ. Никой от пациентите с инфекция с HCV генотип 2, 4, 5 или 6 не е бил с вирусологичен неуспех.

От двамата пациенти с генотип 1, които са били с вирусологичен неуспех, единият пациент е имал вирус с поява на NS5A RAV Y93N, а другият пациент е имал вирус с поява на NS5A RAV L31I/V и Y93H при вирусологичния неуспех. На изходно ниво и двамата пациенти са имали вирус с NS5A RAV. И при двамата пациенти не са наблюдавани варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори (NI) при вирусологичния неуспех.

От десетимата пациенти с генотип 3, които са били с вирусологичен неуспех, при всичките 10 пациенти е установен Y93H при проверката за вирусологичен неуспех (6 пациенти са имали поява на Y93H след лечението, а 4-ма пациенти са имали Y93H на изходното ниво и след лечението). И при десетимата пациенти не са наблюдавани варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори (NI) при вирусологичния неуспех.

##### *Проучвания при пациенти с декомпенсирана цироза*

В едно проучване фаза 3 при пациенти с компенсирана цироза, получавали Epclusa + RBV за 12 седмици, 3-ма пациенти (1 с генотип 1 и 2 с генотип 3) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради вирусологичен неуспех. Никой от пациентите с инфекция с HCV генотип 2 или 4 в групата на лечение с Epclusa + RBV за 12 седмици не е бил с вирусологичен неуспех.

Единственият пациент с вирусологичен неуспех с HCV генотип 1 не е имал нито NS5A, нито NS5B RAV при вирусологичния неуспех.

От двамата пациенти с генотип 3 един е имал поява на NS5A RAV Y93H при вирусологичния неуспех. Друг пациент е имал вирус с Y93H на изходното ниво и при вирусологичния неуспех, и също така е развил варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори (NI) N142T и E237G, в ниски нива (< 5%), при вирусологичния неуспех. Фармакокинетичните данни при този пациент съответстват на неспазване на инструкциите във връзка с лечението.

В това проучване 2-ма пациенти, лекувани с Epclusa за 12 или 24 седмици, без рибавирин, са имали поява на NS5B S282T в ниски нива (< 5%), заедно с L159F.

Ефект на свързаните с резистентност към HCV варианти на изходното ниво върху резултата от лечението

*Проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза*

Анализите са проведени с цел да се проучи връзката между вече съществуващи на изходното ниво NS5A RAV и резултата от лечението при пациенти без цироза или с компенсирана цироза в три клинични проучвания фаза 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3). От 1035 пациенти, лекувани със софосбувир/велпатасвир в три клинични проучвания фаза 3, 1023 пациенти са били включени в анализа на NS5A RAV; 7 пациенти са били изключени, тъй като нито са постигнали траен вирусологичен отговор (TBO12), нито са били с вирусологичен неуспех, и още 5-има пациенти са били изключени поради неуспешно NS5A гено секвениране. В сборния анализ на данни от проучванията фаза 3 380/1023 (37%) от пациентите са били с вирус с NS5A RAV на изходното ниво. Пациентите с инфекция с HCV генотип 2, 4 и 6 са били с по-високо разпространение от NS5A RAV (съответно 70%, 63% и 52%) в сравнение с пациентите с инфекция с HCV генотип 1 (23%), генотип 3 (16%) и генотип 5 (18%).

Базовите RAV не са оказали значително влияние върху стойностите на TBO12 при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4, 5 и 6 HCV, както показват обобщените данни в таблица 6. Пациентите с инфекция с генотип 3 с NS5A RAV Y93H при изходното ниво са били с по-ниски стойности за TBO12, отколкото пациентите без Y93H, след лечение с Epclusa за 12 седмици, както показват обобщените данни в таблица 7. В проучването ASTRAL-3 Y93H RAV на изходното ниво са установени при 9% от пациентите, лекувани с Epclusa.

**Таблица 6: TBO12 при пациенти със или без базови NS5A RAV по HCV генотип (проучвания ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3)**

|                     | Epclusa за 12 седмици |               |                          |               |
|---------------------|-----------------------|---------------|--------------------------|---------------|
|                     | Генотип 1             | Генотип 3     | Генотипове 2, 4, 5 или 6 | Общо          |
| С базови NS5A RAV   | 97% (73/75)           | 88% (38/43)   | 100% (262/262)           | 98% (373/380) |
| Без базови NS5A RAV | 100% (251/251)        | 97% (225/231) | 100% (161/161)           | 99% (637/643) |

**Таблица 7: TBO12 при пациенти със или без базов Y93H, 1% граница (Анализ на популация за резистентност) ASTRAL 3**

|              | Epclusa за 12 седмици    |                 |                    |
|--------------|--------------------------|-----------------|--------------------|
|              | Всички участници (n=274) | С цироза (n=80) | Без цироза (n=197) |
| Общо         | 95,3% (263/274)          | 91,3% (73/80)   | 97,9% (190/194)    |
| 95% ДИ       | 92,9% до 98,0%           | 82,8% до 96,4%  | 92,8% до 98,6%     |
| TBO с Y93H   | 84,0% (21/25)            | 50,0% (2/4)     | 90,5% (19/21)      |
| 95% ДИ       | 63,9% до 95,5%           | 6,8% до 93,2%   | 69,6% до 98,8%     |
| TBO без Y93H | 96,4% (242/249)          | 93,4% (71/76)   | 98,8% (171/173)    |
| 95% ДИ       | 94,3% до 98,9%           | 85,3% до 97,8%  | 95,9% до 99,9%     |

Варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори (NI) S282T, не са открити в NS5B секвенцията на изходното ниво на никой от пациентите в проучванията фаза 3. TBO12 е постигнат при всички 77 пациенти, които са имали варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори (NI), включително N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I и S282G+V321I.

*Проучвания при пациенти с декомпенсирана цироза (CPT клас B)*

Анализите са проведени с цел да се проучи връзката между вече съществуващи на изходното ниво NS5A RAV и резултата от лечението при пациенти с декомпенсирана цироза в едно проучване фаза 3 (ASTRAL-4). От 87 пациенти, лекувани с Epclusa + RBV, 85 пациенти са били включени в анализа на NS5A RAV, 2-ма пациенти са били изключени, тъй като нито са постигнали TBO12, нито са били с вирусологичен неуспех. От пациентите, лекувани с Epclusa + RBV за 12 седмици, 29% (25/85) са били с вирус с NS5A RAV на изходното ниво: съответно 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) и 50% (1/2) за пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 и 4.

Стойностите за TBO12 при пациентите със или без NS5A RAV при изходното ниво в групата на лечение с Epclusa + RBV за 12 седмици за това проучване са представени в таблица 8.

**Таблица 8: TBO12 при пациенти със или без базови NS5A RAV по HCV генотип (проучване ASTRAL-4)**

|                     | Epclusa + RBV за 12 седмици |             |                    |             |
|---------------------|-----------------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                     | Генотип 1                   | Генотип 3   | Генотипове 2 или 4 | Общо        |
| С базови NS5A RAV   | 100% (19/19)                | 50% (1/2)   | 100% (4/4)         | 96% (24/25) |
| Без базови NS5A RAV | 98% (46/47)                 | 91% (10/11) | 100% (2/2)         | 98% (58/60) |

Единственият пациент с генотип 3, който е имал NS5A RAV на изходното ниво и не е постигнал TBO12, е имал субституция Y93H в NS5A на изходното ниво. Фармакокинетичните данни при този пациент съответстват на неспазване на инструкциите във връзка с лечението.

Трима пациенти в групата на лечение с Epclusa + RBV за 12 седмици са имали варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори (NI) (N142T и L159F) на изходното ниво, като и тримата пациенти са постигнали TBO12.

#### Кръстосана резистентност

*In vitro* данните показват, че повечето NS5A RAV, обуславящи резистентност към ледипасвир и даклатасвир, са останали чувствителни към велпатасвир. Велпатасвир е напълно активен срещу NS5B субституцията S282T, свързана с резистентност към софосбувир, докато всички NS5A субституции, свързани с резистентност към велпатасвир, са напълно чувствителни към софосбувир. И софосбувир, и велпатасвир са напълно активни срещу субституции, свързани с резистентност към други класове директно действащи антивирусни средства с различни механизми на действие, като NS5B нуклеозидни инхибитори и NS3 протеазни инхибитори. Ефикасността на Epclusa не е оценявана при пациенти с неуспешно предходно лечение с други схеми, включващи инхибитор на NS5A.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Epclusa е оценена в три проучвания фаза 3 при пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6, със или без компенсирана цироза, едно проучване фаза 3 при пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6 с декомпенсирана цироза и едно проучване фаза 3 при коинфектирани с HCV/HIV-1 пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6, данните от които са обобщени в таблица 9.

**Таблица 9: Проучвания с Epclusa при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6**

| Проучване | Популация  | Групи на проучването (Брой лекувани пациенти)  |
|-----------|--|--|
| ASTRAL-1  | Генотипове 1, 2, 4, 5 и 6<br>НП и ЛП без цироза или с<br>компенсирана цироза                               | Epclusa за 12 седмици (624)<br>Плацебо за 12 седмици (116)                                   |
| ASTRAL-2  | Генотип 2<br>НП и ЛП без цироза или с<br>компенсирана цироза   | Epclusa за 12 седмици (134)<br>SOF+RBV за 12 седмици (132)                                   |
| ASTRAL-3  | Генотип 3<br>НП и ЛП без цироза или с<br>компенсирана цироза   | Epclusa за 12 седмици (277)<br>SOF+RBV за 24 седмици (275)                                   |
| ASTRAL-4  | Генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6<br>НП и ЛП с декомпенсирана цироза<br>клас В по СРТ                           | Epclusa за 12 седмици (90)<br>Epclusa + RBV за 12 седмици (87)<br>Epclusa за 24 седмици (90) |
| ASTRAL-5  | Генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6<br>НП и ЛП без цироза или с<br>компенсирана цироза, с<br>HCV/HIV-1 коинфекция | Epclusa 12 седмици (106)   |

НП = нелекувани преди пациенти; ЛП = лекувани преди пациенти (включително и такива, които са били неуспешно лекувани със схема с пегинтерферон алфа + рибавирин, със или без HCV протеазен инхибитор)

Дозата рибавирин е била определена въз основа на телесното тегло (1000 mg дневно, приложена в два отделни приема, за пациенти < 75 kg и 1200 mg за пациенти ≥ 75 kg) и приложена в два отделни приема, когато е използвана в комбинация със софосбувир в проучванията ASTRAL-2 и ASTRAL-3 или в комбинация с Epclusa в проучването ASTRAL-4. Корекциите на дозата рибавирин са правени в съответствие с кратката характеристика на рибавирин. Серумните стойности на HCV РНК са измерени по време на клиничните проучвания чрез теста COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV (версия 2.0) с долна граница на количествено определяне (LLOQ) 15 IU/ml. Траен вирусологичен отговор (TBO12), дефиниран като HCV РНК под LLQQ 12 седмици след края на лечението, е бил първичната крайна точка за определяне на степента на излекуване от HCV.

*Клинични проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза*

*Възрастни с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4, 5 и 6 – ASTRAL-1 (проучване 1138)*

ASTRAL-1 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на 12-седмично лечение с Epclusa в сравнение с 12-седмично лечение с плацебо при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4, 5 или 6. Пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4 или 6 са рандомизирани при съотношение 5:1 да приемат Epclusa за 12 седмици или плацебо за 12 седмици. Пациенти с инфекция с HCV генотип 5 са включени в групата на Epclusa. Рандомизацията е стратифицирана по HCV генотип (1, 2, 4, 6 и неопределени) и по наличие или липса на цироза.

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между групата на Epclusa и групата на плацебо. За лекуваните 740 пациенти медианата на възрастта е била 56 години (диапазон: 18 до 82); 60% от пациентите са били мъже; 79% са били от бяла раса, 9% са били чернокожи; 21% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m<sup>2</sup>; съотношението на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4, 5 или 6 е било съответно 53%, 17%, 19%, 5% и 7%; 69% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 74% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 19% са имали компенсирана цироза; и 32% са били лекувани преди.

Таблица 10 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-1 по HCV генотипове. Нито един от пациентите в групата на плацебо не е постигнал TBO12.

**Таблица 10: TBO12 в проучване ASTRAL-1 по HCV генотип**

|   | Epclusa за 12 седмици<br>(n = 624)  |                    |                    |                   |                   |                   |                  |                  |
|---|-------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
|   | Общо<br>(всички<br>GT)<br>(n = 624) | GT-1               |                    |                   | GT-2<br>(n = 104) | GT-4<br>(n = 116) | GT-5<br>(n = 35) | GT-6<br>(n = 41) |
|   |                                     | GT-1a<br>(n = 210) | GT-1b<br>(n = 118) | Общо<br>(n = 328) |                   |                   |                  |                  |
| TBO12                                       | 99%<br>(618/624)                    | 98%<br>(206/210)   | 99%<br>(117/118)   | 98%<br>(323/328)  | 100%<br>(104/104) | 100%<br>(116/116) | 97%<br>(34/35)   | 100%<br>(41/41)  |
| Изход при пациенти без TBO12                |                                     |                    |                    |                   |                   |                   |                  |                  |
| Вирусологичен неуспех по време на лечението | 0/624                               | 0/210              | 0/118              | 0/328             | 0/104             | 0/116             | 0/35             | 0/41             |
| Рецидив <sup>а</sup>                        | < 1%<br>(2/623)                     | < 1%<br>(1/209)    | 1%<br>(1/118)      | 1%<br>(2/327)     | 0/104             | 0/116             | 0/35             | 0/41             |
| Други <sup>б</sup>                          | 1%<br>(4/624)                       | 1%<br>(3/210)      | 0/118              | 1%<br>(3/328)     | 0/104             | 0/116             | 3%<br>(1/35)     | 0/41             |

GT = генотип

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали TBO12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех.

*Възрастни пациенти с инфекция с HCV генотип 2 – ASTRAL-2 (проучване 1139)*

ASTRAL-2 е рандомизирано, открито проучване за оценка на 12-седмично лечение с Epclusa в сравнение с 12-седмично лечение със SOF+RBV при пациенти с инфекция с HCV генотип 2. Пациентите са рандомизирани при съотношение 1:1 да приемат Epclusa за 12 седмици или SOF+RBV за 12 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по наличие или липса на цироза и предходно лечение (нелекувани преди пациенти *спрямо* лекувани преди пациенти).

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между двете групи на лечение. За лекуваните 266 пациенти медианата на възрастта е била 58 години (диапазон: 23 до 81); 59% от пациентите са били мъже; 88% са били от бяла раса, 7% са били чернокожи; 33% при изходното ниво са били с индекс на телесна маса от най-малко 30 kg/m<sup>2</sup>; 62% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 80% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 14% са имали компенсирана цироза; и 15% са били лекувани преди.

Таблица 11 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-2.

**Таблица 11: TBO12 в проучване ASTRAL-2 (HCV генотип 2)**

|   | <b>Epclusa за<br/>12 седмици<br/>(n = 134)</b> | <b>SOF+RBV<br/>за 12 седмици<br/>(n = 132)</b> |
|---|--|--|
| TBO12                                       | 99% (133/134)                                  | 94% (124/132)                                  |
| Изход при пациенти без TBO12                |  |  |
| Вирусологичен неуспех по време на лечението | 0/134  | 0/132  |
| Рецидив <sup>а</sup>                        | 0/133  | 5% (6/132)                                     |
| Други <sup>б</sup>                          | 1% (1/134)                                     | 2% (2/132)                                     |

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали TBO12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех.

Лечението с Epclusa за 12 седмици е демонстрирало статистическо превъзходство ( $p = 0,018$ ) спрямо лечението с SOF+RBV за 12 седмици (терапевтична разлика +5,2%; 95% доверителен интервал: +0,2% до +10,3%).

*Възрастни пациенти с инфекция с HCV генотип 3 – ASTRAL-3 (проучване 1140)*

ASTRAL-3 е рандомизирано, открито проучване за оценка на 12-седмично лечение с Epclusa в сравнение с 24-седмично лечение със SOF+RBV при пациенти с инфекция с HCV генотип 3. Пациентите са рандомизирани при съотношение 1:1 да приемат Epclusa за 12 седмици или SOF+RBV за 24 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по наличие или липса на цироза и предходно лечение (нелекувани преди пациенти *спрямо* лекувани преди пациенти).

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между двете групи на лечение. За лекуваните 552 пациенти медианата на възрастта е била 52 години (диапазон: 19 до 76); 62% от пациентите са били мъже; 89% са били от бяла раса, 9% са били азиатци; 1% са били чернокожи; 20% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m<sup>2</sup>; 61% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 70% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 30% са имали компенсирана цироза; и 26% са били лекувани преди.

Таблица 12 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-3.

**Таблица 12: TBO12 в проучване ASTRAL-3 (HCV генотип 3)**

|   | <b>Epclusa за<br/>12 седмици<br/>(n = 277)</b> | <b>SOF+RBV<br/>за 24 седмици<br/>(n = 275)</b> |
|---|--|--|
| TBO12                                       | 95% (264/277)                                  | 80% (221/275)                                  |
| Изход при пациенти без TBO12                |  |  |
| Вирусологичен неуспех по време на лечението | 0/277  | < 1% (1/275)                                   |
| Рецидив <sup>а</sup>                        | 4% (11/276)                                    | 14% (38/272)                                   |
| Други <sup>б</sup>                          | 1% (2/277)                                     | 5% (15/275)                                    |

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали TBO12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех.

Лечението с Epclusa за 12 седмици е демонстрирало статистическо превъзходство ( $p < 0,001$ ) спрямо лечението с SOF+RBV за 24 седмици (терапевтична разлика +14,8%; 95% доверителен интервал: +9,6% до +20,0%).

Стойностите за TBO12 за избрани подгрупи са представени в Таблица 13.

**Таблица 13: TBO12 за избрани подгрупи в проучване ASTRAL-3 (HCV генотип 3)**

|            | <b>Epclusa<br/>за 12 седмици</b>      |                                    | <b>SOF+RBV<br/>за 24 седмици<sup>а</sup></b> |                                    |
|------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|
|            | Нелекувани преди<br>това<br>(n = 206) | Лекувани преди<br>това<br>(n = 71) | Нелекувани преди<br>това<br>(n = 201)        | Лекувани преди<br>това<br>(n = 69) |
| TBO12      |                                       |                                    |  |                                    |
| Без цироза | 98% (160/163)                         | 91% (31/34)                        | 90% (141/156)                                | 71% (22/31)                        |
| С цироза   | 93% (40/43)                           | 89% (33/37)                        | 73% (33/45)                                  | 58% (22/38)                        |

а. Петима пациенти с липсващ статус за цироза от групата на SOF+RBV за 24 седмици са били изключени от този анализ на подгрупи.

*Клинични проучвания при пациенти с декомпенсирана цироза – ASTRAL-4 (проучване 1137)*

ASTRAL-4 е рандомизирано, открито проучване при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и с цироза клас В по СРТ. Пациентите са рандомизирани при съотношение 1:1:1 да приемат Epclusa за 12 седмици, Epclusa + RBV за 12 седмици или Epclusa за 24 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по HCV генотип (1, 2, 3, 4, 5, 6 и неопределени).

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между групите на лечение. За лекуваните 267 пациенти медианата на възрастта е била 59 години (диапазон: 40 до 73); 70% от пациентите са били мъже; 90% са били от бяла раса; 6% са били чернокожи; 42% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m<sup>2</sup>. Съотношението на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4 или 6 е било съответно 78%, 4%, 15%, 3% и < 1% (1 пациент). Не са били включени пациенти с инфекция с HCV генотип 5. 76% от пациентите са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 56% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml, 55% са били лекувани преди; 90% и 95% от пациентите да били съответно с цироза клас В по СРТ и скор по модел за терминална чернодробна недостатъчност (Model for End Stage Liver Disease, MELD) ≤ 15 на изходното ниво.

Таблица 14 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-4 по HCV генотип.

**Таблица 14: ТВО12 в проучване ASTRAL-4 по HCV генотип**

|                            | Epclusa за 12 седмици (n = 90) | Epclusa + RBV за 12 седмици (n = 87) | Epclusa за 24 седмици (n = 90) |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Общо ТВО12</b>          | 83% (75/90)                    | 94% (82/87)                          | 86% (77/90)                    |
| <b>Генотип 1</b>           | 88% (60/68)                    | 96% (65/68)                          | 92% (65/71)                    |
| <b>Генотип 1a</b>          | 88% (44/50)                    | 94% (51/54)                          | 93% (51/55)                    |
| <b>Генотип 1b</b>          | 89% (16/18)                    | 100% (14/14)                         | 88% (14/16)                    |
| <b>Генотип 3</b>           | 50% (7/14)                     | 85% (11/13)                          | 50% (6/12)                     |
| <b>Генотипове 2, 4 и 6</b> | 100% (8/8) <sup>a</sup>        | 100% (6/6) <sup>b</sup>              | 86% (6/7) <sup>b</sup>         |

а. n = 4 за генотип 2 и n = 4 за генотип 4

б. n = 4 за генотип 2 и n = 2 за генотип 4

в. n = 4 за генотип 2, n = 2 за генотип 4 и n = 1 за генотип 6.

Таблица 15 представя вирусологичния резултат за пациенти с инфекция с HCV генотип 1 или 3 в проучването ASTRAL-4.

Никои от пациентите с инфекция с HCV генотип 2, 4 или 6 не е бил с вирусологичен неуспех.

**Таблица 15: Вирусологичен резултат за пациенти с инфекция с HCV генотип 1 и 3 в проучването ASTRAL-4.**

|   | Epclusa за 12 седмици | Epclusa + RBV за 12 седмици | Epclusa за 24 седмици    |
|---|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Вирусологичен неуспех (рецидив и неуспех по време на лечението) |                       |                             |                          |
| <b>Генотип 1<sup>a</sup></b>                                    | 7% (5/68)             | 1% (1/68)                   | 4% (3/71)                |
| <b>Генотип 1a</b>   | 6% (3/50)             | 2% (1/54)                   | 4% (2/55)                |
| <b>Генотип 1b</b>   | 11% (2/18)            | 0% (0/14)                   | 6% (1/16)                |
| <b>Генотип 3</b>  | 43% (6/14)            | 15% (2 <sup>b</sup> /13)    | 42% (5 <sup>b</sup> /12) |
| <b>Други<sup>c</sup></b>  | 5% (4/82)             | 2% (2/81)                   | 5% (4/83)                |

а. Никои от пациентите с инфекция с HCV генотип 1 не е бил с вирусологичен неуспех.

б. Един пациент е бил с вирусологичен неуспех по време на лечението. Фармакокинетичните данни при този пациент съответстват на неспазване на инструкциите във връзка с лечението.

в. Един пациент е бил с вирусологичен неуспех по време на лечението.

г. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех.

Промени в скората по СРТ при пациентите, постигнали SVR 12 в ASTRAL-4 (всички 3 схеми) са показани в таблица 16-ти

**Таблица 16: Промени в скората по СРТ от изходно ниво до седмица 12 и 25 след лечението при пациентите, постигнали SVR12, ASTRAL-4**

|   | Албумин         | Билирубин       | INR             | Асцит           | Енцефалопатия   |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Седмица 12 след лечението (N=236), % (n/N)</b> |                 |                 |                 |                 |                 |
| Намален скор (подобрене)                          | 34,5% (79/229)  | 17,9% (41/229)  | 2,2% (5/229)    | 7,9% (18/229)   | 5,2% (12/229)   |
| Без промяна                                       | 60,3% (138/229) | 76,4% (175/229) | 96,5% (221/229) | 89,1% (204/229) | 91,3% (209/229) |
| Повишен скор (влошаване)                          | 5,2% (12/229)   | 5,7% (13/229)   | 1,3% (3/229)    | 3,1% (7/229)    | 3,5% (8/229)    |
| Без скор  | 7               | 7               | 7               | 7               | 7               |
| <b>Седмица 24 след лечението (N=236), % (n/N)</b> |                 |                 |                 |                 |                 |
| Намален скор (подобрене)                          | 39,4% (84/213)  | 16,4% (35/213)  | 2,3% (5/213)    | 15,0% (32/213)  | 9,4% (20/213)   |
| Без промяна                                       | 54,0% (115/213) | 80,8% (172/213) | 94,8% (202/213) | 81,2% (173/213) | 88,3% (188/213) |
| Повишен скор (влошаване)                          | 6,6% (14/213)   | 2,8% (6/213)    | 2,8% (6/213)    | 3,8% (8/213)    | 2,3% (5/213)    |
| Без скор  | 23              | 23              | 23              | 23              | 23              |



Забележка: Честотата на асцит на изходно ниво е била: 20% без асцит, 77% лек/умерен, 3% тежък  
Честотата на енцефалопатия за изходно ниво е била: 38% без енцефалопатия, 62% степен 1-2.

*Клинични проучвания при пациенти с HCV/HIV-1 коинфекция – ASTRAL-5 (проучване 1202)*  
ASTRAL-5 оценяват 12-седмично лечение с Epclusa при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 или 4, които са били коинфектирани с HIV-1 (HCV генотип 5 и 6 са били допустими, но такива пациенти не са включени). Пациентите са били на стабилна HIV-1 антиретровирусна терапия, включваща емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или абакавир/ламивудин, прилагани с усилен с ритонавир протеазен инхибитор (атазанавир, дарунавир или лопинавир), рилпивириин, ралтегравир или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат/елвитегравир/кобицистат.

За лекуваните 106 пациенти медианата на възрастта е била 57 години (диапазон: 25 до 72); 86% от пациентите са били мъже; 51% са били от бяла раса; 45% са били чернокожи; 22% на изходно ниво са били с индекс на телесна маса  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 19 пациенти (18%) са имали компенсирана цироза и 29% са били лекувани преди. Средната стойност на общия брой CD4+ клетки е била 598 клетки/ $\mu\text{l}$  (диапазон: 183–1513 клетки/ $\mu\text{l}$ ).

Таблица 17 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-5 по HCV генотип.

**Таблица 17: TBO12 в проучване ASTRAL-5 по HCV генотип**

|   | Epclusa за 12 седмици<br>(n = 106) |                   |                   |                  |                  |                  |                 |
|---|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
|   | Общо<br>(всички GT)<br>(n = 106)   | GT-1              |                   |                  | GT-2<br>(n = 11) | GT-3<br>(n = 12) | GT-4<br>(n = 5) |
|   |                                    | GT-1a<br>(n = 66) | GT-1b<br>(n = 12) | Общо<br>(n = 78) |                  |                  |                 |
| TBO12                                       | 95%<br>(101/106)                   | 95%<br>(63/66)    | 92%<br>(11/12)    | 95%<br>(74/78)   | 100%<br>(11/11)  | 92%<br>(11/12)   | 100%<br>(5/5)   |
| Изход при пациенти без TBO                  |                                    |                   |                   |                  |                  |                  |                 |
| Вирусологичен неуспех по време на лечението | 0/106                              | 0/66              | 0/12              | 0/78             | 0/11             | 0/12             | 0/5             |
| Рецидив <sup>a</sup>                        | 2%<br>(2/103)                      | 3%<br>(2/65)      | 0/11              | 3%<br>(2/76)     | 0/11             | 0/11             | 0/5             |
| Други <sup>b</sup>                          | 3%<br>(3/106)                      | 2%<br>(1/66)      | 8%<br>(1/12)      | 3%<br>(2/78)     | 0/11             | 8%<br>(1/12)     | 0/5             |

GT = генотип

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациентите с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали TBO12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех.

TBO12 е постигнат при 19/19 пациенти с цироза. При нито един пациент не е имало ребаунд ефект на HIV-1 по време на проучването и броят на CD4+ клетките е бил стабилен по време на лечението.

#### *Педиатрична популация*

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Epclusa в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

#### *Старческа възраст*

Клиничните проучвания на Epclusa са включвали 156 пациенти на възраст 65 и повече години (12% от общия брой на пациентите в клиничните фаза 3 проучвания). Степента на отговор, наблюдавана при пациенти  $\geq 65$  години, е сходна с тази при пациенти < 65 години във всички терапевтични групи.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Фармакокинетичните свойства на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти с хроничен хепатит С. След перорално приложение софосбувир се абсорбира бързо и медиана на пиковата плазмена концентрация се наблюдава 1 час след приема на дозата. Медиана на пиковата плазмена концентрация на GS-331007 се наблюдава 3 часа след приема на дозата. Медиана на пиковите плазмени концентрации на велпатасвир се наблюдава 3 часа след приема на дозата.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, средната  $AUC_{0-24}$  в стационарно състояние за софосбувир ( $n = 982$ ), GS-331007 ( $n = 1428$ ) и велпатасвир ( $n = 1425$ ) е съответно 1260, 13 970 и 2970  $ng \cdot h/ml$ .  $C_{max}$  в стационарно състояние за софосбувир, GS-331007 и велпатасвир е съответно 566, 868 и 259  $ng/ml$ .  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  за софосбувир и GS-331007 са сходни при здрави възрастни и пациенти с инфекция с HCV. В сравнение със здрави индивиди ( $n = 331$ )  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  за велпатасвир са съответно 37% и 41% по-ниски при инфектирани с HCV пациенти.

### Влияние на храната

В сравнение с приема на гладно, прилагането на единична доза Epclusa с умерено съдържание на мазнини (~600 kcal, 30% мазнини) или богата на мазнини (~800 kcal, 50% мазнини) храна води до съответно 34% и 21% повишаване на  $AUC_{0-inf}$  на велпатасвир и до съответно 31% и 5% повишаване на  $C_{max}$  на велпатасвир. Прилагането с храна с умерено съдържание на мазнини или с богата на мазнини храна повишава  $AUC_{0-inf}$  на софосбувир съответно с 60% и 78%, но не повлиява в значителна степен  $C_{max}$  на софосбувир. Прилагането с храна с умерено или високо съдържание на мазнини не променя стойностите на  $AUC_{0-inf}$  на GS-331007, но води до понижаване със съответно 25% и 37% в стойностите на  $C_{max}$ . Степента на отговор в проучванията от фаза 3 е сходна между инфектираните с HCV пациенти, които са получавали Epclusa с храна и без храна. Epclusa може да се прилага независимо от приема на храна.

### Разпределение

Софосбувир се свързва приблизително 61–65% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в диапазона от 1  $\mu g/ml$  до 20  $\mu g/ml$ . Свързването с протеините на GS-331007 е минимално в човешката плазма. След единична доза от 400 mg [ $^{14}C$ ]-софосбувир при здрави доброволци съотношението на [ $^{14}C$ ]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е приблизително 0,7.

Велпатасвир се свързва > 99,5% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в диапазона от 0,09  $\mu g/ml$  до 1,8  $\mu g/ml$ . След единична доза от 100 mg [ $^{14}C$ ]-велпатасвир при здрави доброволци, съотношението на [ $^{14}C$ ]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е в интервала между 0,52 и 0,67.

### Биотрансформация

Софосбувир се метаболизира основно в черния дроб до получаване на фармакологично активния метаболит, нуклеозиден аналог под формата на трифосфат, GS-461203. Пътят на метаболитно активиране включва последваща хидролиза на карбоксилната естерна група, която се катализира от човешки катепсин А (CatA) или карбоксилестераза 1 (CES1), и фосфорамидатно разцепване чрез хистидин триада нуклеотид-свързващ протеин 1 (HINT1), последвано от фосфорилиране посредством пиримидин-нуклеотидния път на биосинтеза. Дефосфорилирането води до образуване на нуклеозиден метаболит GS-331007, който не може да бъде ефективно рефосфорилиран и не притежава анти-HCV активност *in vitro*. Софосбувир и GS-331007 не са субстрати или инхибитори на UGT1A1 или CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 изоензими. След единична перорална доза от 400 mg [ $^{14}C$ ]-софосбувир, GS-331007 съставлява приблизително > 90% от общата системна експозиция.

Велпатасвир е субстрат на CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 с бавен метаболизъм. След единична доза от 100 mg [ $^{14}C$ ]-велпатасвир, основната част (> 98%) от радиоактивността в плазмата е

основното вещество. Идентифицираните в човешката плазма метаболити са монохидроксилиран и дезметилиран велпатасвир. Във фекалиите велпатасвир се открива главно в непроменен вид.

#### Елиминиране

След единична перорална доза от 400 mg [<sup>14</sup>C]-софосбувир средното общо възстановяване на [<sup>14</sup>C]-радиоактивността е над 92%, като приблизително 80%, 14% и 2,5% се излъчват съответно с урината, фекалиите и издишания въздух. По-голямата част от дозата софосбувир, екскретирана в урината е GS-331007 (78%), докато само 3,5% са излъчени под формата на софосбувир. Тези данни показват, че бъбречният клирънс е основният път на елиминиране на GS-331007. Медианата на терминалния полуживот на софосбувир и GS-331007 след приложение на Erclusa е съответно 0,5 и 25 часа.

След единична перорална доза от 100 mg [<sup>14</sup>C]-велпатасвир средното общо възстановяване на [<sup>14</sup>C]-радиоактивността е 95%, като приблизително 94% и 0,4% се излъчват съответно с фекалиите и урината. Във фекалиите велпатасвир остава главно в непроменен вид и съставлява средно 77% от приложената доза, следван от монохидроксилно производно на велпатасвир (5,9%) и дезметилиран велпатасвир (3,0%). Тези данни показват, че жлъчната екскреция на основното вещество е главен път на елиминиране на велпатасвир. Медианата на терминалния полуживот на велпатасвир след приложение на Erclusa е приблизително 15 часа.

#### Линейност/нелинейност:

AUC за велпатасвир се увеличава почти пропорционално на дозата в дозовия интервал от 25 mg до 150 mg. AUC на софосбувир и GS-331007 са почти пропорционални на дозата в дозовия интервал от 200 mg до 1200 mg.

#### In vitro потенциал на софосбувир/велпатасвир за взаимодействие лекарство-лекарство.

Софосбувир и велпатасвир са субстрати на лекарствените транспортери P-gp и BCRP, докато GS-331007 не е. Велпатасвир е също субстрат и на OATP1B. *In vitro* е наблюдаван бавен метаболизъм на велпатасвир чрез CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4.

Велпатасвир е инхибитор на лекарствените транспортери P-gp, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3 и участието му в лекарствени взаимодействия с тези транспортери се ограничава главно до процеса на абсорбция. В клинично значими плазмени концентрации велпатасвир не е инхибитор на чернодробните транспортери експортна помпа за жлъчни соли (BSEP), натриево-таурохолатен котранспортер (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 или транспортер на органични катиони (OCT) 1, бъбречните транспортери OCT2, OAT1, OAT3, протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) или протеин 1 на множествена лекарствена и токсинна екструзия (MATE), или CYP или ензимите на уридин глюкоронилтрансферазата (UGT) 1A1.

Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори на лекарствените транспортери P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. GS-331007 не е инхибитор на OAT1, OCT2 и MATE1.

#### Фармакокинетика при специални популации

##### *Раса и пол*

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за софосбувир, GS-331007 или велпатасвир, които да са свързани с пола или расата.

##### *Старческа възраст*

Популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че в рамките на анализирания възрастов диапазон (18 до 82 години) възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир, GS-331007 или велпатасвир.

##### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена при HCV-отрицателни пациенти, с леко (eGFR  $\geq$  50 и < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), умерено (eGFR  $\geq$  30 и < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) и тежко бъбречно

увреждане ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), налагаща хемодиализа, след прилагане на единична доза от 400 mg софосбувир. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ( $eGFR > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ),  $AUC_{0-\text{inf}}$  за софосбувир е 61%, 107% и 171% по-висока при леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, докато  $AUC_{0-\text{inf}}$  за GS-331007 е по-висока съответно с 55%, 88% и 451%. При пациенти с ТБН, налагаща хемодиализа,  $AUC_{0-\text{inf}}$  за софосбувир е 28% по-висока, когато софосбувир е прилаган 1 час преди хемодиализа в сравнение с 60%, когато софосбувир е прилаган 1 час след хемодиализа.  $AUC_{0-\text{inf}}$  за GS-331007 при пациенти с ТБН, на които е прилаган софосбувир 1 час преди или 1 час след хемодиализа е съответно най-малко 10 пъти и 20 пъти по-висока. GS-331007 ефективно се отстранява чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 53%. След единична доза от 400 mg софосбувир 4-часова хемодиализа отстранява 18% от приложената доза (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на велпатасвир е проучена при прилагане на единична доза от 100 mg велпатасвир при HCV-отрицателни пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $eGFR < 30 \text{ ml/min}$  по Cockcroft-Gault). В сравнение с участници с нормална бъбречна функция  $AUC_{\text{inf}}$  на велпатасвир е 50% по висока при участниците с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена след 7-дневно приложение на 400 mg софосбувир при инфектирани с HCV пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (клас В и С по СРТ). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция  $AUC_{0-24}$  за софосбувир е 126% и 143% по-висока при умерено и тежко чернодробно увреждане, докато  $AUC_{0-24}$  за GS-331007 е съответно 18% и 9% по-висока. Фармакокинетичният анализ на популациите при инфектирани с HCV пациенти показва, че цирозата (включително декомпенсирана цироза) няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир и GS-331007.

Фармакокинетиката на велпатасвир е проучена с единична доза от 100 mg велпатасвир при HCV-отрицателни пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (клас В и С по СРТ). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция общата плазмена експозиция на велпатасвир ( $AUC_{\text{inf}}$ ) е подобна на тази при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. Фармакокинетичният анализ на популациите при инфектирани с HCV пациенти показва, че цирозата (включително декомпенсирана цироза) няма клинично значим ефект върху експозицията на велпатасвир (вж. точка 4.2).

#### *Телесно тегло*

Според фармакокинетичния анализ на популациите телесното тегло няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир или велпатасвир.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир при педиатрични пациенти не е установена (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Софосбувир

Експозицията към софосбувир при проучвания при гризачи не може да се установи, вероятно поради висока естеразна активност, а експозицията към основния метаболит GS-331007 е използвана за изчисляване на границите на експозицията.

Софосбувир не показва генотоксичност в батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. При проучвания за токсичност върху развитието със софосбувир при плъхове и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти. При проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове софосбувир не показва нежелани ефекти по отношение на поведението, репродукцията или развитието на потомството.

Софосбувир не показва карциногенност при 2-годишни проучвания за карциногенност при мишки и плъхове при нива на експозиция на GS-331007 съответно до 15 и 9 пъти по високи от нивата на експозиция при хора.

#### Велпатасвир

Велпатасвир не показва генотоксичност в батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Велпатасвир не показва карциногенност в 6-месечното проучване при gasH2 трансгенни мишки и 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове, съответно при експозиции най-малко 50 пъти и 5 пъти по-високи от експозицията при хора.

Велпатасвир не оказва нежелани ефекти върху чифтосването и фертилитета. При проучванията за токсичност върху развитието на велпатасвир при плъхове и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти по отношение на развитието при експозиции (AUC) съответно приблизително 31 и 6 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза. Възможен е обаче тератогенен ефект при зайци, при които общите висцерални малформации са се увеличили при животни с експозиции (AUC) максимум 0,7 пъти повече от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза. Значението за хората на тази находка не е известно. При проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове велпатасвир не показва нежелани ефекти върху поведението, репродукцията или развитието на потомството при експозиции (AUC) приблизително 5 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Коповидон  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид  
Полиетиленгликол  
Талк  
Червен железен оксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките Eprclusa се предлагат в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова запушалка с полиестерна спирала, съдържащи 28 филмирани таблетки.

Предлагат се следните видове опаковки: картонени опаковки, всяка съдържаща по 1 бутилка с по 28 филмирани таблетки.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1116/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 06 Юли 2016

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПУР трябва да изпълни следните мерки:

| Описание   | Срок       |
|--|------------|
| За да оцени повторната поява на хепатоцелуларен карцином, свързан с Epclusa, ПРУ ще проведе и представи резултатите от проспективно проучване за безопасност, като използва данните от кохорта от добре дефинирана група от пациенти, на основата на одобрен протокол. Крайният доклад от проучването ще бъде представен до: | Q2 2021 г. |



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erclusa 400 mg/100 mg филмирани таблетки  
софосбувир/велпатасвир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир и 100 mg велпатасвир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1116/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erclusa [само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Epclusa 400 mg/100 mg филмирани таблетки софосбувир/велпатасвир (sofosbuvir/velpatasvir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Epclusa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Epclusa
3. Как да приемате Epclusa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Epclusa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Epclusa и за какво се използва

Epclusa е лекарство, което съдържа активните вещества софосбувир и велпатасвир в една таблетка. То се прилага за лечение на хронична (продължителна) вирусна инфекция на черния дроб, наречена хепатит С при възрастни на и над 18 години.

Активните вещества в това лекарство действат заедно, като блокират два различни белтъка, от които вирусът има нужда, за да расте и да се самовъзпроизвежда, което позволява инфекцията да бъде трайно премахната от организма.

Epclusa понякога се взема заедно с друго лекарство – рибавирин.

Много е важно да прочетете и листовките на другите лекарства, които ще приемате едновременно с Epclusa. Ако имате някакви въпроси относно Вашите лекарства, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Epclusa

##### Не приемайте Epclusa

- Ако сте алергични към софосбувир, велпатасвир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на настоящата листовка).

→ Ако това се отнася до Вас, **не вземайте Epclusa и незабавно съобщете на Вашия лекар.**

- Ако в момента приемате някое от следните лекарства:

- **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използвани за лечение на инфекции, включително туберкулоза);

- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum* – лекарство от растителен произход, използвано за лечение на депресия);
- **карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);

### Предупреждения и предпазни мерки

Информирайте Вашия лекар, ако:

- **имате проблеми с черния дроб**, различни от хепатит С, например:
  - **ако имате** настояща или предишна инфекция с вируса на **хепатит В**, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение;
  - **ако Ви е направена чернодробна трансплантация**
- **имате бъбречни проблеми**, тъй като Erclusa не е напълно изследван при пациенти с тежки бъбречни проблеми;
- **ви е провеждано лечение за инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ)**, тъй като Вашият лекар може да поиска да Ви проследява по-внимателно.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Erclusa, ако:

- понастоящем приемате или през последните няколко месеца сте приемали лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (Вашият лекар може да обмисли алтернативни лечения, ако сте приемали това лекарство).
- имате диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или адаптиране на противодиабетните Ви лекарства след започване на лечение с Erclusa. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Erclusa.

**Незабавно информирайте Вашия лекар**, ако сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и ако по време на лечението получите:

- задух
- прималаяване
- сърцебиене
- припадък

### Кръвни изследвания

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди, по време на и след лечението с Erclusa. Това се прави:

- за да може Вашият лекар да реши дали да приемате Erclusa и колко дълго;
- за да може Вашият лекар да потвърди, че лечението е дало резултат и че нямате повече вируса на хепатит С.

### Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на Erclusa при деца и юноши все още не е проучена.

### Други лекарства и Erclusa

**Информирайте Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

Ако не сте сигурни говорете с Вашия лекар или фармацевт.

**Някои лекарства не трябва да се приемат едновременно с Erclusa.**

- **Не приемайте никое друго лекарство, което съдържа софосбувир – едно от активните вещества в Erclusa.**

**Информирайте Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате някое от посочените по-долу лекарства:

- **амиодарон**, използван за лечение на неравномерен сърдечен ритъм;
- **рифапентин** (антибиотик, използван за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
- **окскарбазепин** (лекарство за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);
- **тенофовир дизопростил фумарат** или друго лекарство, съдържащо тенофовир дизопростил фумарат, използвано за лечение на инфекция с ХИВ;
- **ефавиренц**, използван за лечение на инфекция с ХИВ;
- **дигоксин**, използван за лечение на сърдечни заболявания;
- **дабигатран**, използван за разреждане на кръвта;
- **модафинил**, използван за лечение на смущения в съня;
- **розувастатин** или **други статини**, използвани за лечение на високи нива на холестерол.

Приемът на Erclusa с всяко от тези лекарства може да попречи на правилното действие на лекарствата Ви или да влоши някои нежелани реакции. Може да се наложи Вашият лекар да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате. Тази промяна може да засяга Erclusa или друго лекарство, което приемате.

- **Посъветвайте се с лекар или фармацевт**, ако вземате лекарства, използвани за лечение на **стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс**, тъй като могат да увеличат количеството велпатасвир в кръвта Ви. Тези лекарства включват:
  - антиацидни средства (като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат). Тези средства трябва да се приемат поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Erclusa;
  - инхибитори на протонната помпа (като омепразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и езомепразол). Erclusa трябва да се приема с храна, 4 часа преди приема на инхибитор на протонната помпа.
  - H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти (като фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин). Ако се нуждаете от високи дози от тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство вместо това или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

Тези лекарства могат да понижат количеството на велпатасвир в кръвта Ви. Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар или ще Ви даде друго лекарство за стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, или ще Ви препоръча как и кога да приемате това лекарство.

### **Бременност и контрацепция**

Не са известни ефектите на Erclusa по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Erclusa понякога се използва заедно с рибавирин. Рибавирин може да увреди плода. Затова е много важно Вие (или ако сте мъж – Вашата партньорка) да не забременявате по време на тази терапия или известно време след приключване на лечението. Трябва да прочетете много внимателно раздел „Бременност“ в листовката на рибавирин. Попитайте Вашия лекар за ефикасен метод против забременяване, който да е подходящ за Вас и партньора Ви.

### **Кърмене**

**Не кърмете по време на лечение с Erclusa.** Не е известно дали софосбувир или велпатасвир, двете активни вещества на Erclusa, преминават в кърмата при хора.

### **Шофиране и работа с машини**

Erclusa не повлиява способността за шофиране и работа с машини.



### 3. Как да приемате Epclusa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Препоръчителна доза

Препоръчителната доза е **една таблетка веднъж дневно за 12 седмици**.

Поглъщайте таблетката цяла, със или без храна. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разчупвате таблетката, тъй като е много горчива.

**Ако приемате антиацидно средство**, приемайте го поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Epclusa.

**Ако приемате инхибитор на протонната помпа**, приемайте Epclusa с храна, 4 часа преди приема на инхибитор на протонната помпа.

**Ако повърнете, след като сте приели Epclusa**, това може да повлияе на количеството на Epclusa в кръвта. Това може да отслаби действието на Epclusa.

- Ако повърнете **по-малко от 3 часа** след приема на Epclusa, приемете още една таблетка.
- Ако повърнете **повече от 3 часа** след приема на Epclusa, не е необходимо да приемате друга таблетка до времето за следващата Ви редовно назначена таблетка.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза Epclusa

Ако случайно сте приели повече от препоръчителната доза, трябва да се свържете с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ за съвет. Носете бутилката с таблетките със себе си, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

#### Ако сте пропуснали да приемете Epclusa

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако все пак сте пропуснали доза, изчислете колко време е изминало след последния Ви прием на Epclusa:

- **Ако това е в рамките на 18 часа** от момента, в който обичайно приемате Epclusa, трябва да приемете таблетката възможно най-скоро. След това приемете следващата доза в обичайното за Вас време.
- **Ако това е след 18 часа или повече** от момента в който обичайно приемате Epclusa, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза (две дози през много малък интервал от време).

#### Не спирайте приема на Epclusa

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако не Ви е указано от Вашия лекар. Много е важно да завършите пълния курс на лечение, за да дадете възможност на лекарството да Ви излекува от инфекцията с вируса на хепатит С.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

→Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

## **Съобщаване на нежелани реакции**

**Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Epclusa**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Epclusa**

- **Активните вещества са** софосбувир и велпатасвир. Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир и 100 mg велпатасвир.
- **Другите съставки са**  
*Ядро на таблетката:*  
Коповидон, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат  
  
*Филмово покритие:*  
Поливинилов алкохол, титанов диоксид, полиетиленгликолу, талк, червен железен оксид

### **Как изглежда Epclusa и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки са розови, с форма на окръглен диамант, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „7916“ от другата. Таблетката е с дължина 20 mm и ширина 10 mm.

Предлагат се следните видове опаковки:

- картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки

### **Притежател на разрешението за употреба**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.