

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Epclusa 400 mg/100 mg filmom obložene tablete  
Epclusa 200 mg/50 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Epclusa 400 mg/100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira i 100 mg velpatasvira.

Epclusa 200 mg/50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sofosbuvira i 50 mg velpatasvira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

Epclusa 400 mg/100 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, filmom obložena tableta u obliku dijamanta, dimenzija 20 mm x 10 mm, s utisnutim „GSI“ na jednoj strani i „7916“ na drugoj strani.

Epclusa 200 mg/50 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, filmom obložena tableta ovalnog oblika, dimenzija 14 mm x 7 mm, s utisnutim „GSI“ na jednoj strani i „S/V“ na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Epclusa je indicirana za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) u bolesnika u dobi od 6 i više godina i tjelesne težine najmanje 17 kg (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Epclusa treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s infekcijom HCV-a.

#### Doziranje

U odraslih, preporučena doza lijeka Epclusa je jedna tableta od 400 mg/100 mg, peroralno, jedanput na dan s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 17 kg, preporučena doza lijeka Epclusa temelji se na tjelesnoj težini kako je navedeno u tablici 3 (vidjeti dio 5.2).

**Tablica 1: Preporučeno liječenje i trajanje liječenja u odraslih bez obzira na genotip HCV-a**

Populacija odraslih bolesnika <sup>a</sup>	Liječenje i trajanje
Bolesnici bez ciroze i bolesnici s kompenziranom cirozom	Epclusa tijekom 12 tjedana  Za bolesnike zaražene genotipom 3 s kompenziranom cirozom možda će se razmotriti dodavanje ribavirina (vidjeti dio 5.1)
Bolesnici s dekompenziranom cirozom	Epclusa + ribavirin tijekom 12 tjedana

a. Uključuje bolesnike koji su istodobno zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV) i bolesnike zaražene rekurentnim HCV-om poslije transplantacije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Kad se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte također sažetak opisa svojstava lijeka koji sadrži ribavirin.

Sljedeća doza preporučuje se u odraslih kada je ribavirin podijeljen u dvije dnevne doze i kada se daje uz obrok:

**Tablica 2: Smjernice za doziranje ribavirina kada se primjenjuje s lijekom Epclusa u odraslih s dekompenziranom cirozom**

Odrasli bolesnik	Doza ribavirina
Ciroza Child-Pugh-Turcotte (CPT) stadija B prije transplantacije:	1000 mg po danu za bolesnike < 75 kg i 1200 mg za bolesnike težine $\geq$ 75 kg
Ciroza CPT stadija C prije transplantacije  CPT stadij B ili C nakon transplantacije	Početna doza od 600 mg koja se može titrirati do najviše 1000/1200 mg (1000 mg za bolesnike težine < 75 kg i 1200 mg za bolesnike težine $\geq$ 75 kg) ako se dobro podnosi. Ako se početna doza ne podnosi dobro, dozu je potrebno sniziti kako je klinički indicirano na temelju razina hemoglobina.

Ako se ribavirin primjenjuje u odraslih bolesnika zaraženih genotipom 3 s kompenziranom cirozom (prije ili poslije transplantacije), preporučena doza ribavirina je 1000/1200 mg (1000 mg za odrasle bolesnike težine < 75 kg i 1200 mg za odrasle bolesnike težine  $\geq$  75 kg).

Za modifikacije doze ribavirina vidjeti sažetak opis svojstava lijeka koji sadrži ribavirin.

**Tablica 3: Preporučeno liječenje i trajanje liječenja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 17 kg bez obzira na genotip HCV-a**

Tjelesna težina (kg)	Doziranje tableta Epclusa	Dnevna doza sofosbuvira/velpatasvira	Preporučeni režim liječenja
$\geq$ 30	jedna tableta od 400 mg/100 mg jedanput na dan  ili  dvije tablete od 200 mg/50 mg jedanput na dan	400 mg/100 mg na dan	Epclusa tijekom 12 tjedana
17 do < 30	jedna tableta od 200 mg/50 mg jedanput na dan	200 mg/50 mg na dan	

Bolesnike treba uputiti da uzmu dodatnu tabletu lijeka Epclusa ako povraćanje nastupi unutar tri sata od uzimanja doze. Ako povraćanje nastupi nakon tri sata od uzimanja doze, nije potrebno uzeti dodatnu dozu lijeka Epclusa (vidjeti dio 5.1).

Ako se propusti uzeti doza lijeka Epclusa, a još nije proteklo 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike treba uputiti da uzmu tabletu čim prije i zatim uzmu sljedeću dozu u uobičajeno

vrijeme. Ako je proteklo više od 18 sati, onda bolesnike treba uputiti da pričekaju i uzmu sljedeću dozu lijeka Epclusa u uobičajeno vrijeme. Bolesnike treba uputiti da ne uzimaju dvostruku dozu lijeka Epclusa.

*Odrasli bolesnici u kojih je prethodna terapija režimom koji sadrži NS5A bila neuspješna*  
Mogu se razmotriti Epclusa + ribavirin tijekom 24 tjedna (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje bubrega*

Ne preporučuje se prilagodba doze lijeka Epclusa u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) koji zahtijeva hemodijalizu. U tih se bolesnika Epclusa može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2).

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (CPT stadij A, B ili C) (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost lijeka Epclusa procijenjeni su u bolesnika s cirozom jetre CPT stadija B, ali ne u bolesnika s cirozom CPT stadija C (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epclusa u djece u dobi manjoj od 6 godina i tjelesne težine manje od 17 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Bolesnike treba uputiti da tabletu(e) progutaju cijelu(e) s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Zbog gorkog okusa preporučuje se ne žvakati niti drobiti filmom obloženu tabletu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Lijekovi koji su jaki induktori P-glikoproteina (P-gp) i/ili jaki induktori citokroma P450 (CYP) (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin i gospina trava) (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Epclusa se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže sofosbuvir.

#### Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir primjenjivali u kombinaciji s amiodaronom. Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana, no slučajevi s duljim vremenom do nastupa bradikardije opaženi su i u razdoblju do uglavnom 2 tjedna nakon početka liječenja HCV-a.

Amiodaron se smije primjenjivati samo u bolesnika koji primaju lijek Epclusa u slučajevima kada se drugi alternativni antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se kardiološki nadzor i hospitalizacija tijekom prvih 48 sati istodobne primjene, nakon čega je tijekom najmanje prva 2 tjedna liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvencije.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, kardiološki nadzor opisan u tekstu iznad treba također provesti u bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju lijekom Epclusa.

Sve bolesnike koji istodobno primaju ili su nedavno primali amiodaron treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im treba savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ako osjete iste.

#### Koinfekcija HCV-om/HBV-om (virusom hepatitisa B)

Tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antiviroticima, zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

#### Bolesnici u kojih je prethodna terapija režimom koji sadrži inhibitor NS5A bila neuspješna

Nema kliničkih podataka koji bi poduprli djelotvornost sofosbuvira/velpatasvira za liječenje bolesnika u kojih je liječenje režimom koji sadrži drugi inhibitor NS5A bilo neuspješno. Međutim, na temelju varijanti NS5A povezanih s rezistencijom koje se obično primjećuju u bolesnika u kojih je terapija drugim režimom koji sadrži inhibitor NS5A bila neuspješna, *in vitro* farmakologije velpatasvira i ishoda liječenja sofosbuvikom/velpatasvirom u bolesnika koji nisu bili liječeni s inhibitorom NS5A s početnim varijantama NS5A povezanim s rezistencijom uključenih u ispitivanja ASTRAL, liječenje lijekom Epclusa + RBV tijekom 24 tjedna može se razmatrati za bolesnike u kojih je terapija režimom koji sadrži inhibitor NS5A bila neuspješna i za koje se smatra da su izloženi velikom riziku od kliničke progresije bolesti te koji nemaju alternativnih opcija liječenja.

#### Oštećenje bubrega

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ESRD-om koji zahtijeva hemodijalizu. Epclusa se u tih bolesnika može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Kada se Epclusa primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za bolesnike s klirensom kreatinina < 50 ml/min (vidjeti dio 5.2).

#### Primjena s umjerenim induktorima P-gp-a i/ili umjerenim induktorima CYP-a

Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a i/ili umjereni induktori CYP-a (npr. efavirenz, modafinil, okskarbazepin ili rifapentin) mogu smanjiti koncentracije sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi što dovodi do smanjenog terapijskog učinka lijeka Epclusa. Istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Epclusa se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

#### Upotreba s određenim antiretrovirusnim režimima za HIV

Pokazalo se da Epclusa povećava izloženost tenofoviru, naročito kada se primjenjuje zajedno s režimom za HIV koji sadrži tenofovidizoproksilfumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofovidizoproksilfumarata uz lijek Epclusa i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je razmotriti moguće rizike i koristi povezane s istodobnom primjenom lijeka Epclusa s tabletom fiksne kombinacije koja sadrži elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovidizoproksilfumarat ili tenofovidizoproksilfumaratom danim zajedno s pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. atazanavirom ili darunavirom), naročito kod bolesnika s povećanim rizikom od disfunkcije bubrega. Bolesnike koji primaju lijek Epclusa istodobno s

elvitegravinom/kobicistatom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilfumaratom ili s tenofoviridizoproksilfumaratom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze treba pratiti radi nuspojava povezanih s tenofovirom. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tenofoviridizoproksilfumarat, emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat radi preporuka o praćenju bubrega.

#### Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirusnim lijekovima treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijekove protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima.

#### Ciroza jetre CPT stadija C

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epclusa nije procijenjena u bolesnika s cirozom jetre CPT stadija C (vidjeti dio 5.1).

#### Bolesnici s transplantiranom jetrom

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epclusa u liječenju infekcije HCV-om u bolesnika u kojih je transplantirana jetra nisu procijenjene. Liječenje lijekom Epclusa sukladno preporučenom doziranju (vidjeti dio 4.2) treba provoditi prema procjeni mogućih koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Budući da Epclusa sadrži sofosbuvir i velpatasvir, sve interakcije koje su bile utvrđene s ove dvije djelatne tvari zasebno mogu nastati i s lijekom Epclusa.

#### Mogućnost utjecaja lijeka Epclusa na druge lijekove

Velpatasvir je inhibitor prijenosnika lijeka P-gp-a, proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptida za prienos organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 i OATP1B3. Istodobna primjena lijeka Epclusa s lijekovima koji su supstrati ovih prijenosnika može povećati izloženost takvih lijekova. Vidjeti tablicu 4 za primjere interakcija s osjetljivim supstratima P-gp-a (digoksin), BCRP-a (rosuvastatin) i OATP-a (pravastatin).

#### Mogućnost utjecaja drugih lijekova na lijek Epclusa

Sofosbuvir i velpatasvir supstrati su prijenosnika lijekova P-gp-a i BCRP-a. Velpatasvir je također supstrat prijenosnika lijeka OATP1B. *In vitro* je opažena spora metabolička izmjena velpatasvira putem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4. Lijekovi koji su jaki induktori P-gp-a i/ili jaki induktori CYP2B6, CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, rifampicin, rifabutin i gospina trava) mogu smanjiti koncentracije sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka sofosbuvira/velpatasvira. Primjena takvih lijekova s lijekom Epclusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a i/ili umjereni induktori CYP-a (npr. efavirenz, modafinil, okskarbazepin ili rifapentin) mogu smanjiti koncentraciju sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Epclusa. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Epclusa (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena s lijekovima koji inhibiraju P-gp ili BCRP može povisiti koncentracije sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi. Lijekovi koji inhibiraju OATP, CYP2B6, CYP2C8 ili CYP3A4 mogu povisiti koncentraciju velpatasvira u plazmi. Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijeka s lijekom Epclusa posredovane inhibitorima P-gp-a, BCRP-a, OATP-a ili CYP450; lijek Epclusa može se istodobno primjenjivati s inhibitorima P-gp-a, BCRP-a, OATP-a i CYP-a.

## Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja Epclusa može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR).

## Utjecaj terapije direktno djelujućim antivirusicima na lijekove koji se metaboliziraju putem jetre

Na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem jetre (npr. imunosupresivi kao što su inhibitori kalcineurina) mogu utjecati promjene u funkciji jetre nastale tijekom terapije direktno djelujućim antivirusicima, a koje su povezane s klirensom HCV-a.

## Interakcije lijeka Epclusa s drugim lijekovima

U tablici 4 prikazan je popis ustanovljenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova (gdje je 90 % interval pouzdanosti [CI] omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata [engl. *geometric least squares mean*, GLSM] bio unutar „↔“, protezao se iznad „↑“, ili ispod „↓“ unaprijed određenih granica interakcije). Opisane interakcije lijekova temelje se na ispitivanjima provedenima s sofosbuvrom/velpatasvirom ili velpatasvirom i sofosbuvrom kao zasebno primijenjenim lijekovima ili su predviđene interakcije lijekova koje mogu nastati sa sofosbuvrom/velpatasvirom. Tablica nije sveobuhvatna.

**Tablica 4: Interakcije između lijeka Epclusa i drugih lijekova**

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Epclusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>LIJEKOVI KOJI SMANJUJU KISELOST</b>					
					Topljivost velpatasvira smanjuje se s povećanjem pH. Očekuje se da će lijekovi koji povećavaju želučani pH smanjiti koncentraciju velpatasvira.
<i>Antacidi</i>					
npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat (Povećanje želučanog pH)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Preporučuje se primijeniti antacid i lijek Epclusa u razmaku od 4 sata.

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Epclusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora</i>					
Famotidin (jedna doza od 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (jedna doza od 400/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidin primijenjen u isto vrijeme s lijekom Epclusa <sup>d</sup>  Cimetidin <sup>e</sup> Nizatidin <sup>e</sup> Ranitidin <sup>e</sup>  (Povećanje želučanog pH)	Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti H <sub>2</sub> -receptora mogu se primijeniti u isto vrijeme s lijekom Epclusa ili s vremenskim razmakom u dozi koja ne prelazi doze usporedive s dozom famotidina od 40 mg dvaput na dan.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)			
Velpatasvir	↔	↔			
Famotidin (jedna doza od 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (jedna doza od 400/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidin primijenjen 12 sati prije lijeka Epclusa <sup>d</sup>  (Povećanje želučanog pH)					
<i>Inhibitori protonske pumpe</i>					
Omeprazol (20 mg jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (jedna doza od 400/100 mg natašte) <sup>e</sup>  Omeprazol primijenjen u isto vrijeme s lijekom Epclusa <sup>d</sup>  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>  (Povećanje želučanog pH)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Istodobna primjena s inhibitorom protonske pumpe ne preporučuje se. Ako se smatra da je istodobna primjena nužna, lijek Epclusa treba primijeniti s hranom i uzeti 4 sata prije inhibitora protonske pumpe pri maksimalnim dozama usporedivim s dozom omeprazola od 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (jedna doza od 400/100 mg nakon jela) <sup>c</sup>  Omeprazol primijenjen 4 sata nakon lijeka Epclusa <sup>d</sup>  (Povećanje želučanog pH)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		



Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Eplusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIARITMICI</b>					
Amiodaron	Učinci na koncentracije amiodarona, velpatasvira i sofosbuvira nisu poznati.				Istodobna primjena amiodarona s režimom koji sadrži sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije. Upotrebljavati samo ako nije dostupno niti jedno zamjensko liječenje. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lijek primjenjuje s lijekom Eplusa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
Digoksin	Interakcije ispitana samo s velpatasvirom. <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir				Istodobna primjena lijeka Eplusa s digoksinom može povećati koncentraciju digoksina. Potreban je oprez i preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija digoksina kad se primjenjuje istodobno s lijekom Eplusa.
Digoksin (jedna doza od 0,25 mg) <sup>f/</sup> velpatasvir (jedna doza od 100 mg)  (Inhibicija P-gp-a)	Učinci na izloženost velpatasvira nisu ispitani. <i>Očekuje se:</i> ↔ Velpatasvir  <i>Opaženo:</i> Digoksin				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
<b>ANTIKOAGULANSI</b>					
Dabigatraneteksilat  (Inhibicija P-gp-a)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Preporučuje se kliničko praćenje, kojim se traže znakovi krvarenja i anemije, kada se dabigatraneteksilat primjenjuje istodobno s lijekom Eplusa. Pomoću testova koagulacije mogu se prepoznati bolesnici s povećanim rizikom od krvarenja zbog povećane izloženosti dabigatranu.
Antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitana.				Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) uz sve antagoniste vitamina K zbog promjena u funkciji jetre tijekom liječenja Eplusa.
<b>ANTIKNVULZIVI</b>					
Fenitoin Fenobarbital  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Lijek Eplusa je kontraindiciran s fenobarbitalom i fenitoinom (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Velpatasvir  <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir				Lijek Eplusa je kontraindiciran s karbamazepinom (vidjeti dio 4.3).
		↓0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Epclusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Okskarbazepin  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Epclusa s okskarbazepinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i velpatasvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Epclusa. Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
<b>ANTIFUNGICI</b>					
Ketokonazol	Interakcija ispitana samo s velpatasvirom <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir				Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili ketokonazola.
Ketokonazol (200 mg dvaput na dan)/velpatasvir (jedna doza od 100 mg) <sup>d</sup>  (Inhibicija P-gp-a i CYP-ova)  Itrakonazol <sup>e</sup> Vorikonazol <sup>e</sup> Posakonazol <sup>e</sup> Isavukonazol <sup>e</sup>	Učinak na izloženost ketokonazolu nije ispitan. <i>Očekuje se:</i> ↔ Ketokonazol  <i>Opaženo:</i> Velpatasvir    ↑            ↑ 1,3            1,7 (1,0;        (1,4; 1,6)        2,2)				
<b>ANTIMIKOBAKTERICI</b>					
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) <sup>d</sup>  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Učinak na izloženost rifampicinu nije ispitan. <i>Očekuje se:</i> ↔ Rifampicin  <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir    ↓            ↓ 0,23        0,28 (0,19;        (0,24; 0,29)        0,32)				Lijek Epclusa je kontraindiciran s rifampicinom (vidjeti dio 4.3).
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/velpatasvir (jedna doza od 100 mg)  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Učinak na izloženost rifampicinu nije ispitan. <i>Očekuje se:</i> ↔ Rifampicin  <i>Opaženo:</i> Velpatasvir    ↓            ↓ 0,29        0,18 (0,23;        (0,15; 0,37)        0,22)				
Rifabutin  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Velpatasvir  <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir    ↓            ↓ 0,64        0,76 (0,53;        (0,63; 0,77)        0,91)				Lijek Epclusa je kontraindiciran s rifabutinom (vidjeti dio 4.3).

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Epclusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Rifapentin  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Epclusa s rifapentinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i velpatasvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Epclusa. Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA HIV: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>					
Tenofovirdisoproksilfumarat	Pokazalo se da Epclusa povećava izloženost tenofoviru (inhibicija P-gp-a). Povećanje izloženosti tenofoviru (AUC i C <sub>max</sub> ) iznosilo je otprilike 40-80 % tijekom istodobnog liječenja lijekom Epclusa i tenofovirdisoproksilfumaratom/emtricitabinom u sklopu različitih režima za HIV.  Bolesnike koji istodobno primaju tenofovirdisoproksilfumarat i lijek Epclusa treba pratiti radi štetnih reakcija povezanih s tenofovirdisoproksilfumaratom. Preporuke o praćenju bubrežne funkcije pogledajte u sažetku opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže tenofovirdisoproksilfumarat (vidjeti dio 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (600/200/300 mg/jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Epclusa s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdisoproksilfumaratom smanjiti koncentracije velpatasvira. Istodobna primjena lijeka Epclusa s režimima koji sadrže efavirenz se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/ <b>rilpivirin</b> /tenofovirdisoproksilfumarat (200/25/300 mg/jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	Rilpivirin	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili emtricitabina/rilpivirina/tenofovirdisoproksilfumarata.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Epclusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA HIV: INHIBITORI HIV PROTEAZE</b>					
<b>Atazanavir</b> pojačan ritonaviro (300/100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat (200/300 mg jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa, atazanavira (pojačanog ritonaviro) ili emtricitabina/tenofoviridizoproksilfumarata.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
<b>Darunavir</b> pojačan ritonaviro (800/100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat (200/300 mg jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa, darunavira (pojačanog ritonaviro) ili emtricitabina/tenofoviridizoproksilfumarata.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
<b>Lopinavir</b> pojačan ritonaviro (4x200 mg/50 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat (200/300 mg jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa, darunavira (pojačanog lopinaviro) ili emtricitabina/tenofoviridizoproksilfumarata.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA HIV: INHIBITORI INTEGRAZE</b>					
<b>Raltegravir</b> (400 mg dvaput na dan) <sup>e</sup> + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat (200/300 mg jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42 ; 1,5)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa, raltegravira ili emtricitabina/tenofoviridizoproksilfumarata.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>Elvitegravir</b> /kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid fumarat (150/150/200/10 mg jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofovir alafenamid fumarata.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir alafenamid	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Epclusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir dizoproksil fumarat (150/150/200/300 mg jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c,d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofovir dizoproksil fumarata.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg/jedanput na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>c,d</sup>	Dolutegravir	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili dolutegravira.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>BILJNI PRIPRAVCI</b>					
Gospina trava  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Lijek Epclusa je kontraindiciran s gospinom travom (vidjeti dio 4.3).
<b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>					
Atorvastatin (jedna doza od 40 mg) + sofosbuvir /velpatasvir (400/ 100 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	Opaženo: Atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili atorvastatina.
Rosuvastatin	Interakcija ispitana samo s velpatasvirom. Očekuje se: ↔ Sofosbuvir				Istodobna primjena lijeka Epclusa s rosuvastatinom povećava koncentraciju rosuvastatina, što je povezano s povećanim rizikom od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Rosuvastatin se u dozi koja ne premašuje 10 mg može primjenjivati s lijekom Epclusa.
Rosuvastatin (jedna doza od 10 mg)/velpatasvir (100 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>  (Inhibicija OATP1B i BCRP-a)	Opaženo: Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
Pravastatin	Interakcija ispitana samo s velpatasvirom Očekuje se: ↔ Sofosbuvir				Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili pravastatina.
Pravastatin (jedna doza od 40 mg)/velpatasvir (100 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>  (Inhibicija OATP1B)	Opaženo: Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Učinak na izloženost velpatasviru nije ispitivan. Očekuje se: ↔ Velpatasvir					

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Epclusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Drugi statini	Očekuje se: ↑ statini				Ne mogu se isključiti interakcije s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Kad se primjenjuje s lijekom Epclusa, treba pomno pratiti nuspojave statina te prema potrebi, treba razmotriti smanjenu dozu statina.
<b>OPIOIDNI ANALGETICI</b>					
Metadon (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg na dan])/sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	R-metadon	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili metadona.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadon	Interakcija ispitana samo sa sofosbuvikom Očekuje se: ↔ Velpatasvir				
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>					
Ciklosporin (jedna doza od 600 mg)/sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) <sup>f</sup>	Ciklosporin	↔	↔		Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili ciklosporina na početku istodobne primjene. Kasnije može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze ciklosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporin (jedna doza od 600 mg) <sup>f</sup> /velpatasvir (jedna doza od 100 mg) <sup>d</sup>	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrolimus (jedna doza od 5 mg) <sup>f</sup> /sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) <sup>d</sup>	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Nije potrebna prilagodba doze lijeka Epclusa ili takrolimusa na početku istodobne primjene. Kasnije može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze takrolimusa.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimus	Učinak na izloženost velpatasviru nije ispitan. Očekuje se: ↔ Velpatasvir				

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Epclusa
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ORALNI KONTRACEPTIVI</b>					
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	Norelgestromin	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze oralnih kontraceptiva.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0 ; 1,5)	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,6 5; 1,1)	

a. Srednja vrijednost omjera (90 % CI) farmakokinetičkih parametara lijekova istodobno primijenjenih s jednim ispitivanim lijekom ili u kombinaciji s oba ispitivana lijeka. Bez učinka = 1,00.

b. Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca.

c. Primjenjuje se kao lijek Epclusa.

d. Raspon u kojem nema farmakokinetičkih interakcija 70-143 %.

e. Ovo su lijekovi iz skupine u kojoj se mogu predvidjeti slične interakcije.

f. Granica bioekvivalencija/ekvivalencije 80 %-125 %.

g. Raspon u kojem nema farmakokinetičkih interakcija 50 %-200 %.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sofosbuvira, velpatasvira ili lijeka Epclusa u trudnoći ograničeni (manje od 300 trudnoća).

### Sofosbuvir

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3.).

Nije bilo moguće u potpunosti procijeniti granice izloženosti sofosbuviru kod štakora u odnosu na izloženost u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (vidjeti dio 5.3).

### Velpatasvir

Ispitivanja na životinjama pokazala su moguću vezu sa štetnim učinkom na reprodukciju (vidjeti dio 5.3)

Kao mjera opreza, Epclusa se ne preporučuje tijekom trudnoće.

## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sofosbuvir, njegovi metaboliti ili velpatasvir u majčino mlijeko.

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se velpatasvir i metaboliti sofosbuvira izlučuju u mlijeku.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga se lijek Epclusa ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka Epclusa na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke sofosbuvira ili velpatasvira na plodnost.

Ako se ribavirin primjenjuje istodobno s lijekom Epclusa, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka ribavirina radi detaljnih preporuka u pogledu trudnoće, kontracepcije i dojenja.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Epclusa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka Epclusa utvrđen je u objedinjenim kliničkim ispitivanjima faze 3, provedenima u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 te u uvjetima nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene nuspojave na lijek Epclusa. U uvjetima nakon stavljanja lijeka u promet, opaženi su slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka kada su se lijekovi koji sadrže SOF primjenjivali u kombinaciji s amiodaronom te je reaktivacija HBV-a opažena u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om/HBV-om nakon liječenja direktno djelujućim antivirusicima (vidjeti dio 4.4).

#### Tablični prikaz nuspojava

Ocjena nuspojava za lijek Epclusa temelji se na sigurnosnim podacima iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Sve nuspojave prikazane su u tablici 5 te su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) ili vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tablica 5: Nuspojave zabilježene uz primjenu lijeka Epclusa**

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često	osip <sup>a</sup>
Manje često	angioedem <sup>a</sup>

a. Nuspojava zabilježena tijekom praćenja nakon stavljanja u promet lijekova koji sadrže sofosbuvir/velpatasvir.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Srčane aritmije*

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir primjenjivali u kombinaciji s amiodaronom i/ili drugim lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).



## *Poremećaji kože*

Nepoznata učestalost: Stevens-Johnsonov sindrom

### Pedijatrijska populacija

Opažene nuspojave podudarale su se s onima opaženim u kliničkim ispitivanjima lijeka Epclusa u odraslih. Ocjena sigurnosti lijeka Epclusa u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina temelji se na podacima iz otvorenog kliničkog ispitivanja faze 2 (ispitivanje 1143) u koje je bilo uključeno 175 bolesnika liječenih sofosbuvvirom/velpatasvirom tijekom 12 tjedana.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Najviše zabilježene doze sofosbuvira i velpatasvira bile su jedna doza od 1200 mg odnosno jedna doza od 500 mg. U ispitivanjima sa zdravim odraslim dobrovoljcima nije bilo nepovoljnih učinaka opaženih pri ovim razinama doze. Učinci viših doza/izloženosti nisu poznati.

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje lijekom Epclusa. U slučaju predoziranja bolesnik se mora nadzirati zbog znakova toksičnosti. Liječenje predoziranja lijekom Epclusa sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Hemodijalizom se može učinkovito odstraniti glavni cirkulirajući metabolit sofosbuvira, GS-331007, uz omjer ekstrakcije od 53 %. Hemodijaliza najvjerojatnije neće dovesti do značajnog uklanjanja velpatasvira, jer je velpatasvir u visokom postotku vezan za proteine plazme.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu; direktno djelujući antivirusik, ATK oznaka: J05AP55

#### Mehanizam djelovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNA-ovisne RNA polimeraze, koja je neophodna za replikaciju virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatan uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNA HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. GS-461203 (djelatni metabolit sofosbuvira) nije inhibitor ni ljudskih DNA i RNA polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNA polimeraze.

Velpatasvir je inhibitor HCV-a usmjeren na NS5A protein HCV-a, koji je neophodan kako za replikaciju RNA, tako i za sklapanje viriona HCV-a. *In vitro* ispitivanja selekcije rezistencije i ukrižene rezistencije pokazuju da je velpatasvir po načinu djelovanja usmjeren na NS5A.

#### Antivirusno djelovanje

Vrijednosti 50 % učinkovite koncentracije (EC<sub>50</sub>) sofosbuvira i velpatasvira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih replikona koji kodiraju sekvence NS5B i NS5A iz laboratorijskih sojeva navedene su u tablici 6. Vrijednosti EC<sub>50</sub> sofosbuvira i velpatasvira protiv kliničkih izolata navedene su u tablici 7.

**Tablica 6: Djelovanje sofosbuvira i velpatasvira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih laboratorijskih replikona**

Genotip replikona	Sofosbuvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpatasvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006-0,009
6e	ND	0,130 <sup>d</sup>

ND = nije dostupno

a. Srednja vrijednost iz višestrukih pokusa istog laboratorijskog replikona.

b. Stabilni kimerički replikoni 1b koji nose NS5B gene iz genotipova 2b, 5a ili 6a upotrijebljeni su za ispitivanje.

c. Podaci iz raznih sojeva replikona NS5A pune duljine ili kimeričkih replikona NS5A koji nose gene NS5A pune duljine koji sadrže polimorfizme L31 ili M31.

d. Podaci iz kimeričkih replikona NS5A koji nose aminokiseline NS5A 9-184.

**Tablica 7: Djelotvornost sofosbuvira i velpatasvira protiv prolaznih replikona koji sadrže NS5A i NS5B iz kliničkih izolata**

Genotip replikona	Replikoni koji sadrže NS5B iz kliničkih izolata		Replikoni koji sadrže NS5A iz kliničkih izolata	
	Broj kliničkih izolata	Medijan EC <sub>50</sub> sofosbuvira, nM (raspon)	Broj kliničkih izolata	Medijan EC <sub>50</sub> velpatasvira, nM (raspon)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = nije dostupno

Prisutnost 40 % ljudskog seruma nije imala učinka na djelovanje sofosbuvira protiv HCV-a, ali je smanjila djelovanje velpatasvira protiv HCV-a za 13 puta protiv replikona HCV-a genotipa 1a.

Procjena sofosbuvira u kombinaciji s velpatasvirom nije pokazala nikakav antagonistički učinak u smanjenju razina HCV RNA u stanicama replikona.

### Rezistencija

#### *U staničnoj kulturi*

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na sofosbuvir odabrani su u staničnoj kulturi za više genotipova uključujući 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Smanjena osjetljivost na sofosbuvir bila je povezana s primarnom supstitucijom S282T u NS5B u svim ispitanim genotipovima replikona. Ciljana mutageneza supstitucije S282T u replikonima genotipova 1 do 6 dovela je do smanjene osjetljivosti na sofosbuvir za 2 do 18 puta i smanjila je kapacitet replikacije virusa za 89 % do 99 % u usporedbi s odgovarajućim divljim tipom. U biokemijskim testovima, sposobnost aktivnog trifosfata sofosbuvira (GS-461203) da inhibira rekombinantne polimeraze NS5B iz genotipova 1b, 2a, 3a i 4a koji eksprimiraju supstituciju S282T bila je smanjena u usporedbi s njegovom sposobnosti da inhibira

divlji tip rekombinantne polimeraze NS5B, na što ukazuje povećanje u 50 % inhibitornoj koncentraciji (IC<sub>50</sub>) za 8,5 do 24 puta.

*In vitro* odabir replikona HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na velpatasvir proveden je u staničnoj kulturi za više genotipova uključujući 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a i 6a. Odabrane su varijante na mjestima povezanim s rezistencijom NS5A 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 i 93. Varijante povezane s rezistencijom (engl. *resistance associated variants*, RAVs) odabrane u dva ili više genotipa bile su F28S, L31I/V i Y93H. Ciljane mutageneze poznatih RAV-ova NS5A pokazale su da su supstitucije koje su dovele do smanjene osjetljivosti velpatasvira za > 100 puta bile M28G, A92K i Y93H/N/R/W u genotipu 1a, A92K u genotipu 1b, C92T i Y93H/N u genotipu 2b, Y93H u genotipu 3 te L31V i P32A/L/Q/R u genotipu 6. Nikakve pojedinačne supstitucije ispitane u genotipovima 2a, 4a ili 5a nisu dovele do smanjenja osjetljivosti velpatasvira za > 100 puta. Kombinacije ovih varijanti često su pokazale veća smanjenja osjetljivosti na velpatasvir nego samo jedan RAV.

#### *U kliničkim ispitivanjima*

##### *Ispitivanja u bolesnika bez ciroze i bolesnika s kompenziranom cirozom*

U objedinjenoj analizi bolesnika bez ciroze ili s kompenziranom cirozom koji su primili lijek Epclusa tijekom 12 tjedana u trima ispitivanjima faze 3, 12 bolesnika (dva s genotipom 1 i 10 s genotipom 3) kvalificiralo se za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha. Jedan dodatni bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 3 na početku ispitivanja je ponovno zaražen HCV-om genotipa 1a pri virološkom neuspjehu te je isključen iz virološke analize. Nijedan bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 2, 4, 5 ili 6 nije imao virološki neuspjeh.

Od dva bolesnika s genotipom 1 kod kojih je došlo do virološkog neuspjeha, jedan bolesnik imao je virus s pojavom NS5A RAV-a Y93N dok je drugi imao virus s pojavom NS5A RAV-a L31I/V i Y93H pri virološkom neuspjehu. Oba bolesnika imala su virus na početku ispitivanja koji je nosio NS5A RAV-ove. U ova dva bolesnika nisu opažene varijante NS5B povezane s rezistencijom na nukleozidne inhibitore pri neuspjehu.

Od 10 bolesnika s genotipom 3 kod kojih je došlo do virološkog neuspjeha, Y93H opažen je u svih 10 bolesnika pri neuspjehu (šest je imalo pojavu Y93H nakon liječenja, a četiri bolesnika je imalo Y93H na početku liječenja i poslije liječenja). U ovih 10 bolesnika nisu opaženi varijante NS5B povezane s rezistencijom na nukleozidne inhibitore pri neuspjehu.

##### *Ispitivanja u bolesnika s dekompenziranom cirozom*

U jednom ispitivanju faze 3 u bolesnika s dekompenziranom cirozom koji su primali lijek Epclusa + RBV tijekom 12 tjedana, tri bolesnika (jedan s genotipom 1 i dva s genotipom 3) kvalificirala su se za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha. Nijedan bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 2 ili 4 iz skupine koja je primala lijek Epclusa + RBV tijekom 12 tjedana nije imalo virološki neuspjeh.

Jedan bolesnik s virološkim neuspjehom zaražen HCV-om genotipa 1 nije imao NS5A ili NS5B RAV-ove pri neuspjehu.

Od dva bolesnika s genotipom 3 kod kojih je došlo do virološkog neuspjeha, jedan je imao pojavu NS5A RAV-a Y93H pri neuspjehu. Drugi je bolesnik imao virus s Y93H na početku ispitivanja i virološki neuspjeh te je također razvio niske razine (< 5 %) varijante NS5B povezane s rezistencijom na nukleozidne inhibitore N142T i E237G pri neuspjehu. Farmakokinetički podaci bolesnika bili su konzistentni s nepridržavanjem liječenja.

U ovom su ispitivanju dva bolesnika liječena lijekom Epclusa tijekom 12 ili 24 tjedna bez ribavirina imala pojavu NS5B S282T pri niskim razinama (< 5 %) uz L159F.

#### Učinak početnih varijanti HCV-a povezanih s rezistencijom na ishod liječenja

##### *Ispitivanja u bolesnika bez ciroze i bolesnika s kompenziranom cirozom*

Provedene su analize kako bi se ispitala povezanost između postojećih početnih NS5A RAV-ova i ishoda liječenja u bolesnika bez ciroze ili s kompenziranom cirozom u trima kliničkim ispitivanjima

faze 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 i ASTRAL-3). Od 1035 bolesnika liječenih sofosbuviroom/velpatasvirom u trima kliničkim ispitivanjima faze 3, 1023 bolesnika su bila uključena u analizu NS5A RAV-ova; sedam bolesnika je bilo isključeno jer nisu postigli održani virološki odgovor (SVR12) niti su imali virološki neuspjeh te je pet dodatnih bolesnika isključeno zbog neuspjeha sekvencioniranja NS5A gena. U objedinjenim analizama ispitivanja faze 3, virus 380/1023 bolesnika (37 %) je imao početne NS5A RAV-ove. Bolesnici s infekcijom HCV-om genotipa 2, 4 i 6 imali su veću prevalenciju NS5A RAV-ova (70 %, 63 % odnosno 52 %) u usporedbi s bolesnicima s infekcijom HCV-om genotipa 1 (23 %), genotipa 3 (16 %) i genotipa 5 (18 %).

Početni RAV-ovi nisu utjecali na stope SVR12 u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1, 2, 4, 5 i 6 što je sažeto prikazano u tablici 8. Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 3 s početnim NS5A RAV-om Y93H imali su nižu stopu SVR12 od bolesnika bez Y93H poslije liječenja lijekom Epclusa tijekom 12 tjedana, što je sažeto prikazano u tablici 9. U ispitivanju ASTRAL-3, Y93H RAV utvrđen je na početku u 9 % bolesnika liječenih lijekom Epclusa.

**Tablica 8: SVR12 u bolesnika sa ili bez početnog NS5A RAV-a prema genotipu HCV-a (ispitivanja ASTRAL-1, ASTRAL-2 i ASTRAL-3)**

	Epclusa 12 tjedana			
	Genotip 1	Genotip 3	Genotipi 2, 4, 5 ili 6	Ukupno
S bilo kojim početnim NS5A RAV-ovima	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Bez početnih NS5A RAV-ova	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

**Tablica 9: SVR12 u bolesnika sa ili bez početnog Y93H, 1 % granične vrijednosti (populacijski niz za analizu rezistencije) ASTRAL 3**

	Epclusa 12 tjedana		
	Svi ispitanici (n = 274)	S cirozom (n = 80)	Bez ciroze (n = 197)
Ukupno	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 % CI	92,9 % do 98,0 %	82,8 % do 96,4 %	92,8 % do 98,6 %
SVR sa Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 % CI	63,9 % do 95,5 %	6,8 % do 93,2 %	69,6 % do 98,8 %
SVR bez Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 % CI	94,3 % do 98,9 %	85,3 % do 97,8 %	95,9 % do 99,9 %

Varijanta NS5B S282T povezana s rezistencijom na nukleozidne inhibitore nije opažena u početnoj NS5B sekvenci u niti jednog bolesnika u ispitivanjima faze 3. SVR12 je postignut u svih 77 bolesnika koji su na početku imali varijante NS5B povezane s rezistencijom na nukleozidne inhibitore uključujući N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I i S282G+V321I.

#### *Ispitivanja u bolesnika s dekompenziranom cirozom (CPT stadij B)*

Provedene su analize kako bi se ispitala povezanost između postojećih početnih NS5A RAV-ova i ishoda liječenja u bolesnika s kompenziranom cirozom u jednom ispitivanju faze 3 (ASTRAL-4). Od 87 bolesnika liječenih lijekom Epclusa + RBV, 85 bolesnika su bila uključena u analizu NS5A RAV-ova; dva bolesnika bila su isključena jer nisu postigli SVR12 niti virološki neuspjeh. Među bolesnicima koji su liječeni lijekom Epclusa + RBV tijekom 12 tjedana, 29 % (25/85) bolesnika imalo je početni virus s NS5A RAV-om: 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) i 50 % (1/2) za bolesnike zaražene HCV-om genotipa 1, 2, 3 odnosno 4.

SVR12 u bolesnika sa ili bez početnog NS5A RAV-a u skupini koja je primala lijek Epclusa + RBV tijekom 12 tjedana u ovom ispitivanju prikazan je u tablici 10.

**Tablica 10: SVR12 u bolesnika sa ili bez početnog NS5A RAV-a prema genotipu HCV-a (ispitivanje ASTRAL-4)**

	Epclusa + RBV 12 tjedana			
	Genotip 1	Genotip 3	Genotipi 2 ili 4	Ukupno
S bilo kojim početnim NS5A RAV-ovima	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Bez početnih NS5A RAV-ova	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Jedan bolesnika zaražen HCV-om genotipa 3 koji je imao početne NS5A RAV-ove i nije postigao SVR12 imao je NS5A supstituciju Y93H na početku; farmakokinetički podaci ovog bolesnika bili su konzistentni s nepridržavanjem liječenja.

Tri bolesnika u skupini koja je primala lijek Epclusa + RBV tijekom 12 tjedana na početku su imali varijante NS5B povezane s rezistencijom na nukleozidne inhibitore (N142T i L159F) te su sva tri bolesnika postigla SVR12.

#### Pedijatrijska populacija

Prisutnost NS5A i NS5B RAV-ova nije utjecala na ishod liječenja; svi bolesnici s početnim NS5A (n = 23) ili NS5B NI (n = 5) RAV-ovima postigli su SVR nakon 12 tjedana liječenja lijekom Epclusa.

#### Ukrižena rezistencija

*In vitro* podaci ukazuju da je većina NS5A RAV-ova koji dovode do rezistencije na ledipasvir i daklatasvir ostala osjetljiva na velpatasvir. Velpatasvir je bio potpuno djelatan protiv supstitucije S282T u NS5B povezane s rezistencijom na sofosbuvir, dok su sve supstitucije u NS5A povezane s rezistencijom na velpatasvir bile potpuno osjetljive na sofosbuvir. I sofosbuvir i velpatasvir su bili potpuno djelatni protiv supstitucija povezanih s rezistencijom na druge skupine antivirusa koji djeluju direktno s različitim mehanizmima djelovanja, kao što su NS5B nenukleozidni inhibitori i NS3 inhibitori proteaze. Djelotvornost lijeka Epclusa nije procijenjena u bolesnika u kojih je prethodno liječenje drugim režimom koji uključuje inhibitor NS5A bilo neuspješno.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Epclusa procijenjena je u trima ispitivanjima faze 3 u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 do 6 sa ili bez kompenzirane ciroze, u jednom ispitivanju faze 3 u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 do 6 s dekompenziranom cirozom, jednom ispitivanju faze 3 u bolesnika s koinfekcijom virusima HCV/HIV-1 s HCV-om genotipa 1 do 6 i u jednom ispitivanju faze 2 u bolesnika s infekcijom HCV-om i s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu, što je sažeto prikazano u tablici 11.

**Tablica 11: Ispitivanja provedena s lijekom Epclusa u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4, 5 i 6**

Ispitivanje	Populacija	Skupine u ispitivanju (Broj liječenih bolesnika)
ASTRAL-1	Genotip 1, 2, 4, 5 i 6 TN i TE, bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	Epclusa 12 tjedana (624) Placebo 12 tjedana (116)
ASTRAL-2	Genotip 2 TN i TE, bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	Epclusa 12 tjedana (134) SOF+RBV 12 tjedana (132)
ASTRAL-3	Genotip 3 TN i TE, bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	Epclusa 12 tjedana (277) SOF+RBV 24 tjedna (275)
ASTRAL-4	Genotip 1, 2, 3, 4, 5 i 6 TN i TE, s dekompenziranom cirozom CPT stadija B	Epclusa 12 tjedana (90) Epclusa + RBV 12 tjedana (87) Epclusa 24 tjedna (90)
ASTRAL-5	Genotip 1, 2, 3, 4, 5 i 6 TN i TE, bez ciroze ili s kompenziranom cirozom, s koinfekcijom virusima HCV/HIV-1	Epclusa 12 tjedana (106)
GS-US-342-4062	TN i TE, s cirozom ili bez nje, s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu	Epclusa 12 tjedana (59)

TN = engl. treatment-naïve patients = bolesnici koji prethodno nisu liječeni; TE = engl. treatment-experienced patients = prethodno liječeni bolesnici (uključujući one u kojih režim temeljen na peginterferonu alfa + ribavirin sa ili bez inhibitora HCV proteaze nije bio uspješan)

Doza ribavirina ovisila je o tjelesnoj težini (1000 mg na dan primijenjeno u dvije podijeljene doze za bolesnike < 75 kg i 1200 mg za bolesnike ≥ 75 kg) i primijenjena je u dvije podijeljene doze kad se upotrebljavao sa sofosbuvikom u ispitivanjima ASTRAL-2 i ASTRAL-3 ili u kombinaciji s lijekom Epclusa u ispitivanju ASTRAL-4. Prilagodbe doze ribavirina provedene su sukladno informacijama o propisivanju ribavirina. Vrijednosti HCV RNA u serumu tijekom kliničkih ispitivanja bile su mjerene s pomoću testa COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (inačica 2.0) s donjom granicom kvantifikacije (LLOQ) od 15 IU/ml. Održani virološki odgovor (SVR12), definiran kao HCV RNA manje od LLOQ u 12. tjednu nakon prestanka liječenja, bio je primarni ishod za utvrđivanje stope izliječenja HCV-a.

*Klinička ispitivanja u bolesnika bez ciroze i bolesnika s kompenziranom cirozom  
Odrasli zaraženi HCV-om genotipa 1, 2, 4, 5 i 6 – ASTRAL-1 (ispitivanje 1138)*

ASTRAL-1 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje za procjenu 12-tjednog liječenja lijekom Epclusa u usporedbi s 12 tjedana primanja placeba u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1, 2, 4, 5 ili 6. Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 1, 2, 4 ili 6 randomizirani su u omjeru 5:1 za liječenje lijekom Epclusa tijekom 12 tjedana ili primanje placeba tijekom 12 tjedana. Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 5 bili su uključeni u skupinu s lijekom Epclusa. Randomizacija je stratificirana prema genotipu HCV-a (1, 2, 4, 6 i neutvrđen) i prisutnosti ili odsutnosti ciroze.

Demografska slika i značajke na početku ispitivanja uravnotežne su između skupine s lijekom Epclusa i skupine s placebom. Od 740 liječenih bolesnika, medijan dobi iznosio je 56 godina (raspon: 18 do 82); 60 % bolesnika bili su muškarci; 79 % bijelci, 9 % crnci; 21 % bolesnika imali su početni indeks tjelesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; udio bolesnika s genotipom 1, 2, 4, 5 ili 6 HCV-a bio je 53 %, 17 %, 19 %, 5 % odnosno 7 %; 69 % su imali ne-CC IL28B alele (CT ili TT); 74 % bolesnika su imali početne razine HCV RNA od najmanje 800.000 IU/ml; 19 % je imalo kompenziranu cirozu; i 32 % je prethodno liječeno.

U tablici 12 predstavljen je SVR12 za ispitivanje ASTRAL-1 prema genotipu HCV-a. Nijedan bolesnik u skupini s placebom nije postigao SVR12.

**Tablica 12: SVR12 u ispitivanju ASTRAL-1 prema genotipu HCV-a**

	Epclusa 12 tjedana (n = 624)							
	Ukupno (svi GT-i) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Ukupno (n = 328)				
SVR12	99 % 618/624	98 % 206/210	99 % 117/118	98 % 323/328	100 % 104/104	100 % 116/116	97 % 34/35	100 % 41/41
Ishod u bolesnika bez SVR12								
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relaps <sup>a</sup>	< 1 % 2/623	< 1 % 1/209	1 % 1/118	1 % 2/327	0/104	0/116	0/35	0/41
Ostalo <sup>b</sup>	1 % 4/624	1 % 3/210	0/118	1 % 3/328	0/104	0/116	3 % 1/35	0/41

GT = genotip

a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNA < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.

b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha.

#### Odrasli zaraženi HCV-om genotipa 2 – ASTRAL-2 (ispitivanje 1139)

ASTRAL-2 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje u kojem se procjenjivalo 12 tjedana liječenja lijekom Epclusa u usporedbi s 12 tjedna liječenja SOF+RBV u bolesnika koji su imali infekciju HCV-om genotipa 2. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 za liječenje lijekom Epclusa tijekom 12 tjedana ili SOF+RBV tijekom 12 tjedana. Randomizacija je stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti ciroze i prema prethodnom liječenju (bolesnici koji prethodno nisu liječeni *naspram* prethodno liječenih bolesnika).

Demografska slika i značajke na početku ispitivanja uravnotežene su između dviju liječenih skupina. Od 266 liječenih bolesnika, medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 23 do 81); 59 % bolesnika bili su muškarci; 88 % bijelci, 7 % crnci; 33 % bolesnika imali su početni indeks tjelesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 62 % su imali ne-CC IL28B alele (CT ili TT); 80 % bolesnika imalo je početne razine HCV RNA od najmanje 800.000 IU/ml; 14 % je imalo kompenziranu cirozu; i 15 % je prethodno liječeno.

U tablici 13 predstavljen je SVR12 za ispitivanje ASTRAL-2.

**Tablica 13: SVR12 u ispitivanju ASTRAL-2 (genotip 2 HCV-a)**

	Epclusa 12 tjedana (n = 134)	SOF+RBV 12 tjedana (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Ishod u bolesnika bez SVR12		
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/134	0/132
Relaps <sup>a</sup>	0/133	5 % (6/132)
Ostalo <sup>b</sup>	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNA < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.

b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha.

Liječenje lijekom Epclusa tijekom 12 tjedana pokazalo je statističku superiornost (p = 0,018) nad liječenjem sa SOF + RBV tijekom 12 tjedana (razlika u liječenju +5,2 %; 95 % interval pouzdanosti: +0,2 % do +10,3 %)

#### Odrasli zaraženi HCV-om genotipa 3 – ASTRAL-3 (ispitivanje 1140)

ASTRAL-3 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje u kojem se procjenjivalo 12 tjedana liječenja lijekom Epclusa u usporedbi s 24 tjedna liječenja sa SOF + RBV u bolesnika koji su imali infekciju

HCV-om genotipa 3. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 za liječenje lijekom Epclusa tijekom 12 tjedana ili sa SOF + RBV tijekom 24 tjedana. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti ciroze i prethodnom liječenju (bolesnici koji prethodno nisu liječeni *naspram* prethodno liječenih bolesnika).

Demografska slika i značajke na početku ispitivanja uravnotežene su između dviju liječenih skupina. Od 552 liječena bolesnika, medijan dobi iznosio je 52 godina (raspon: 19 do 76); 62 % bolesnika bili su muškarci; 89 % bijelci, 9 % azijati; 1 % crnci; 20 % bolesnika imali su početni indeks tjelesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 61 % su imali ne-CC IL28B alele (CT ili TT); 70 % bolesnika su imali početne razine HCV RNA od najmanje 800.000 IU/ml; 30 % je imalo kompenziranu cirozu; i 26 % je prethodno liječeno.

U tablici 14 predstavljen je SVR12 za ispitivanje ASTRAL-3.

**Tablica 14: SVR12 u ispitivanju ASTRAL-3 (genotip 3 HCV-a)**

	<b>Epclusa 12 tjedana (n = 277)</b>	<b>SOF+RBV 24 tjedna (n = 275)</b>
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Ishod u bolesnika bez SVR12		
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/277	< 1 % (1/275)
Relaps <sup>a</sup>	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Ostalo <sup>b</sup>	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNA < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.

b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha.

Liječenje lijekom Epclusa tijekom 12 tjedana pokazalo je statističku superiornost ( $p < 0,001$ ) u usporedbi s liječenjem sa SOF + RBV tijekom 24 tjedna (razlika u liječenju +14,8 %; 95 % interval pouzdanosti: +9,6 % do +20,0 %).

SVR12 za odabrane podskupine prikazan je u tablici 15.

**Tablica 15: SVR12 u ispitivanju ASTRAL-3 (genotip 3 HCV-a)**

	<b>Epclusa 12 tjedana</b>		<b>SOF+RBV 24 tjedna<sup>a</sup></b>	
	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (n = 206)	Prethodno liječeni bolesnici (n = 71)	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (n = 201)	Prethodno liječeni bolesnici (n = 69)
SVR12				
Bez ciroze	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
S cirozom	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Pet bolesnika u kojih je nedostajao status ciroze u skupini sa SOF+RBV tijekom 24 tjedna bili su isključeni iz analize ove podskupine.

*Klinička ispitivanja u bolesnika s dekompenziranom cirozom– ASTRAL-4 (ispitivanje 1137)*  
ASTRAL-4 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje u bolesnika s genotipom 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 HCV-a i cirozom CPT stadija B. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1:1 za liječenje lijekom Epclusa tijekom 12 tjedana ili Epclusa + RBV tijekom 12 tjedana ili lijekom Epclusa tijekom 24 tjedna. Randomizacija je stratificirana prema genotipu (1, 2, 3, 4, 5, 6 i neutvrđeno) HCV-a.

Demografska slika i značajke na početku ispitivanja uravnotežene su između liječenih skupina. Od 267 liječenih bolesnika, medijan dobi iznosio je 59 godina (raspon: 40 do 73); 70 % bolesnika bili su muškarci; 90 % bili su bijelci; 6 % bili su crnci; 42 % imali su početni indeks tjelesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>. Udjeli bolesnika s genotipom 1, 2, 3, 4 ili 6 HCV-a bili su 78 %, 4 %, 15 %, 3 %, odnosno < 1 % (1 bolesnik). Nije bio uključen nijedan bolesnik s genotipom 5 HCV-a. 76 % bolesnika imali su ne-CC IL28B alele (CT ili TT); 56 % bolesnika imali su razine HCV RNA od najmanje 800.000 IU/ml, 55 % su bili prethodno liječeni; 90 % i 95 % bolesnika imali su cirozu CPT stadija B



odnosno rezultat modela za završni stadij bolesti bubrega (engl. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD)  $\leq 15$  na početku.

U tablici 16 predstavljen je SVR12 za ispitivanje ASTRAL-4 prema genotipu HCV-a.

**Tablica 16: SVR12 u ispitivanju ASTRAL-4 prema genotipu HCV-a**

	<b>Epclusa 12 tjedana (n = 90)</b>	<b>Epclusa + RBV 12 tjedana (n = 87)</b>	<b>Epclusa 24 tjedna (n = 90)</b>
<b>Ukupni SVR12</b>	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
<b>Genotip 1</b>	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
<b>Genotip 1a</b>	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
<b>Genotip 1b</b>	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
<b>Genotip 3</b>	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
<b>Genotip 2, 4 i 6</b>	100 % (8/8) <sup>a</sup>	100 % (6/6) <sup>b</sup>	86 % (6/7) <sup>c</sup>

a. n = 4 za genotip 2 i n = 4 za genotip 4

b. n = 4 za genotip 2 i n = 2 za genotip 4

c. n = 4 za genotip 2, n = 2 za genotip 4 i n = 1 za genotip 6.

U tablici 17 predstavljeni su virološki ishodi za bolesnike s genotipom 1 ili 3 HCV infekcije u ispitivanju ASTRAL-4.

Nijedan bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 2, 4 ili 6 nije imao virološki neuspjeh.

**Tablica 17: Virološki ishod za bolesnike s genotipom 1 ili 3 HCV infekcije u ispitivanju ASTRAL-4.**

	<b>Epclusa 12 tjedana</b>	<b>Epclusa + RBV 12 tjedana</b>	<b>Epclusa 24 tjedna</b>
Virološki neuspjeh (relaps i neuspjeh za vrijeme liječenja)			
<b>Genotip 1<sup>a</sup></b>	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
<b>Genotip 1a</b>	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
<b>Genotip 1b</b>	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
<b>Genotip 3</b>	43 % (6/14)	15 % (2 <sup>b</sup> /13)	42 % (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Ostalo<sup>d</sup></b>	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Nijedan bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 1 nije imao virološki neuspjeh tijekom liječenja.

b. Jedan bolesnik imao je virološki neuspjeh tijekom liječenja; farmakokinetički podaci ovog bolesnika bili su konzistentni s nepridržavanjem liječenja.

c. Jedan bolesnik imao je virološki neuspjeh tijekom liječenja.

d. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha.

Promjene parametara pronađenih u sustavu bodovanja po CPT-u kod bolesnika koji su postigli SVR12 u ASTRAL-4 (sva tri režima) prikazane su u tablici 18.

**Tablica 18: Promjene parametara bodovanja po CPT-u od početnih vrijednosti do 12. tjedna i 24. tjedna nakon liječenja kod bolesnika koji su postigli SVR12, ASTRAL-4**

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encefalopatija
<b>12. tjedan nakon liječenja (N=236), % (n/N)</b>					
Smanjeni rezultat (poboljšanje)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Bez promjene	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Povećani rezultat (pogoršanje)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Bez procjene	7	7	7	7	7
<b>24. tjedan nakon liječenja (N=236), % (n/N)</b>					
Smanjeni rezultat (poboljšanje)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Bez promjene	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Povećani rezultat (pogoršanje)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Bez procjene	23	23	23	23	23

Napomena: početna učestalost ascitisa bila je: 20 % bez, 77 % blaga/umjerena, 3 % teška  
početna učestalost encefalopatije bila je 38 % bez, 62 % stadij 1-2.

*Klinička ispitivanja u bolesnika s koinfekcijom virusima HCV/HIV-1 – ASTRAL-5 (ispitivanje 1202)*

U ispitivanju ASTRAL-5 procjenjivalo se 12 tjedana liječenja lijekom Epclusa u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1, 2, 3 ili 4 koji su istodobno bili zaraženi virusom HIV-1 (HCV genotipa 5 i 6 bio je dopušten, ali nijedan bolesnik s genotipom 5 ili 6 HCV-a nije uključen u analizu). Bolesnici su bili na stabilnoj antiretrovirusnoj terapiji za HIV-1, koja je uključivala emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat ili abakavir/lamivudin primijenjen s ritonavirovom pojačanim inhibitorom proteaze (atazanavir, darunavir ili lopinavir), rilpivirin, raltegravir ili emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat/elvitegravir/kobicistat.

Od 106 liječenih bolesnika, medijan dobi iznosio je 57 godina (raspon: 25 do 72); 86 % bolesnika bili su muškarci; 51 % bijelci, 45 % crnci; 22 % bolesnika imali su početni indeks tjelesne mase  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 19 bolesnika (18 %) imalo je kompenziranu cirozu; i 29 % je prethodno liječeno. Ukupan prosječan broj CD4+ stanica bio je 598 stanica/ $\mu\text{L}$  (raspon: 183–1513 stanica/ $\mu\text{L}$ ).

U tablici 19 prikazan je SVR12 za ispitivanje ASTRAL-5 prema genotipu HCV-a.

**Tablica 19: SVR12 u ispitivanju ASTRAL-5 prema genotipu HCV-a**

	Epclusa 12 tjedana (n = 106)						
	Ukupno (svi GT-i) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Ukupno (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Ishod u bolesnika bez SVR							
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relaps <sup>a</sup>	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Ostalo <sup>b</sup>	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotip

a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNA < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.

b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha.

SVR12 postiglo je 19/19 bolesnika s cirozom. Nijedan bolesnik nije imao HIV-1 povrat (rebound) tijekom ispitivanja, a broj CD4+ stanica bio je stabilan tijekom liječenja.

#### *Klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrega – ispitivanje 4062*

Ispitivanje 4062 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje u kojem je procijenjeno 12-tjedno liječenje lijekom Epclusa u 59 bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu. Udjeli bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4, 6 odnosno neutvrđenim bili su 42%, 12%, 27%, 7%, 3% odnosno 9%. Na početku ispitivanja, 29% bolesnika imalo je cirozu, 22% bilo je prethodno liječeno, 32% imalo je transplantiran bubreg, 92% bilo je na hemodijalizi, a 8% na peritonejskoj dijalizi; srednja vrijednost trajanja liječenja dijalizom iznosila je 7,3 godine (raspon: 0 do 40 godina). Ukupna stopa SVR-a bila je 95% (56/59); od tri bolesnika koja nisu postigla SVR12, u jednog je bolesnika koji je završio liječenje lijekom Epclusa zabilježen relaps, a dva bolesnika nisu ispunila kriterije virološkog uspjeha.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost 12-tjednog liječenja sofosbuvikom/velpatasvirom u HCV-om zaraženih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina procijenjena je u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 u 173 bolesnika zaraženih HCV-om.

#### *Bolesnici u dobi od 12 do < 18 godina:*

Sofosbuvir/velpatasvir procijenjen je u 102 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina zaražena HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4 ili 6. Ukupno 80 bolesnika (78%) prethodno nije bilo liječeno, dok su 22 bolesnika (22%) prethodno liječena. Medijan dobi iznosio je 15 godina (raspon: 12 do 17); 51% bolesnika bile su žene; 73% bijelci, 9% crnci, a 11% Azijci; 14% bolesnika bili su Latinoamerikanci; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 22,7 kg/m<sup>2</sup> (raspon: 12,9 do 48,9 kg/m<sup>2</sup>); srednja vrijednost tjelesne težine bila je 61 kg (raspon od 22 do 147 kg); u 58% početne razine HCV RNA bile su veće ili jednake 800 000 IU/ml; udio ispitanika zaraženih HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4 ili 6 bio je 74%, 6%, 12%, 2% odnosno 6%; nijedan bolesnik nije imao poznatu cirozu. Većina je bolesnika (89%) bila zaražena putem vertikalne transmisije.

Ukupna stopa SVR-a bila je 95% (97/102), 93% (71/76) u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1, a 100% u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 2 (6/6), genotipa 3 (12/12), genotipa 4 (2/2) i genotipa 6 (6/6). U jednog bolesnika koji je prijevremeno prekinuo liječenje zabilježen je relaps; ostala četiri bolesnika u kojih nije postignut SVR12 nisu ispunila kriterije virološkog neuspjeha (npr. ne može ih se pratiti nakon ispitivanja).

### *Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina:*

Sofosbuvir/velpatasvir procijenjen je u 71 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina zaraženih HCV-om genotipa 1, 2, 3 i 4. Ukupno 67 bolesnika (94%) prethodno nije bilo liječeno, dok su 4 bolesnika (6%) prethodno liječena. Medijan dobi iznosio je 8 godina (raspon: 6 do 11); 54% bolesnika bile su žene; 90% bijelci, 6% crnci, a 1% Azijci; 10% bili su Latinoamerikanci; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 17,4 kg/m<sup>2</sup> (raspon: 12,8 do 30,9 kg/m<sup>2</sup>); srednja vrijednost tjelesne težine bila je 30 kg (raspon: 18 do 78 kg); 48% imalo je početne vrijednosti HCV RNA veće ili jednake 800 000 IU/ml; udio bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1, 2, 3 ili 4 bio je 76%, 3%, 15% odnosno 6%; nijedan bolesnik nije imao poznatu cirozu. Većina je bolesnika (94%) bila zaražena putem vertikalne transmisije.

Ukupna stopa SVR-a iznosila je 93% (66/71), 93% (50/54) u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1, 91% (10/11) u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 3, a 100% u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 2 (2/2) i genotipa 4 (4/4). U jednog bolesnika zabilježen je virološki neuspjeh tijekom liječenja; ostala četiri bolesnika u kojih nije postignut SVR12 nisu ispunila kriterije virološkog neuspjeha (npr. ne može ih se pratiti nakon ispitivanja).

### *Starije osobe*

Klinička ispitivanja lijeka Epclusa uključivala su 156 bolesnika u dobi od 65 godina i više (12 % ukupnog broja bolesnika u kliničkim ispitivanjima faze 3). Stope odgovora opažene za bolesnike u dobi ≥ 65 godina bile su slične onima u bolesnika u dobi < 65 godina u svim terapijskim skupinama.

### *Pedijatrijska populacija*

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Epclusa u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kroničnog hepatitisa C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva sofosbuvira, GS-331007 i velpatasvira ocijenjena su u zdravih odraslih ispitanika i u bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Nakon peroralne primjene lijeka Epclusa, sofosbuvir se brzo apsorbirao i medijan vršne koncentracije u plazmi opažen je 1 sat nakon uzimanja doze. Medijan vršne koncentracije GS-331007 u plazmi bio je opažen 3 sata nakon uzimanja doze. Medijan vršne koncentracije velpatasvira opažen je 3 sata nakon uzimanja doze.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u HCV-om zaraženih bolesnika, srednji AUC<sub>0-24</sub> u stanju dinamičke ravnoteže za sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1428) i velpatasvir (n = 1425) bili su 1260, 13 970 odnosno 2970 ng•h/ml. C<sub>max</sub> u stanju dinamičke ravnoteže za sofosbuvir, GS-331007 i velpatasvir iznosio je 566, 868 odnosno 259 ng/ml. AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> sofosbuvira i GS-331007 bili su slični u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika zaraženih HCV-om. U odnosu na one u zdravih ispitanika (n = 331), AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> velpatasvira u bolesnika zaraženih HCV-om iznosile su 37 % manje odnosno 41 % manje.

### *Utjecaj hrane*

U odnosu na uvjete natašte primjena jedne doze lijeka Epclusa s obrokom s umjerenim udjelom masti (~600 kcal, 30 % masti) ili obrokom s visokim udjelom masti (~800 kcal, 50 % masti) rezultiralo je povećanjem AUC<sub>0-inf</sub> velpatasvira od 34 % odnosno 21 % i povećanjem C<sub>max</sub> velpatasvira od 31 % odnosno 5 %. Obrok s umjerenim ili visokim udjelom masti povećao je AUC<sub>0-inf</sub> sofosbuvira za 60 % odnosno 78 %, no nije značajno utjecao na C<sub>max</sub> sofosbuvira. Obrok s umjerenim ili visokim udjelom masti nije izmijenio AUC<sub>0-inf</sub> GS-331007, ali je rezultiralo smanjenjem njegovog C<sub>max</sub> od 25 % odnosno 37 %. Stope odgovora u ispitivanjima faze 3 bile su slične u bolesnika zaraženih HCV-om koji su primali lijek Epclusa s hranom ili bez nje. Epclusa se može primjenjivati bez obzira na hranu.

## Distribucija

Sofosbuvir je približno 61-65 % vezan za proteine ljudske plazme i vezanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Vezanje GS-331007 za proteine u ljudskoj plazmi bilo je minimalno. Nakon jedne doze od 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvira u zdravih ispitanika, omjer [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu bio je približno 0,7.

Velpatasvir je > 99,5 % vezan za proteine ljudske plazme i vezanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu od 0,09 µg/ml do 1,8 µg/ml. Nakon jedne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvira u zdravih ispitanika, omjer [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu kretao se u rasponu između 0,52 i 0,67.

## Biotransformacija

Sofosbuvir se opsežno metabolizira u jetri pri čemu nastaje farmakološki djelatni nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Put metaboličke aktivacije uključuje sekvencionalnu hidrolizu karboksilnog estera koju kataliziraju ljudski katapsin A (CatA) ili karboksilesteraza 1 (CES1) i cijepanje fosforamidata histidinskim trijadnim proteinom 1 koji veže nukleotide (engl. *histidine triad nucleotide-binding protein 1*, HINT1) za kojom slijedi fosforilacija putem biosinteze pirimidinskih nukleotida. Defosforilacija dovodi do stvaranja nukleozidnog metabolita GS-331007 koji se ne može učinkovito ponovno fosforilirati i nema djelovanje protiv HCV-a *in vitro*. Sofosbuvir i GS-331007 nisu supstrati ili inhibitori enzima UGT1A1 ili CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvira, udio GS-331007 u ukupnoj sistemskoj izloženosti iznosio je > 90 %.

Velpatasvir je supstrat CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4 sa sporom metaboličkom izmjenom. Nakon jedne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvira, većina (> 98 %) radioaktivnosti u plazmi bila je ishodišni lijek. Monohidroksilirani i desmetilirani velpatasvir bili su metaboliti prepoznati u ljudskoj plazmi. Nepromijenjeni velpatasvir je glavni oblik prisutan u stolici.

## Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti bila je veća od 92 % i sastojala se od približno 80 % one otkrivene u mokraći, 14 % u stolici i 2,5 % u izdahnutom zraku. Veći dio doze sofosbuvira otkrivene u mokraći činio je GS-331007 (78 %), dok je 3,5 % bilo otkriveno kao sofosbuvir. Ovi podaci pokazuju da je bubrežni klirens glavni put eliminacije GS-331007. Nakon primjene lijeka Epclusa, medijan terminalnog poluvijeka sofosbuvira iznosio je 0,5 sati, a GS-331007 25 sati.

Nakon jedne peroralne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti bila je 95 % i sastojala se od približno 94 % one otkrivene u stolici i 0,4 % u mokraći. Nepromijenjeni je velpatasvir bio glavni oblik u stolici sa srednjim udjelom od 77 % primijenjene doze, nakon čega slijedi monohidroksilirani velpatasvir (5,9 %) i desmetilirani velpatasvir (3,0 %). Ovi podaci ukazuju da je izlučivanje ishodišnog lijeka putem žuči bio glavni put eliminacije velpatasvira. Nakon primjene lijeka Epclusa, medijan terminalnog poluvijeka velpatasvira iznosio je približno 15 sati.

## Linearnost/nelinearnost

AUC velpatasvira povećava se gotovo proporcionalno dozi u rasponu doza od 25 do 150 mg. AUC sofosbuvira i GS-331007 bili su gotovo proporcionalni dozi u rasponu doza od 200 mg do 1200 mg.

## *In vitro* potencijal interakcija lijek-lijek sofosbuvira/velpatasvira

Sofosbuvir i velpatasvir supstrati su prijenosnika lijekova P-gp-a i BCRP-a, dok GS-331007 to nije. Velpatasvir je također supstrat OATP1B. *In vitro* je opažena spora metabolička izmjena velpatasvira putem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4.

Velpatasvir je inhibitor prijenosnika lijeka P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3 i njegova uključenost u interakcije lijeka s ovim prijenosnicima primarno je ograničena procesom apsorpcije. Pri klinički relevantnoj koncentraciji u plazmi, velpatasvir nije inhibitor jetrenih prijenosnika pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), natrij taurokolat kontrastnog proteina (engl. *sodium taurocholate cotransporter protein*, NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ili prijenosnika organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT) 1, bubrežnih prijenosnika OCT2, OAT1, OAT3, proteina povezanog s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein*, MRP2) ili proteina ekstruzije više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) 1 ili enzima CYP ili uridin glukuronosiltransferaze (UGT) 1A1.

Sofosbuvir i GS-331007 nisu inhibitori prijenosnika lijekova P-gp-a, BCRP-a, MRP2, BSEP-a, OATP1B1, OATP1B3, i OCT1. GS-331007 nije inhibitor OAT1, OCT2 i MATE1.

### Farmakokinetika u posebnim populacijama

#### *Rasa i spol*

Nisu utvrđene nikakve klinički relevantne razlike u farmakokinetici sofosbuvira, GS-331007 ili velpatasvira kojima bi uzrok bila rasa ili spol.

#### *Starije osobe*

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da unutar analiziranog raspona dobi (18 do 82 godina), dob nije imala klinički značajan učinak na izloženost sofosbuviru, GS-331007 ili velpatasviru.

#### *Oštećenje bubrega*

Sažeti prikaz utjecaja različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost komponentama lijeka Epclusa u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, kako je opisano u nastavku, prikazan je u tablici 20.

**Tablica 20: Utjecaj različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost (AUC) sofosbuviru, GS-331007 i velpatasviru u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega**

	HCV-negativni ispitanici					Ispitanici zaraženi HCV-om	
	Blago oštećenje bubrega (eGFR $\geq$ 50 i < 80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Umjereno oštećenje bubrega (eGFR $\geq$ 30 i < 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD koji zahtijeva dijalizu		Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD koji zahtijeva dijalizu
				Doza 1 h prije dijalize	Doza 1 h poslije dijalize		
Sofosbuvir	1,6 puta $\uparrow$	2,1 puta $\uparrow$	2,7 puta $\uparrow$	1,3 puta $\uparrow$	1,6 puta $\uparrow$	~2 puta $\uparrow$	1,8 puta $\uparrow$
GS-331007	1,6 puta $\uparrow$	1,9 puta $\uparrow$	5,5 puta $\uparrow$	$\geq$ 10 puta $\uparrow$	$\geq$ 20 puta $\uparrow$	~7 puta $\uparrow$	18 puta $\uparrow$
Velpatasvir	-	-	1,5 puta $\uparrow$	-	-	-	1,4 puta $\uparrow$

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s blagim (eGFR  $\geq$  50 i < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umjerenim (eGFR  $\geq$  30 i < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su zahtijevali hemodijalizu, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira, u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 se učinkovito odstranjuje hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 53 %. Nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira, tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se 18 % primijenjene doze.

U bolesnika zaraženih HCV-om i s teškim oštećenjem bubrega koji su liječeni dozom sofosbuvira od 200 mg i ribavirinom (n = 10) ili dozom sofosbuvira od 400 mg i ribavirinom (n = 10) tijekom 24 tjedna ili ledipasvirom/sofosbuvirirom u dozi od 90/400 mg (n = 18) tijekom 12 tjedana,

farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 bila je u skladu s onom opaženom u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Farmakokinetika velpatasvira bila je ispitana u HCV-negativnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min prema Cockcroft-Gaultu) nakon jedne doze od 100 mg velpatasvira.

Farmakokinetika sofosbuvira, GS-331007 i velpatasvira ispitana je u bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu liječenih lijekom Epclusa (n = 59) tijekom 12 tjedana, koji su uspoređeni s bolesnicima bez oštećenja bubrega u ispitivanjima sofosbuvira/velpatasvira faze 2/3.

#### *Oštećenje jetre*

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana nakon 7 dana doziranja 400 mg sofosbuvira u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). U odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre, AUC<sub>0-24</sub> sofosbuvira bila je 126 % odnosno 143 % viša kod umjerenog i teškog oštećenja funkcije jetre, dok je AUC<sub>0-24</sub> GS-331007 bila 18 % odnosno 9 % viša. Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om ukazuje na to da ciroza (uključujući dekompenzirani cirozu) nije imala klinički relevantni učinak na izloženost sofosbuviru i GS-331007.

Farmakokinetika velpatasvira bila je ispitana nakon jedne doze od 100 mg velpatasvira u HCV-negativnih odraslih bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ukupna izloženost velpatasviru u plazmi (AUC<sub>inf</sub>) bila je slična u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre. Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da ciroza (uključujući dekompenzirani cirozu) nije imala klinički relevantni učinak na izloženost velpatasviru (vidjeti dio 4.2).

#### *Tjelesna težina*

U odraslih, tjelesna težina nije imala klinički značajni učinak na izloženost sofosbuviru ili velpatasviru prema analizi populacijske farmakokinetike.

#### *Pedijatrijska populacija*

Izloženosti sofosbuviru, GS-331007 i velpatasviru u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina koji su primali peroralne doze sofosbuvira/velpatasvira od 400 mg/100 mg ili 200 mg/50 mg jedanput na dan bile su slične onima u odraslih koji su primali sofosbuvir/velpatasvir u dozama od 400 mg/100 mg jedanput na dan.

Farmakokinetika sofosbuvira, GS-331007 i velpatasvira u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina i tjelesne težine < 17 kg nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Sofosbuvir

Izloženost sofosbuviru u ispitivanjima na glodavcima nije otkrivena, vjerojatno zbog visoke aktivnosti esteraze, pa je umjesto toga za procjenu granica izloženosti upotrijebljen glavni metabolit GS-331007.

Sofosbuvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mišji mikronukleusni test. Nisu bili opaženi teratogeni učinci sofosbuvira u ispitivanjima njegove razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima. Nije bilo štetnih učinaka sofosbuvira na ponašanje, reprodukciju ili razvoj potomstva u ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora.

Sofosbuvir nije bio kancerogen u dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti na miševima i štakorima pri izloženosti GS-331007 do 15 odnosno 9 puta višim od ljudske izloženosti.

## Velpatasvir

Velpatasvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mikronukleusni test u štakora.

Velpatasvir nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima i 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima pri izloženostima najmanje 50 odnosno 5 puta većima od izloženosti u ljudi.

Velpatasvir nije imao štetne učinke na parenje i plodnost. Nisu opaženi teratogeni učinci u ispitivanjima razvojne toksičnosti s velpatasvirom na miševima i štakorima pri izloženostima AUC približno za 31 odnosno 6 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi. Međutim, mogući teratogeni učinak indiciran je u kunića pri čemu je povećanje ukupnih visceralnih malformacija primijećeno u izloženim životinjama pri izloženosti AUC do najviše za 0,7 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi. Značajnost tog otkrića za ljude nije poznato. Nije bilo štetnih učinaka velpatasvira na ponašanje, reprodukciju ili razvoj potomstva u ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pri AUC izloženostima približno za 5 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

kopovidon  
mikrokristalična celuloza  
umrežena karmelozanatrij  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E 171)  
makrogol  
talk  
crveni željezov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE), s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, koja sadrži 28 filmom obloženih tableta s poliesterskom vaticom.



Veličina pakiranja: 1 boca sa 28 filmom obloženih tableta.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1116/001  
EU/1/16/1116/002

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06. srpnja 2016.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 22 ožujak 2021

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Nakon toga, nositelj odobrenja podnijet će PSUR za ovaj lijek u skladu sa zahtjevima definiranim u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenom na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se procijenilo ponovno pojavljivanje hepatocelularnog karcinoma povezanog s primjenom lijeka Eplusa, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja sigurnosti, koristeći podatke koji proizlaze iz kohorte dobro definirane skupine bolesnika, na temelju dogovorenog protokola. Završno izvješće o ispitivanju treba dostaviti u:	treće tromjesečje 2021. godine

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Epclusa 400 mg/100 mg filmom obložene tablete  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira i 100 mg velpatasvira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1116/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epclusa 400 mg/100 mg tablete [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Epclusa 200 mg/50 mg filmom obložene tablete  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sofosbuvira i 50 mg velpatasvira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1116/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epclusa 200 mg/50 mg tablete [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Epclusa 400 mg/100 mg filmom obložene tablete**  
**Epclusa 200 mg/50 mg filmom obložene tablete**  
sofosbuvir/velpatasvir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Epclusa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Epclusa
3. Kako uzimati lijek Epclusa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Epclusa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**Ako je lijek Epclusa propisan Vašem djetetu, sve informacije navedene u ovoj uputi odnose se na Vaše dijete (u tom slučaju čitajte „Vaše dijete“ umjesto „Vi“).**

### 1. Što je Epclusa i za što se koristi

Epclusa je lijek koji sadrži djelatne tvari, sofosbuvir i velpatasvir, u jednoj tableti. Daje se za liječenje kronične (dugotrajne) virusne infekcije jetre koja se naziva hepatitis C u bolesnika u dobi od 6 i više godina i tjelesne težine najmanje 17 kg.

Djelatne tvari u ovom lijeku djeluju zajedno tako što blokiraju dva različita proteina koja su virusu potrebna za rast i umnažanje i time omogućuju trajno uklanjanje infekcije iz tijela.

Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku za druge lijekove koje ćete uzimati s lijekom Epclusa. Ako imate bilo kakvih pitanja o lijekovima koje uzimate, molimo da se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Epclusa

**Nemojte uzimati lijek Epclusa**

- **Ako ste alergični** na sofosbuvir, velpatasvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 ove upute).

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **nemojte uzimati lijek Epclusa i odmah obavijestite svog liječnika.**

- **Ako trenutno uzimate neki od sljedećih lijekova:**
  - **rifampicin i rifabutin** (antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);

- **gospinu travu** (biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije);
- **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku

- **ako imate tegobe s jetrom** osim hepatitisa C, na primjer
  - **ako imate** ili ste prethodno imali infekciju virusom **hepatitisa B**, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti
  - **ako Vam je presađena jetra**
- **ako imate tegobe s bubrezima ili se liječite dijalizom**, budući da lijek Epclusa nije u potpunosti ispitan u bolesnika s teškim tegobama s bubrezima;
- **ako se liječite zbog infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)**, budući da bi Vas liječnik možda htio pažljivije pratiti.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Epclusa ako:

- trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali lijek amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca, jer on može uzrokovati po život opasno usporavanje otkucaja srca. Vaš liječnik može razmotriti zamjensko liječenje ako ste uzimali ovaj lijek. Ako je liječenje lijekom Epclusa neophodno, možda će Vam biti potrebno dodatno pratiti rad srca.
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Epclusa, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijekove protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Epclusa.

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- usporene ili nepravilne otkucaje srca, odnosno probleme sa srčanim ritmom
- nedostatak zraka ili pogoršanje postojećeg stanja nedostatka zraka
- bol u prsnom košu
- ošamućenost
- lupanje srca
- gotovo nesvjesticu ili nesvjesticu

### Krvne pretrage

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Epclusa. Razlog tome je taj da:

- Vaš liječnik može odlučiti trebate li uzimati lijek Epclusa i koliko dugo;
- Vaš liječnik može potvrditi da Vam liječenje djeluje i da više nemate virus hepatitisa C.

### Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 6 godina i tjelesne težine manje od 17 kg. Primjena lijeka Epclusa u bolesnika mlađih od 6 godina nije još ispitana.

### Drugi lijekovi i Epclusa

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Varfarin i drugi slični lijekovi pod nazivom antagonisti vitamina K primjenjuju se za razrjeđivanje krvi. Vaš će liječnik možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi provjerio kako se Vaša krv zgrušava.

Liječenjem hepatitisa C može se promijeniti funkcija Vaše jetre, što može utjecati na druge lijekove (npr. lijekove koji se primjenjuju za potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava, itd.). Vaš će liječnik možda morati pažljivo pratiti druge lijekove koje uzimate i prilagoditi njihovu dozu nakon što počnete uzimati lijek Epclusa.

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Neki lijekovi se ne smiju uzimati s lijekom Epclusa.**

- **Nemojte uzimati s bilo kojim drugim lijekom koji sadrži sofosbuvir, što je jedna od djelatnih tvari u lijeku Epclusa.**

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- **amiodaron**, koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca;
- **rifapentin** (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
- **okskarbazepin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);
- **tenofoviridizoproksilfumarat** ili bilo koji lijek koji sadrži tenofoviridizoproksilfumarat, koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije i kroničnog hepatitisa B;
- **efavirenz** koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije;
- **digoksin** koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti;
- **dabigatran** koji se primjenjuje za razrjeđivanje krvi;
- **modafinil** koji se primjenjuje se liječenja poremećaja spavanja;
- **rosuvastatin** ili **druge statine** koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola.

Uzimanje lijeka Epclusa s bilo kojim od ovih lijekova može spriječiti pravilno djelovanje Vaših lijekova ili pogoršati neke nuspojave. Liječnik će Vam možda trebati dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate. Ta promjena može biti za lijek Epclusa ili neki drugi lijek koji uzimate.

- **Potražite savjet liječnika ili ljekarnika** ako uzimate lijekove koji se primjenjuju za liječenje **želučanog vrieda, žgaravice ili povrata želučane kiseline** jer oni mogu smanjiti količinu velpatasvira u Vašoj krvi. Ti lijekovi uključuju:
  - antacide (kao što su aluminijev/magnezijev hidroksid ili kalcijev karbonat). Njih treba uzeti najmanje 4 sata prije ili 4 sata poslije lijeka Epclusa;
  - inhibitore protonske pumpe (kao što je omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol). Lijek Epclusa treba uzeti s hranom 4 sata prije uzimanja inhibitora protonske pumpe.
  - antagoniste H<sub>2</sub>-receptora (kao što su famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin). Ako su Vam potrebne visoke doze tih lijekova, liječnik Vam može dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

Ovi lijekovi mogu smanjiti količinu velpatasvira u Vašoj krvi. Ako uzimate jedan od ovih lijekova, Vaš će Vam liječnik dati drugi lijek za želučani vried, žgaravicu ili povrat želučane kiseline ili preporučiti kako i kada da uzimate taj lijek.

### **Trudnoća i kontracepcija**

Učinci lijeka Epclusa tijekom trudnoće nisu poznati. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Epclusa se ponekad primjenjuje zajedno s ribavirinom. Ribavirin može izazvati oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga je vrlo važno da Vi (ili Vaša partnerica) ne zatrudnite tijekom ovog liječenja ili u određenom razdoblju nakon završetka liječenja. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio „Trudnoća“ u uputi o lijeku za ribavirin. Upitajte liječnika koja je učinkovita metoda kontracepcije pogodna za Vas i Vašeg partnera.

### **Dojenje**

**Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Epclusa.** Nije poznato prelaze li sofosbuvir ili velpatavir, dvije djelatne tvari u lijeku Epclusa, u majčino mlijeko kod ljudi.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Lijek Epclusa ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### 3. Kako uzimati lijek Epclusa

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Preporučena doza

Preporučena doza lijeka Epclusa za odrasle je **jedna tableta od 400 mg/100 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana.**

Preporučena doza lijeka Epclusa za bolesnike u dobi od 6 godina do manje od 18 godina i tjelesne težine najmanje 17 kg temelji se na tjelesnoj težini. Lijek Epclusa primjenjujte onako kako Vam je savjetovao liječnik.

Tabletu(e) progutajte cijelu(e) sa ili bez hrane. Nemojte žvakati, drobiti niti lomiti tabletu, jer je vrlo gorkog okusa.

**Ako uzimate antacid**, uzmite ga najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata poslije lijeka Epclusa.

**Ako uzimate inhibitor protonske pumpe**, lijek Epclusa uzmite s hranom 4 sata prije uzimanja inhibitora protonske pumpe.

**Ako povratite nakon uzimanja lijeka Epclusa**, to može utjecati na količinu lijeka Epclusa u Vašoj krvi. To može oslabiti djelovanje lijeka Epclusa.

- Ako povratite **unutar 3 sata od** uzimanja lijeka Epclusa, uzmite drugu tabletu.
- Ako povratite **nakon 3 sati od** uzimanja lijeka Epclusa, ne trebate uzeti drugu tabletu prije sljedeće tablete prema rasporedu.

#### Ako uzmete više lijeka Epclusa nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze, trebate se odmah obratiti svom liječniku ili otići u najbližu hitnu službu po savjet. Ponesite bocu s tabletama sa sobom tako da možete lako opisati što ste uzeli.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Epclusa

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako propustite uzeti dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste zadnji put uzeli lijek Epclusa:

- **Ako to opazite unutar 18 sati** od vremena kad obično uzimate lijek Epclusa, morate što prije uzeti tabletu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako je prošlo 18 sati ili više** od vremena kad obično uzimate lijek Epclusa, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u malom vremenskom razmaku).

#### Nemojte prestati uzimati lijek Epclusa

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam je tako rekao liječnik. Vrlo je važno da dovršite cijelu kuru liječenja kako bi lijek imao najveću mogućnost izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Česte nuspojave

(mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- osip

### Manje česte nuspojave

(mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- oticanje lica, usana, jezika ili grla (angioedem).

### Ostale nuspojave koje se mogu uočiti tijekom liječenja sofosbuvikom:

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- široko rasprostranjen, težak osip kod kojeg se koža guli i koji može biti popraćen vrućicom, simptomima nalik gripu, mjehurićima u ustima, na očima i/ili na genitalijama (Stevens-Johnsonov sindrom).

→ Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika.

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Epclusa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što sadrži Epclusa

- **Djelatne tvari su** sofosbuvir i velpatasvir. Jedna filmom obložena tableta sadrži ili 400 mg sofosbuvira i 100 mg velpatasvira ili 200 mg sofosbuvira i 50 mg velpatasvira.

- **Drugi sastojci su**

*Jezgra tablete:*

kopovidon, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat

*Film ovojnica:*

poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E 171), makrogol, talk, crveni željezov oksid (E 172)

### Kako Epclusa izgleda i sadržaj pakiranja

Epclusa 400 mg/100 mg filmom obložene tablete ružičaste su tablete u obliku dijamanta, s utisnutim „GSI“ na jednoj strani i „7916“ na drugoj strani. Tableta je dugačka 20 mm i široka 10 mm.

Epclusa 200 mg/50 mg filmom obložene tablete ružičaste su tablete ovalnog oblika, s utisnutim „GSI“ na jednoj strani i „S/V“ na drugoj strani. Tableta je dugačka 14 mm i široka 7 mm.

Za filmom obložene tablete od 400 mg/100 mg i 200 mg/50 mg dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- kutije koje sadrže 1 bocu s 28 filmom obloženih tableta

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

#### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
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



**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.