

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Epclusa 400 mg/100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra (*Sofosbuvirum*) un 100 mg velpatasvīra (*Velpatasvirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Sārta, rombveida apvalkotā tablete 20 mm x 10 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7916” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Epclusa ir paredzēts lietošanai hroniska C hepatīta (CHV) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Epclusa terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi CHV pacientu ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Epclusa deva ir viena tablete iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamā ārstēšana un ilgums visiem CHV genotipiem

Pacientu populācija ^a	Ārstēšana un ilgums
Pacienti bez cirozes un pacienti ar kompensētu cirozi	Epclusa 12 nedēļas. 3. genotipa inficētiem pacientiem ar kompensētu cirozi var apsvērt ribavirīna pievienošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu)
Pacienti ar dekompensētu cirozi	Epclusa + ribavirīns 12 nedēļas

a. Ietver pacientus ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) vienlaicīgu infekciju un pacientus ar CHV recidīvu pēc aknu transplantācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot kombinācijā ar ribavirīnu, skatiet arī ribavirīnu saturošu zāļu aprakstu.

Ja ribavirīns ir sadalīts divās dienas devās un tiek lietots kopā ar pārtiku, ir ieteicamas šādas devas:

2. tabula: Norādījumi par ribavirīna devām, ja to lieto kopā ar Epclusa pacientiem ar dekompensētu cirozi

Pacients	Ribavirīna deva
B klases dekompensēta ciroze pēc <i>Child-Pugh-Turcotte</i> skalas (CPT) pirms transplantācijas:	1000 mg dienā pacientiem, kuru svars ir < 75 kg, un 1200 mg dienā pacientiem, kuru svars ir ≥ 75 kg
C klases ciroze pēc CPT pirms transplantācijas	Ja sākuma devas 600 mg panesamība ir laba, to var palielināt līdz ne vairāk kā 1000/1200 mg (1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg). Ja sākuma devas panesamība nav laba, deva jāsamazina atbilstoši klīniskajām indikācijām, pamatojoties uz hemoglobīna rādītājiem
B vai C klase pēc CPT pēc transplantācijas	

Ja ribavirīns tiek lietots 3. genotipa inficētiem pacientiem ar kompensētu cirozi (pirms vai pēc transplantācijas), ribavirīna ieteicamā deva ir 1000/1200 mg (1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg).

Informāciju par ribavirīna devu izmaiņām skatīt ribavirīnu saturošo zāļu aprakstā.

Pacienti jāapmāca, ka, ja 3 stundu laikā pēc devas lietošanas sākas vemšana, jālieto vēl viena Epclusa tablete. Ja vemšana sākas vairāk nekā 3 stundas pēc devas lietošanas, papildu Epclusa deva nav jālieto (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja Epclusa deva ir izlaista un pagājušas mazāk nekā 18 stundas pēc parastā lietošanas laika, pacientiem jānorāda lietot tableti, cik drīz vien iespējams, un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas, pacientiem jānorāda nogaidīt un pēc tam lietot nākamo Epclusa devu ierastajā laikā. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst lietot dubultu Epclusa devu.

Pacienti, kuriem iepriekš neefektīva ir bijusi NS5A saturoša terapija

Var apsvērt Epclusa + ribavirīna lietošanu 24 nedēļas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav paredzēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Epclusa devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Epclusa drošums un efektivitāte nav vērtēta, lietojot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aptuvenais glomerulārās filtrācijas ātrums [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) vai ar nieru slimību terminālā stadijā (ESRD), kam nepieciešama hemodialīze (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Epclusa devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C klase pēc CPT) nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epclusa drošums un efektivitāte ir vērtēta, lietojot pacientiem ar B klases cirozi pēc CPT, bet nav vērtēta, lietojot pacientiem ar C klases cirozi pēc CPT (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Epclusa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienti jāinformē, ka tablete jānorij vesela kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rūgtās garšas dēļ apvalkoto tableti nav ieteicams košļāt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kopā ar spēcīgiem P-gp un spēcīgiem CYP induktoriem

Zāles, kuras ir spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) vai spēcīgi citohroma P450 (CYP) induktori (rifampicīns, rifabutīns, asinszāle [*Hypericum perforatum*], karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns). Vienlaicīga lietošana ar tām būtiski samazina sofosbuvīra vai velpatasvīra koncentrāciju plazmā un var samazināt Epclusa efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Epclusa nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām sofosbuvīru saturošām zālēm.

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Lietojot sofosbuvīru kombinācijā ar citu tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekli un vienlaicīgi amiodaronu kopā ar citām sirdsdarbību palēninošām zālēm vai bez tām, ir ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Mehānisms nav noteikts.

Sofosbuvīra un tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļu (*direct-acting antivirals* — DAA) klīniskās izpētes laikā vienlaicīga amiodarona lietošana bija ierobežota. Gadījumi ir potenciāli dzīvībai bīstami, tādēļ pacientiem, kuri lieto Epclusa, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas nepanesība vai tā ir kontrindicēta.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, uzsākot lietot Epclusa, pacientus ieteicams rūpīgi uzraudzīt. Pacienti, kuriem noteikts augsts bradiaritmijas risks, 48 stundas nepārtraukti jāuzrauga atbilstošos klīniskos apstākļos.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks lietot Epclusa, jāveic atbilstoša uzraudzība.

Visi pacienti, kas lieto Epclusa kombinācijā ar amiodaronu un citām zālēm, kuras palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, jābrīdina arī par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas konsultācijas.

Pacienti, kuriem iepriekš neefektīva ir bijusi NS5A saturoša terapija

Nav klīnisko datu, kuri apstiprinātu sofosbuvīra/velpatasvīra efektivitāti, ārstējot pacientus, kuriem neefektīva ir izrādījusies citu NS5A inhibitoru saturoša terapija. Tomēr, ņemot vērā ar rezistenci pret NS5A saistītos variantus (NS5A *resistance associated variants* — RAV), ko tipiski konstatē pacientiem, kuriem neveiksmīga ir izrādījusies citu NS5A inhibitoru saturoša terapija, velpatasvīra *in vitro* farmakoloģiju un ārstēšanas iznākumu, lietojot sofosbuvīru/velpatasvīru ar NS5A iepriekš neārstētiem pacientiem ar sākotnējiem NS5A RAV ASTRAL pētījumos, ārstēšanu ar Epclusa + RBV 24 nedēļu garumā var apsvērt pacientiem, kuriem neefektīva ir izrādījusies NS5A saturoša terapija un kuri tiek uzskatīti par tādiem, kuriem ir augsts slimības klīniskās progresēšanas risks un nav alternatīvu ārstēšanas iespēju.

Nieru darbības traucējumi

Epclusa devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Epclusa drošums un efektivitāte nav vērtēta, lietojot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aptuvenais glomerulārās filtrācijas ātrums [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) vai ESRD, kam nepieciešama hemodialīze. Lietojot Epclusa kombinācijā ar ribavīrīnu, skatiet arī ribavīrīna zāļu aprakstā esošo informāciju par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar mēreniem P-gp induktoriem vai mēreniem CYP induktoriem

Zāles, kuras ir mēreni P-gp vai mēreni CYP induktori (piemēram, okskarbazepīns, modafinils vai efavirenz), var samazināt sofosbuvīra vai velpatasvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Epclusa terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Epclusa nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar atsevišķām HIV pretretrovīrusu shēmām

Konstatēts, ka Epclusa pastiprina tenofovīra iedarbību, īpaši ja to lieto kopā ar HIV shēmu, kas satur tenofovīra disoproksila fumarātu un farmakokinētikas pastiprinātāju (ritonavīru vai kobicistatu). Tenofovīra disoproksila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Epclusa un farmakokinētikas pastiprinātāju, nav pierādīts. Jāņem vērā iespējamie riski un ieguvumi, kas saistīti ar vienlaicīgu Epclusa un fiksētas devas kombinācijas tableti, kas satur elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu, vai tenofovīra disoproksila fumarāta lietošanu kombinācijā ar papildinātu HIV proteāzes inhibitoru (piem., atazanavīru vai darunavīru), it īpaši pacientiem ar palielinātu nieru disfunkcijas risku. Pacientiem, kuri vienlaicīgi ar Epclusa lieto elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu vai tenofovīra disoproksila fumarātu un papildinātu HIV proteāzes inhibitoru, jāuzrauga ar tenofovīru saistītās nevēlamās blakusparādības. Ieteikumus par nieru funkcijas uzraudzību skatiet tenofovīra disoproksila fumarāta, emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta vai elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta zāļu aprakstā.

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar DAA, cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar DAA, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar DAA.

CHV/BHV (B hepatīta vīruss) vienlaicīga infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

CPT C klases ciroze

Pacientiem ar CPT C klases cirozi Epclusa drošums un efektivitāte nav vērtēta (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir veikta aknu transplantācija

Epclusa drošums un efektivitāte, lietojot CHV infekcijas ārstēšanai pacientiem pēc aknu transplantācijas, nav vērtēta. Ārstējot ar Epclusa ieteiktajās devās (skatīt 4.2. apakšpunktu), ir jāņem vērā iespējamo ieguvumu un risku novērtējums katram pacientam individuāli.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Epclusa satur sofosbuvīru un velpatasvīru, Epclusa lietošanas laikā ir iespējama jebkura mijiedarbība, kas ir konstatēta katrai šai aktīvajai vielai atsevišķi.

Epclusa iespējamā ietekme uz citām zālēm

Velpatasvīrs ir zāļu transportvielas P-gp, krūts vēža rezistences proteīna, organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu (OATP) 1B1 un OATP1B3 inhibitors. Lietojot Epclusa vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir šo transportvielu substrāti, ir iespējama šo zāļu iedarbības pastiprināšanās. Mijiedarbības ar sensitīviem P-gp (digoksīns), BCRP (rosuvastatīns) un OATP (pravastatīns) substrātiem piemērus skatīt 3. tabulā.

Citu zāļu iespējamā ietekme uz Epclusa

Sofosbuvīrs un velpatasvīrs ir zāļu transportvielu P-gp un BCRP substrāti. Velpatasvīrs ir arī zāļu transportvielas OATP1B substrāts. *In vitro* ir konstatēts lēns velpatasvīra metabolisms CYP2B6, CYP2C8 un CYP3A4 ietekmē. Zāles, kuras ir spēcīgi P-gp induktori vai spēcīgi CYP2B6, CYP2C8 vai CYP3A4 induktori (piem., rifampicīns, rifabutin, asinszāle, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns), var samazināt sofosbuvīra un velpatasvīra koncentrāciju plazmā un samazināt sofosbuvīra/velpatasvīra terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Epclusa ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zāles, kuras ir mēreni P-gp induktori vai mēreni CYP

induktori (piemēram, okskarbazepīns, modafinils vai efavirenz), var samazināt sofosbuvīra vai velpatasvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Epclusa terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Epclusa nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras inhibē P-gp vai BCRP, var palielināt sofosbuvīra vai velpatasvīra koncentrāciju plazmā. Zāles, kuras inhibē OATP, CYP2B6, CYP2C8 vai CYP3A4, var palielināt velpatasvīra koncentrāciju plazmā. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība ar Epclusa, kurā kā mediatori darbojas P-gp, BCRP, OATP vai CYP450 inhibitori, nav sagaidāma; Epclusa drīkst lietot vienlaikus ar P-gp, BCRP, OATP un CYP inhibitoriem.

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar Epclusa var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (INR) rādītāju uzraudzība.

Epclusa mijiedarbība ar citām zālēm

3. tabulā attēlota zināmā vai iespējamā klīniski nozīmīgā zāļu mijiedarbība (kur pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās ģeometriskās vērtības [*geometric least squares mean* — GLSM] 90% ticamības intervāls [TI] atradās „↔”, pārsniedza „↑” vai nesasniedza „↓” iepriekš definētās mijiedarbības robežas). Aprakstītajai zāļu mijiedarbībai par pamatu izmantoti vai nu sofosbuvīra/velpatasvīra pētījumi, vai velpatasvīra un sofosbuvīra kā atsevišķu vielu pētījumi, vai arī prognozētā zāļu mijiedarbība, kura ir iespējama, lietojot sofosbuvīru/velpatasvīru. Tabula neietver visus iespējamus variantus.

3. tabula. Epclusa mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Epclusa
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
SKĀBES SEKRĒCIJU MAZINOŠI LĪDZEKĻI					
					Palielinoties pH, samazinās velpatasvīra šķīdība. Paredzams, ka zāles, kuras palielina kuņģa pH, samazinās velpatasvīra koncentrāciju.
<i>Antacīdi</i>					
piem., alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts (palielina kuņģa pH)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs				Starp antacīda un Epclusa lietošanu ieteicams ievērot 4 stundu pārtraukumu.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Epclusa
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂ receptoru antagonisti</i>					
Famotidīns (40 mg vienreizēja deva)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienreizēja deva) ^c Famotidīns, lietojot vienlaicīgi ar Epclusa ^d Cimetidīns ^c Nizatidīns ^c Ranitidīns ^c (palielina kuņģa pH)	Sofosbuvīrs	↔	↔		H ₂ receptoru antagonistus var lietot vienlaicīgi vai dažādos laikos ar Epclusa devā, kas nav lielāka par devu, kas atbilst 40 mg famotidīna divas reizes dienā.
	Velpatasvīrs	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidīns (40 mg vienreizēja deva)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienreizēja deva) ^c Famotidīns, lietojot 12 stundas pirms Epclusa ^d (palielina kuņģa pH)	Sofosbuvīrs	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvīrs	↔	↔		
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>					
Omeprazols (20 mg vienreizēja deva)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienreizēja deva tukšā dūšā) ^c Omeprazols, lietojot vienlaicīgi ar Epclusa ^d Lansoprazols ^c Rabeprazols ^c Pantoprazols ^c Esomeprazols ^c (palielina kuņģa pH)	Sofosbuvīrs	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Nav ieteicams lietot kopā ar protonu sūkņa inhibitoriem. Ja ir nepieciešams lietot kopā, Epclusa jālieto kopā ar uzturu un jāieņem 4 stundas pirms protonu sūkņa inhibitoriem maksimālās devās, kas atbilst 20 mg omeprazola
	Velpatasvīrs	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazols (20 mg vienreizēja deva)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienreizēja deva pēc ēšanas) ^c Omeprazols, lietojot 4 stundas pēc Epclusa ^d (palielina kuņģa pH)	Sofosbuvīrs	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvīrs	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTLARITMISKIE LĪDZEKĻI					
Amiodarons	Mijiedarbība nav pētīta. Ietekme uz amiodarona, velpatasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju nav zināma.				Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar Epclusa, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Eplusa
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoksīns	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs				Eplusa lietošana vienlaicīgi ar digoksīnu var palielināt digoksīna koncentrāciju. Lietojot vienlaicīgi ar Eplusa, jāievēro piesardzība, un ir ieteicama digoksīna terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.
Digoksīns (0,25 mg vienreizēja deva) ^f /velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) (inhibē P-gp)	Ietekme uz velpatasvīra iedarbību-nav pētīta <i>Paredzams:</i> ↔ Velpatasvīrs <i>Konstatēts:</i> Digoksīns				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatrāna eteksilāts (inhibē P-gp)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ Dabigatrāns ↔ Sofosbuvīrs ↔ Velpatasvīrs				Lietojot dabigatrāna eteksilātu vienlaicīgi ar Eplusa, ieteicama klīniskā uzraudzība, lai atklātu asiņošanas vai anēmijas pazīmes. Koagulācijas testa veikšana palīdz identificēt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku pastiprinātas dabigatrāna iedarbības dēļ.
K vitamīna antagonisti	Mijiedarbības pētījumi nav veikti.				Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar Eplusa.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI					
Karbamazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs				Eplusa ir kontraindicēts lietošanai kopā ar karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu, spēcīgiem P-gp un CYP induktoriem (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs				Paredzams, ka Eplusa lietošana vienlaicīgi ar okskarbazepīnu samazina sofosbuvīra un velpatasvīra koncentrāciju, samazinot Eplusa terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Epclusa
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI					
Ketokonazols	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs				Epclusa vai ketokonazola devas pielāgošana nav nepieciešama.
Ketokonazols (200 mg divas reizes dienā)/velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) ^d (Inhibē P-gp un CYP) Itrakonazols ^e Vorikonazols ^e Posakonazols ^e Izavukonazols ^e	Ietekme uz ketokonazola iedarbību nav pētīta <i>Paredzams:</i> ↔ Ketokonazols <i>Konstatēts:</i> Velpatasvīrs				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
ANTIMIKOBAKTERIĀLI LĪDZEKĻI					
Rifampicīns (600 mg reizi dienā)/sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^d (Inducē P-gp un CYP)	Ietekme uz rifampicīna iedarbību nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Rifampicīns <i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs				Epclusa ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifampicīnu — spēcīgu P-gp un CYP induktoru (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā)/velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) (Inducē P-gp un CYP)	Ietekme uz rifampicīna iedarbību nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Rifampicīns <i>Konstatēts:</i> Velpatasvīrs				
		↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutīns Rifapentīns (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs				Epclusa ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifabutīnu — spēcīgu P-gp un CYP induktoru (skatīt 4.3. apakšpunktu). Paredzams, ka Epclusa lietošana vienlaicīgi ar rifapentīnu samazina sofosbuvīra un velpatasvīra koncentrāciju, samazinot Epclusa terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Epclusa
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI					
Tenofovīra disoprosila fumarāts	Konstatēts, ka Epclusa pastiprina tenofovīra iedarbību (inhībē P-gp). Tenofovīra iedarbības (AUC un C _{max}) pastiprināšanās bija aptuveni 40-80% laikā, kad notika vienlaicīga ārstēšanas ar Epclusa un tenofovīra disoprosila fumarātu/emtricitabīnu dažādu HIV shēmu ietvaros. Pacienti, kuri vienlaicīgi ar Epclusa lieto tenofovīra disoprosila fumarātu, ir jāuzrauga, lai savlaicīgi konstatētu tenofovīra disoprosila fumarāta izraisītās nevēlamās blakusparādības. Ieteikumus par nieru funkcijas uzraudzību skatīt tenofovīra disoprosila fumarātu saturošu zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu).				
Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosila fumarāts (600/200/300 mg/vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{c, d}	Efavirens	↔	↔	↔	Paredzams, ka Epclusa lietošana vienlaicīgi ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosila fumarātu samazina velpatasvīra koncentrāciju. Epclusa lietošana vienlaicīgi ar terapiju, kurā tiek lietots efavirens, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
	Sofosbuvīrs	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvīrs	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabīns/rilpivirīns/tenofovīra disoprosila fumarāts (200/25/300 mg vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{c, d}	Rilpivirīns	↔	↔	↔	Epclusa vai emtricitabīna/rilpivirīna/tenofovīra disoprosila fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.
	Sofosbuvīrs	↔	↔		
	Velpatasvīrs	↔	↔	↔	
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: HIV PROTEĀZES INHIBITORI					
Atazanavīrs, kas pastiprināts ar ritonavīru (300/100 mg vienu reizi dienā) + emtricitabīns/tenofo-vīra disoprosila fumarāts (200/300 mg vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{c, d}	Atazanavīrs	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Epclusa, atazanavīra (kas pastiprināts ar ritonavīru) vai emtricitabīna/tenofovīra disoprosila fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.
	Ritonavīrs	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvīrs	↔	↔		
	Velpatasvīrs	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunavīrs, kas pastiprināts ar ritonavīru (800 mg/100 mg vienu reizi dienā) + emtricitabīns/tenofo-vīra disoprosila fumarāts (200/300 mg vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{c, d}	Darunavīrs	↔	↔	↔	Epclusa, darunavīra (kas pastiprināts ar ritonavīru) vai emtricitabīna/tenofovīra disoprosila fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.
	Ritonavīrs	↔	↔	↔	
	Sofosbuvīrs	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvīrs	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Epclusa	
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}		
Lopinavīrs, kas pastiprināts ar ritonavīru (4x200 mg/50 mg vienu reizi dienā) + emtricitabīns/tenofovīra disoprosila fumarāts (200/300 mg vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{c, d}	Lopinavīrs	↔	↔	↔	Epclusa, lopinavīra (kas pastiprināts ar ritonavīru) vai emtricitabīna/tenofovīra disoprosila fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.	
	Ritonavīrs	↔	↔	↔		
	Sofosbuvīrs	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)			
	Velpatasvīrs	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)		
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES INHIBITORI						
Raltegravīrs (400 mg divas reizes dienā) ^g + emtricitabīns/tenofovīra disoprosila fumarāts (200/300 mg vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{c, d}	Raltegravīrs	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Epclusa, raltegravīra vai emtricitabīna/tenofovīra disoprosila fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.	
	Sofosbuvīrs	↔	↔			
	Velpatasvīrs	↔	↔	↔		
Elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīda fumarāts (150/150/200 mg/10 mg vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{c, d}	Elvitegravīrs	↔	↔	↔	Epclusa vai elvitegravīra/kobicistata/emtrici-tabīna/tenofovīra alafenamīda fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.	
	Kobicistats	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)		
	Tenofovīra alafenamīds	↔	↔			
	Sofosbuvīrs	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)			
	Velpatasvīrs	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)		
Elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra disoprosila fumarāts (150/150/200 mg/300 mg vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{c, d}	Elvitegravīrs	↔	↔	↔	Epclusa vai elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.	
	Kobicistats	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)		
	Sofosbuvīrs	↔	↔			
	Velpatasvīrs	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Dolutegravīrs (50 mg vienu reizi dienā)/sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā)	Dolutegravīrs	↔	↔	↔	Epclusa vai dolutegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.	
	Sofosbuvīrs	↔	↔			
	Velpatasvīrs	↔	↔	↔		
ĀRSTNIECĪBAS AUGUS SATUROŠI UZTURA BAGĀTINĀTĀJI						
Asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>) preparāti (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs				Epclusa ir kontraindicēts lietošanai kopā ar asinszāli — spēcīgu P-gp un CYP induktoru (skatīt 4.3. apakšpunktu).	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Eplusa
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI					
Rosuvastatīns	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs				Vienlaicīga Eplusa lietošana ar rosuvastatīnu palielina rosuvastatīna koncentrāciju, un tādējādi pastāv lielāks miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, risks. Rosuvastatīnu vienlaicīgi ar Eplusa var lietot devā, kas nepārsniedz 10 mg.
Rosuvastatīns (10 mg vienreizēja deva)/velpatasvīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^d (Inhibē OATP1B un BCRP)	<i>Konstatēts:</i> Rosuvastatīns	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
Ietekme uz velpatasvīra iedarbību nav pētīta <i>Paredzams:</i> ↔ Velpatasvīrs					
Pravastatīns	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs				Eplusa vai pravastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pravastatīns (40 mg vienreizēja deva)/velpatasvīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^d (Inhibē OATP1B)	<i>Konstatēts:</i> Pravastatīns	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Ietekme uz velpatasvīra iedarbību nav pētīta <i>Paredzams:</i> ↔ Velpatasvīrs					
Citi statīni	<i>Paredzams:</i> ↑ statīni				Nevar izslēgt mijiedarbību ar citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Lietojot vienlaicīgi ar Eplusa, ir jānodrošina rūpīga uzraudzība, lai savlaicīgi konstatētu statīnu izraisītās nevēlamās blakusparādības, un nepieciešamības gadījumā ir jāapsver statīnu devas samazināšana.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI					
Metadons (Uzturošā metadona terapija [no 30 līdz 130 mg/dienā])/sofosbuvīrs (400 mg vienu reizi dienā) ^d	R-metadons	↔	↔	↔	Eplusa vai metadona devas pielāgošana nav nepieciešama.
	S-metadons	↔	↔	↔	
	Sofosbuvīrs	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadons	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar sofosbuvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Velpatasvīrs				

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Eplusa
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMŪNSUPRESANTI					
Ciklosporīns (600 mg vienreizēja deva)/sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^f	Ciklosporīns	↔	↔		Eplusa vai ciklosporīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
	Sofosbuvīrs	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporīns (600 mg vienreizēja deva) ^f /velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) ^d	Ciklosporīns	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvīrs	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrolīms (5 mg vienreizēja deva) ^f /sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^d	Takrolīms	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Eplusa vai takrolīma devas pielāgošana nav nepieciešama.
	Sofosbuvīrs	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolīms	Ietekme uz velpatasvīra iedarbību nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Velpatasvīrs				
IEKŠĶĪGI LIETOJAMI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI					
Norgestimāts/etinilestradiols (norgestimāts 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiols 0,025 mg)/sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā) ^d	Norelgestromīns	↔	↔	↔	Nav nepieciešama iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu devas pielāgošana.
	Norgestrels	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilestradiols	↔	↔	↔	
Norgestimāts/etinilestradiols (norgestimāts 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiols 0,025 mg)/velpatasvīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^d	Norelgestromīns	↔	↔	↔	
	Norgestrels	↔	↔	↔	
	Etinilestradiols	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Vienlaicīgi ar vienām pētījuma zālēm vai pētījuma zāļu kombināciju lietoto zāļu farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība (90% TI). Nav ietekmes = 1,00.

b. Visi mijiedarbības pētījumi veikti veseliem brīvprātīgajiem.

c. Lietots kā Eplusa.

d. Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību 70–143% robežās.

e. Šīs zāles ir vienā grupā, un tām ir līdzīga iespējamā mijiedarbība.

f. Bioekvivalence/ekvivalences robeža 80–125%.

g. Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību 50–200% robežās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par sofosbuvīra, velpatasvīra vai Eplusa lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Sofosbuvīrs

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav bijis iespējams pilnībā paredzēt sofosbuvīra iedarbības robežas žurkām, salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Velpatasvīrs

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka, iespējams, pastāv ietekme, kas saistīta ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos Epclusa nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sofosbuvīrs, sofosbuvīra metabolīti vai velpatasvīrs izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem liecina par velpatasvīra un sofosbuvīra metabolītu izdalīšanos pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc Epclusa nevajadzētu lietot barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par Epclusa ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu sofosbuvīra vai velpatasvīra ietekmi uz fertilitāti.

Ja vienlaicīgi ar Epclusa tiek lietots ribavirīns, ribavirīna zāļu aprakstā skatīt detalizētas rekomendācijas attiecībā uz grūtniecību, kontracepciju un barošanu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Epclusa neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Epclusa drošuma izvērtējuma pamats bija apkopoti 3. fāzes klīniskā pētījuma dati par pacientiem ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju (ar kompensētu cirozi vai bez tās), tostarp 1035 pacientiem, kuri 12 nedēļas saņēma Epclusa.

Nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pilnībā pārtraukta 0,2% pacientu, un to pacientu īpatsvars, kuriem tika konstatētas jebkādas nevēlamas blakusparādības, bija 3,2% pacientu, kuri 12 nedēļas saņēma Epclusa. Klīniskajos pētījumos visbiežāk (biežums $\geq 10\%$) ziņotās, ārstēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Epclusa, bija galvassāpes, nogurums un slikta dūša. Šo un citu nevēlamo blakusparādību ziņošanas biežums placebo lietotāju grupā un Epclusa lietotāju grupā bija līdzīgs.

Pacienti ar dekompensētu cirozi

Epclusa drošuma profils ir vērtēts vienā atklātā pētījumā, kurā pacienti ar B klases cirozi pēc CPT skalas saņēma Epclusa 12 nedēļas (n = 90), Epclusa + RBV 12 nedēļas (n = 87) vai Epclusa 24 nedēļas (n = 90). Konstatētās nevēlamās blakusparādības atbilda sagaidāmajām dekompensētas aknu slimības klīniskajām sekām vai zināmajam ribavirīna toksicitātes profilam pacientiem, kuri lieto Epclusa kombinācijā ar ribavirīnu.

No 87 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Epclusa + RBV 12 nedēļas, hemoglobīna pazemināšanās ārstēšanas laikā zem 10 g/dl un 8,5 g/dl tika konstatēta attiecīgi 23% un 7% pacientu. Nevēlamo

blakusparādību dēļ ribavīrīna lietošana tika pārtraukta 15% pacientu, kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Eplusa + RBV.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

Lietojot sofosbuvīru kombinācijā ar citu tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekli un vienlaicīgi amiodaronu un/vai citas sirdsdarbību palēninošas zāles, ir ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Lielākās dokumentētās sofosbuvīra un velpatasvīra devas bija attiecīgi vienreizēja 1200 mg deva un vienreizēja 500 mg deva. Lietojot šādas devas, pētījumos veseliem brīvprātīgajiem nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi, un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga pacientiem placebo grupās. Lielāku devu/lielākas iedarbības ietekme nav zināma.

Nav pieejami specifiski antidoti lietošanai Eplusa pārdozēšanas gadījumā. Pēc pārdozēšanas pacientu nepieciešams novērot, lai izvērtētu iespējamo toksicitāti. Ārstēšana Eplusa pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, ieskaitot vitālo pazīmju un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi, ar izvades koeficientu 53%, izvadīt no organisma galveno sofosbuvīra cirkulējošo metabolītu GS-331007. Veicot hemodialīzi, velpatasvīrs, visticamāk, netiks būtiski izvadīts, jo velpatasvīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešas iedarbības pretvīrusu līdzeklis, ATĶ kods: J05AP55

Darbības mehānisms

Sofosbuvīrs inhibē CHV NS5B RNS-atkarīgo RNS polimerāzi, kurai ir būtiska loma vīrusa replikācijā, un iedarbojas uz visiem genotipiem. Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas intracelulāri metabolizējas par farmakoloģiski aktīvu uridīna analoga trifosfātu (GS-461203), kas, savukārt, ar NS5B polimerāzes palīdzību var iekļauties CHV RNS un kļūt par ķēdes terminatoru. GS-461203 (sofosbuvīra aktīvais metabolīts) neinhibē ne cilvēka DNS un RNS polimerāzes, ne mitohondriju RNS polimerāzi.

Velpatasvīrs ir CHV inhibitors, kas iedarbojas uz CHV NS5A proteīnu, kuram ir būtiska loma gan RNS replikācijā, gan CHV virionu veidošanā. *In vitro* rezistences atlasēs un krusteniskās rezistences pētījumos konstatēts, ka velpatasvīra darbības veids ir iedarbība uz NS5A.

Pretvīrusu aktivitāte

Sofosbuvīra un velpatasvīra 50% efektīvās koncentrācijas (EC₅₀) vērtības pret pilna garuma vai himēriskiem replikoniem, kas kodēja NS5B un NS5A secības laboratoriskajos celmos, ir norādītas 4. tabulā. Sofosbuvīra un velpatasvīra EC₅₀ vērtību salīdzinājums ar klīniskajiem izolātiem ir redzams 5. tabulā.

4. tabula. Sofosbuvīra un velpatasvīra aktivitāte salīdzinājumā ar pilna garuma vai himēriskiem laboratoriskajiem replikoniem

Replikona genotips	Sofosbuvīra EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvīra EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002–0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006–0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = nav pieejams

a. Vidējā vērtība no vairākiem eksperimentiem ar to pašu laboratorisko replikonu.

b. Pārbaudēm tika izmantoti stabili, himēriski 1b replikoni, kuri pārnēsā 2b, 5a vai 6a genotipa NS5B gēnus.

c. Dati par pilna garuma NS5A replikonu vai himērisku NS5A replikonu, kuri pārnēsā pilna garuma NS5A gēnus, kas satur L31 vai M31 polimorfismus, dažādiem celmiem.

d. Dati par himērisku NS5A replikonu, kurš pārnēsā NS5A aminoskābes 9-184.

5. tabula. Sofosbuvīra un velpatasvīra aktivitātes salīdzinājums ar nepastāvīgiem replikoniem, kuri satur NS5A vai NS5B no klīniskiem izolātiem

Replikona genotips	Replikoni, kuri satur NS5B no klīniskiem izolātiem		Replikoni, kuri satur NS5A no klīniskiem izolātiem	
	Klīnisko izolātu skaits	Vidējais sofosbuvīra EC ₅₀ , nM (diapazons)	Klīnisko izolātu skaits	Vidējais velpatasvīra EC ₅₀ , nM (diapazons)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)
2a	15	29 (14–81)	8	0,011 (0,006–0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)

NA = nav pieejams

Cilvēka seruma klātbūtnē 40% koncentrācijā neietekmēja sofosbuvīra anti-CHV aktivitāti, bet 13 reizes samazināja velpatasvīra anti-CHV aktivitāti pret 1a genotipa CHV replikoniem.

Vērtējot sofosbuvīru kombinācijā ar velpatasvīru, netika konstatēta antagonistiska iedarbība, mazinot CHV RNS līmeņus replikonu šūnās.

Rezistence

Šūnu kultūrā

Šūnu kultūrā tika izdalīti daudzu genotipu, tai skaitā 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a un 6a, CHV replikoni ar samazinātu jutību pret sofosbuvīru. Visos izmeklētajos replikonu genotipos samazināta jutība pret sofosbuvīru tika saistīta ar primāro NS5B S282T substitūcijas mutāciju. Tēmēta S282T substitūcijas mutāģenēze 1–6 genotipu replikonos izraisīja 2 līdz 18 kārtēju jutības samazināšanos pret sofosbuvīru un samazināja replikācijas virālo kapacitāti par 89% līdz 99% salīdzinājumā ar atbilstošo savvaļas tipu. Bioķīmiskās analīzēs sofosbuvīra aktīvā trifosfāta (GS-461203) spēja inhibēt rekombinanto NS5B polimerāzi no genotipiem 1b, 2a, 3a un 4a, ekspresējot S282T substitūciju, bija samazināta, salīdzinot ar tā spēju inhibēt savvaļas tipa rekombinanto NS5B polimerāzi, par ko liecina 8,5- līdz 24-kārtējais 50% inhibējošās koncentrācijas (IC₅₀) palielinājums.

Šūnu kultūrā *in vitro* tika izdalīti daudzu genotipu, tai skaitā 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a un 6a, CHV replikoni ar samazinātu jutību pret velpatasvīru. Varianti tika izdalīti ar NS5A rezistenci saistītajās pozīcijās 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 un 93. Ar rezistenci saistītie varianti (RSV), kuri tika izdalīti 2 vai

vairāk genotipos, bija F28S, L31I/V un Y93H. Tēmēta zināmu NS5A RSV mutaģenēze parādīja, ka substitūcijas, kuras izraisa vairāk nekā 100-kārtēju jutības pret velpatasvīru samazinājumu, ir M28G, A92K un Y93H/N/R/W 1a genotipā un A92K 1b genotipā, C92T un Y93H/N 2b genotipā, Y93H 3. genotipā un L31V un P32A/L/Q/R 6. genotipā. Individuālās substitūcijas, kuras tika pārbaudītas 2a, 4a vai 5a genotipā, neizraisīja vairāk nekā 100-kārtēju jutības pret velpatasvīru samazinājumu. Šo variantu kombinācijām bieži tika konstatēts lielāks jutības pret velpatasvīru samazinājums nekā atsevišķiem RSV vieniem pašiem.

Klīniskajos pētījumos

Pētījumi, kuros piedalījās pacienti bez cirozes un pacienti ar kompensētu cirozi

Veicot apkopoto datu analīzi pacientiem bez cirozes vai ar kompensētu cirozi, kuri trijos 3. fāzes pētījumos 12 nedēļas saņēma Epclusa, 12 pacienti (2 ar 1. genotipu un 10 ar 3. genotipu) virusoloģiskas neefektivitātes dēļ atbilda rezistences analīzes veikšanai izvirzītajiem kritērijiem. Viens pacients, kuram pētījuma sākumā bija 3. genotipa CHV infekcija, pēc virusoloģiskas neefektivitātes atkārtoti inficējās ar 1a genotipa CHV un tika izslēgts no virusoloģiskās analīzes. Pacientiem ar 2., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju virusoloģiska neefektivitāte netika konstatēta.

No diviem augšminētajiem 1. genotipa pacientiem, kuriem tika konstatēta virusoloģiska neefektivitāte, vienam virusoloģiskās neefektivitātes konstatēšanas brīdī bija vīruss ar radušos NS5A RSV Y93N, bet otram bija vīruss ar radušos NS5A RSV L31I/V un Y93H. Abiem pacientiem pētījuma sākumā bija vīruss ar NS5A RSV. NS5B nukleozīdus inhibējoši (NI) RSV šiem diviem pacientiem neefektivitātes konstatācijas brīdī netika novēroti.

No 10 augšminētajiem 3. genotipa pacientiem, kuriem tika konstatēta virusoloģiska neefektivitāte, visiem desmit neefektivitātes konstatācijas brīdī novēroja Y93H (6 no viņiem Y93H radās pēc terapijas, bet 4 pacientiem Y93H bija pētījuma sākumā un pēc terapijas). NS5B NI RSV šiem 10 pacientiem neefektivitātes konstatācijas brīdī netika novēroti.

Pētījumi, kuros piedalījās pacienti ar dekompensētu cirozi

Vienā 3. fāzes pētījumā, kurā pacienti ar dekompensētu cirozi 12 nedēļas saņēma Epclusa + RBV, 3 pacienti (1 ar 1. genotipu un 2 ar 3. genotipu) virusoloģiskas neefektivitātes dēļ atbilda rezistences analīzes veikšanai izvirzītajiem kritērijiem. Nevienam no pacientiem ar 2. vai 4. genotipa CHV infekciju grupā, kurā pacienti 12 nedēļas lietoja Epclusa + RBV, virusoloģiska neefektivitāte netika konstatēta.

Vienīgajam pacientam, kuram bija 1. genotipa CHV, neefektivitātes konstatācijas brīdī nebija nedz NS5A, nedz NS5B RSV.

No 2 augšminētajiem 3. genotipa pacientiem, kuriem tika konstatēta virusoloģiska neefektivitāte, vienam neefektivitātes konstatācijas brīdī bija radies NS5A RSV Y93H. Vēl vienam pacientam bija vīruss ar Y93H pētījuma sākumā un virusoloģiska neefektivitāte, un arī viņam neefektivitātes konstatācijas brīdī nelielā daudzumā (< 5%) bija radušies NS5B NI RSV N142T un E237G. Par šo pacientu apkopotie farmakokinētikas dati liecināja par ārstēšanas režīma neievērošanu.

Šajā pētījumā 2 pacientiem, kuri 12 vai 24 nedēļas tika ārstēti ar Epclusa, nelietojot ribavirīnu, nelielos daudzumos (< 5%) radās NS5B S282T, kā arī L159F.

Sākotnējā stāvoklī konstatēto ar CHV rezistenci asociēto variantu ietekme uz ārstēšanas iznākumu

Pētījumi, kuros piedalījās pacienti bez cirozes un pacienti ar kompensētu cirozi

Tika veiktas analīzes, lai noteiktu saistību starp pirms terapijas konstatēto sākotnējā stāvokļa NS5A RSV un ārstēšanas iznākumu pacientiem bez cirozes vai ar kompensētu cirozi trīs 3. fāzes klīniskajos pētījumos (ASTRAL-1, ASTRAL-2 un ASTRAL-3). No 1035 pacientiem, kuri šajos trīs 3. fāzes klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar sofosbuvīru/velpatasvīru, NS5A RSV analīzē tika iekļauti 1023 pacienti; 7 pacienti tika izslēgti, jo viņiem nedz tika panākta noturīga virusoloģiskā atbildes reakcija (NVAR12), nedz tika konstatēta virusoloģiska neefektivitāte, un vēl 5 pacienti tika izslēgti neveiksmīgas NS5A gēnu sekvencēšanas dēļ. 3. fāzes pētījumu apkopotajā analīzē, 380 no 1023 (37%) pacientu vīrusam pētījuma sākumā bija NS5A RSV. Ar 2., 4. un 6. genotipa HCV inficētajiem

pacienti NS5A RSV izplatība bija lielāka (attiecīgi 70%, 63% un 52% gadījumu) nekā ar 1. genotipa (23%), 3. genotipa (16%) un 5. genotipa (18%) CHV inficētajiem pacientiem.

Pētījuma sākumā konstatētajiem RSV nebija būtiskas ietekmes uz NVAR12 rādītājiem pacientiem ar 1., 2., 4., 5. un 6. genotipa CHV infekciju (skatīt kopsavilkumu 6. tabulā). Pacienti ar 3. genotipa infekciju un pētījuma sākumā konstatētu NS5A RSV Y93H bija zemāks NVAR12 rādītājs nekā pacientiem bez Y93H pēc 12 nedēļas ilgas ārstēšanas ar Epclusa (skatīt kopsavilkumu 7. tabulā). Pētījumā ASTRAL-3 Y93H RSV sākuma stāvoklī tika konstatēts 9% ar Epclusa ārstēto pacientu.

6. tabula. NVAR12 pacientiem ar vai bez sākuma stāvokļa NS5A RSV sadalījumā pa CHV genotipiem (pētījumos ASTRAL-1, ASTRAL-2 un ASTRAL-3)

	Epclusa 12 nedēļas			
	1. genotips	3. genotips	2., 4., 5. vai 6. genotips	Kopā
Ar jebkuru NS5A RSV pētījuma sākumā	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Bez NS5A RSV pētījuma sākumā	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

7. tabula. NVAR12 pacientiem ar un bez Y93H pētījuma sākumā, 1% robežvērtība (rezistences analīzes populācijas kopa) ASTRAL-3

	Epclusa 12 nedēļas		
	Visi pacienti (n = 274)	Ar cirozi (n = 80)	Bez cirozes (n = 197)
Kopumā 95% CI	95,3% (263/274) No 92,9% līdz 98,0%	91,3% (73/80) No 82,8% līdz 96,4%	97,9% (190/194) No 92,8% līdz 98,6%
NVAR ar Y93H 95% CI	84,0% (21/25) No 63,9% līdz 95,5%	50,0% (2/4) No 6,8% līdz 93,2%	90,5% (19/21) No 69,6% līdz 98,8%
NVAR bez Y93H 95% CI	96,4% (242/249) No 94,3% līdz 98,9%	93,4% (71/76) No 85,3% līdz 97,8%	98,8% (171/173) No 95,9% līdz 99,9%

3. fāzes pētījumos nevienam pacientam sākotnējā stāvokļa NS5B sekvencē NS5B NI RSV S282T netika konstatēts. NVAR12 tika panākts visiem 77 pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija NS5B NI RSV, tostarp N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I un S282G+V321I.

Pētījumi, kuros piedalījās pacienti ar dekompensētu cirozi (CPT B klase)

Tika veiktas analīzes, lai noteiktu saistību starp pirms terapijas konstatēto sākotnējā stāvokļa NS5A RSV un ārstēšanas iznākumu pacientiem ar dekompensētu cirozi vienā 3. fāzes pētījumā (ASTRAL-4). No 87 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Epclusa + RBV, NS5A RSV analīzē tika iekļauti 85 pacienti; 2 pacienti tika izslēgti, jo viņiem nedz tika panākta NVAR12, nedz tika konstatēta virusoloģiska neefektivitāte. No pacientiem, kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Epclusa + RBV, 29% (25/85) pacientu pētījuma sākumā bija vīruss ar NS5A RSV: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) un 50% (1/2) pacientu ar attiecīgi 1., 2., 3. un 4. genotipa CHV.

NVAR12 pacientiem ar vai bez sākotnējā stāvokļa NS5A RSV grupā, kurā pacienti 12 nedēļas lietoja Epclusa + RBV, ir parādīts 8. tabulā.

8. tabula. NVAR12 pacientiem ar vai bez sākuma stāvokļa NS5A RSV sadalījumā pa CHV genotipiem (pētījumā ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 nedēļas			
	1. genotips	3. genotips	2. vai 4. genotips	Kopā
Ar jebkuru NS5A RSV pētījuma sākumā	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Bez NS5A RSV pētījuma sākumā	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Vienīgajam 3. genotipa pacientam, kuram pētījuma sākumā bija NS5A RSV un kuram netika panākta NVAR12, pētījuma sākumā bija NS5A substitūcija Y93H; par šo pacientu apkopotie farmakokinētikas dati liecināja par ārstēšanas režīma neievērošanu.

Trīs pacientiem grupā, kurā pacienti 12 nedēļas lietoja Epclusa + RBV, pētījuma sākumā bija NS5B NI RSV (N142T un L159F), un visiem trīs pacientiem tika panākta NVAR12.

Krusteniskā rezistence

In vitro dati liecina, ka lielākā daļa NS5A RSV, kas liecina par rezistenci pret ledipasvīru un daklatasvīru, palika jutīgi pret velpatasvīru. Velpatasvīrs bija pilnībā aktīvs pret NS5B ar rezistenci pret sofosbuvīru saistīto substitūcijas mutāciju S282T, bet visas ar rezistenci pret velpatasvīru saistītās NS5A substitūcijas mutācijas bija pilnībā jutīgas pret sofosbuvīru. Gan sofosbuvīrs, gan velpatasvīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret substitūcijas mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem ar atšķirīgu darbības mehānismu, piemēram, NS5B nukleozīdu inhibitoriem un NS3 proteāžu inhibitoriem. Epclusa efektivitāte nav vērtēta pacientiem, kuriem iepriekš neefektīva ir izrādījusies cita, kādu no NS5A inhibitoriem saturoša, terapija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Epclusa efektivitāte tika vērtēta trīs 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar 1. līdz 6. genotipa CHV infekciju ar kompensētu cirozi vai bez tās, vienā 3. fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar 1. līdz 6. genotipa CHV infekciju ar dekompensētu cirozi un vienā 3. fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar CHV/HIV-1 vienlaicīgu infekciju ar 1. līdz 6. genotipa CHV infekciju (skatīt apkopojumu 9. tabulā).

9. tabula. Epclusa lietošanas pētījumi, kuros piedalījās pacienti ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju

Pētījums	Populācija	Pētījuma grupas (Ārstēto pacientu skaits)
ASTRAL-1	1., 2., 4., 5. un 6. genotips TN un TE, bez cirozes vai ar kompensētu cirozi	Epclusa 12 nedēļas (624) Placebo 12 nedēļas (116)
ASTRAL-2	2. genotips TN un TE, bez cirozes vai ar kompensētu cirozi	Epclusa 12 nedēļas (134) SOF+RBV 12 nedēļas (132)
ASTRAL-3	3. genotips TN un TE, bez cirozes vai ar kompensētu cirozi	Epclusa 12 nedēļas (277) SOF+RBV 24 nedēļas (275)
ASTRAL-4	1., 2., 3., 4., 5. un 6. genotips TN un TE, ar B klases dekompensētu cirozi pēc CPT skalas	Epclusa 12 nedēļas (90) Epclusa + RBV 12 nedēļas (87) Epclusa 24 nedēļas (90)
ASTRAL-5	1., 2., 3., 4., 5. un 6. genotips TN un TE, bez cirozes vai ar kompensētu cirozi, ar CHV/HIV-1 vienlaicīgu infekciju	Epclusa 12 nedēļas (106)

TN = neārstēti pacienti; TE = ārstēti pacienti (tostarp pacienti, kuriem neefektīva ir izrādījusies ārstēšana ar peginterferonu alfa + ribavirīnu ar CHV proteāzes inhibitoru vai bez tā)

Ribavirīna deva bija atkarīga no svara (1000 mg dienā, lietojot divās dalītās devās pacientiem ar svaru < 75 kg un 1200 mg pacientiem ar svaru ≥ 75 kg) un lietojot divās dalītās devās kombinācijā ar sofosbuvīru pētījumos ASTRAL-2 un ASTRAL-3 vai kombinācijā ar Epclusa pētījumā ASTRAL-4. Ribavirīna devu korekcijas tika veiktas saskaņā ar informāciju par ribavirīna ordinēšanu. Klīnisko pētījumu laikā CHV RNS līmeni serumā mērīja ar COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman CHV testu (versija 2.0) ar zemāko kvantifikācijas robežvērtību (LLOQ) 15 SV/ml. Primārais gala uzstādījums CHV izārstēšanas rādītāja noteikšanai bija noturīga virusoloģiskā atbildes reakcija (NVAR12), to definējot kā CHV RNS līmeni zem LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās pacienti bez cirozes un pacienti ar kompensētu cirozi Pieaugušie ar 1., 2., 4., 5. un 6. genotipa CHV infekciju — ASTRAL-1 (pētījums 1138)

ASTRAL-1 bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā tika vērtēta 12 nedēļas ilga ārstēšana ar Epclusa salīdzinājumā ar 12 nedēļas ilgu placebo lietošanu pacientiem ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju. Pacienti ar 1., 2., 4. vai 6. genotipa CHV infekciju pēc nejaušības principa attiecībā 5:1 tika iedalīti grupās, kurās pacienti 12 nedēļas lietoja Epclusa vai

12 nedēļas lietoja placebo. Dalībai Epclusa lietotāju grupā tika apstiprināti pacienti ar 5. genotipa CHV infekciju. Randomizāciju stratificēja pēc CHV genotipa (1., 2., 4., 6. un neskaids) un cirozes esamības vai neesamības.

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji Epclusa un placebo grupā bija līdzīgi. 740 ārstēto pacientu vidējais vecums bija 56 gadi (diapazons: no 18 līdz 82); 60% pacientu bija vīrieši; 79% bija baltās rases, 9% bija melnās rases; 21% pētījuma sākumā ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; pacientu ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju īpatsvars bija attiecīgi 53%, 17%, 19%, 5% un 7%; 69% bija IL28B alēles (CT vai TT) bez CC; 74% sākotnējā stāvokļa CHV RNS līmeņi bija vismaz 800 000 SV/ml; 19% bija kompensēta ciroze, un 32% bija iepriekš ārstēti.

10. tabulā ir parādīta NVAR12 pētījumā ASTRAL-1 sadalījumā pa CHV genotipiem. Placebo grupā NVAR12 netika panākta nevienam pacientam.

10. tabula. NVAR12 pētījumā ASTRAL-1 sadalījumā par CHV genotipiem

	Epclusa 12 nedēļas (n = 624)							
	Kopā (visi GT) (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)	Kopā (n = 328)				
NVAR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Iznākums pacientiem bez NVAR12								
Virusoloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recidīvs ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Cits ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = Genotips

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem netika panākta NVAR12 un kuri neatbilda virusoloģiskās neefektivitātes kritērijiem.

Pieaugušie ar 2. genotipa CHV infekciju — ASTRAL-2 (pētījums 1139)

ASTRAL-2 bija randomizēts, atklāts pētījums, kurā tika vērtēta 12 nedēļas ilga ārstēšana ar Epclusa salīdzinājumā ar 12 nedēļas ilgu ārstēšanu ar SOF+RBV pacientiem ar 2. genotipa CHV infekciju. Pacienti pēc nejaušības principa attiecībā 1:1 tika iedalīti grupās, kurās pacienti 12 nedēļas lietoja Epclusa vai 12 nedēļas lietoja SOF+RBV. Randomizāciju stratificēja pēc cirozes esamības vai neesamības un iepriekšējās ārstēšanas (neārstēti salīdzinājumā ar ārstētiem).

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji tika salīdzināti starp abām ārstēšanas grupām. 266 ārstēto pacientu vidējais vecums bija 58 gadi (diapazons: no 23 līdz 81); 59% pacientu bija vīrieši; 88% bija baltās rases, 7% bija melnās rases; 33% pētījuma sākumā ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; 62% bija IL28B alēles (CT vai TT) bez CC; 80% sākotnējā stāvokļa CHV RNS līmeņi bija vismaz 800 000 SV/ml; 14% bija kompensēta ciroze, un 15% bija iepriekš ārstēti.

11. tabulā ir parādīta NVAR12 pētījumā ASTRAL-2.

11. tabula. NVAR12 pētījumā ASTRAL-2 (CHV 2. genotips)

	Epclusa 12 nedēļas (n = 134)	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 132)
NVAR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Virusoloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/134	0/132
Recidīvs ^a	0/133	5% (6/132)
Cits ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem netika panākta NVAR12 un kuri neatbilda virusoloģiskās neefektivitātes kritērijiem.

Ārstējot ar Epclusa 12 nedēļas, tika konstatēts statistisks pārsvars ($p = 0,018$) pār 12 nedēļas ilgu ārstēšanu ar SOF+RBV (ārstēšanas metožu atšķirības rādītājs +5,2%; 95% ticamības intervāls: no +0,2% līdz +10,3%).

Pieaugušie ar 3. genotipa CHV infekciju — ASTRAL-3 (pētījums 1140)

ASTRAL-3 bija randomizēts, atklāts pētījums, kurā tika vērtēta 12 nedēļas ilga ārstēšana ar Epclusa salīdzinājumā ar 24 nedēļas ilgu ārstēšanu ar SOF+RBV pacientiem ar 3. genotipa CHV infekciju. Pacienti pēc nejaušības principa attiecībā 1:1 tika iedalīti grupās, kurās pacienti 12 nedēļas lietoja Epclusa vai 24 nedēļas lietoja SOF+RBV. Randomizāciju stratificēja pēc cirozes esamības vai neesamības un iepriekšējās ārstēšanas (neārstēti *salīdzinājumā* ar ārstētiem).

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji tika salīdzināti starp abām ārstēšanas grupām. 552 ārstēto pacientu vidējais vecums bija 52 gadi (diapazons: no 19 līdz 76); 62% pacientu bija vīrieši; 89% bija baltās rases, 9% bija aziāti, 1% bija melnās rases; 20% pētījuma sākumā ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; 61% bija IL28B alēles (CT vai TT) bez CC; 70% sākotnējā stāvokļa CHV RNS līmeņi bija vismaz 800.000 SV/ml; 30% bija kompensēta ciroze, un 26% bija iepriekš ārstēti.

12. tabulā ir parādīta NVAR12 pētījumā ASTRAL-3.

12. tabula. NVAR12 pētījumā ASTRAL-3 (CHV 3. genotips)

	Epclusa 12 nedēļas (n = 277)	SOF+RBV 24 nedēļas (n = 275)
NVAR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Virusoloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/277	< 1% (1/275)
Recidīvs ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Cits ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem netika panākta NVAR12 un kuri neatbilda virusoloģiskās neefektivitātes kritērijiem.

Ārstējot ar Epclusa 12 nedēļas, tika konstatēts statistisks pārsvars ($p < 0,001$) salīdzinājumā ar 24 nedēļas ilgu ārstēšanu ar SOF+RBV (ārstēšanas metožu atšķirības rādītājs +14,8%; 95% ticamības intervāls: no +9,6% līdz +20,0%).

NVAR12 noteiktās apakšgrupās ir parādīta 13. tabulā.

13. tabula. NVAR12 noteiktās apakšgrupās pētījumā ASTRAL-3 (CHV 3. genotips)

	Epclusa 12 nedēļas		SOF+RBV 24 nedēļas^a	
	Iepriekš neārstēti (n = 206)	Iepriekš ārstēti (n = 71)	Iepriekš neārstēti (n = 201)	Iepriekš ārstēti (n = 69)
Bez cirozes	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Ar cirozi	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Pieci pacienti, kuriem nebija datu par cirozes statusu, grupā, kurā pacienti 24 nedēļas lietoja SOF+RBV, tika izslēgti no šīs apakšgrupas analīzes.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās pacienti ar dekompensētu cirozi — ASTRAL-4 (pētījums 1137)
 ASTRAL-4 bija randomizēts, atklāts pētījums, kurā piedalījās pacienti ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju un B klases cirozi pēc CTP skalas. Pacienti pēc nejaušības principa attiecībā 1:1:1 tika iedalīti grupās, kurās pacienti 12 nedēļas lietoja Epclusa, 12 nedēļas lietoja Epclusa + RBV vai 24 nedēļas lietoja Epclusa. Randomizāciju stratificēja pēc CHV genotipa (1., 2., 3., 4., 5., 6. un neskaidrs).

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji terapijas grupās bija līdzīgi. 267 ārstēto pacientu vidējais vecums bija 59 gadi (diapazons: no 40 līdz 73); 70% pacientu bija vīrieši; 90% bija baltās rases, 6% bija melnās rases; 42% pētījuma sākumā ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m². Pacientu ar 1., 2., 3., 4. vai 6. genotipa CHV infekciju īpatsvars bija attiecīgi 78%, 4%, 15%, 3% un < 1% (1 pacients). Dalībai netika apstiprināts neviens pacients ar 5. genotipa CHV infekciju. 76% pacientu bija IL28B alēles (CT vai TT) bez CC; 56% sākotnējā stāvokļa CHV RNS līmeņi bija vismaz 800 000 SV/ml, 55% bija iepriekš ārstēti; attiecīgi 90% un 95% pacientu pētījuma sākumā bija B klases ciroze pēc CPT skalas un terminālas stadijas aknu slimības modeļa (MELD) rādītājs ≤ 15.

14. tabulā ir parādīta NVAR12 pētījumā ASTRAL-4 sadalījumā pa CHV genotipiem.

14. tabula. NVAR12 pētījumā ASTRAL-4 sadalījumā par CHV genotipiem

	Epclusa 12 nedēļas (n = 90)	Epclusa + RBV 12 nedēļas (n = 87)	Epclusa 24 nedēļas (n = 90)
NVAR12 kopumā	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
1. genotips	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
1a genotips	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
1b genotips	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
3. genotips	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
2., 4. un 6. genotips	100% (8/8) ^a	100% (6/6) ^b	86% (6/7) ^c

a. n = 4 (2. genotipam) un n = 4 (4. genotipam)

b. n = 4 (2. genotipam) un n = 2 (4. genotipam)

c. n = 4 (2. genotipam), n = 2 (4. genotipam) un n = 1 (6. genotipam)

15. tabulā ir parādīts virusoloģiskais iznākums pacientiem ar 1. vai 3. genotipa CHV infekciju pētījumā ASTRAL-4.

Pacientiem ar 2., 4. vai 6. genotipa CHV infekciju virusoloģiska neefektivitāte netika konstatēta.

15. tabula. Virusoloģiskais iznākums pacientiem ar 1. un 3. genotipa CHV infekciju pētījumā ASTRAL-4

	Epclusa 12 nedēļas	Epclusa + RBV 12 nedēļas	Epclusa 24 nedēļas
Virusoloģiska neefektivitāte (recidīvs vai neefektivitāte ārstēšanas laikā)			
1a genotips	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
1a genotips	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
1b genotips	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
3. genotips	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Citi^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju virusoloģiska neefektivitāte ārstēšanas laikā netika konstatēta.

b. Vienam pacientam tika konstatēta virusoloģiska neefektivitāte ārstēšanas laikā. Par šo pacientu apkopotie farmakokinētiskie dati liecināja par ārstēšanas režīma neievērošanu.

c. Vienam pacientam tika konstatēta virusoloģiska neefektivitāte ārstēšanas laikā.

d. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem netika panākta NVAR12 un kuri neatbilda virusoloģiskās neefektivitātes kritērijiem.

CPT rādītāju sistēmā esošo parametru izmaiņas pacientiem, kam pētījumā ASTRAL-4 (visas 3 shēmas) panākta SVR12, ir parādītas 16. tabulā.

16. tabula: Izmaiņas CPT rādītāju parametros no sākotnējā stāvokļa līdz 12. un 24. nedēļai pēc ārstēšanas pacientiem, kuriem tika panākta SVR12, ASTRAL-4

	Albumīns	Bilirubīns	INR	Ascīti	Encefalopātija
12. nedēļa pēc ārstēšanas (N = 236), % (n/N)					
Samazināts rādītājs (Uzlabojums)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Bez izmaiņām	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Palielināts rādītājs (Pasliktināšanās)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Nav vērtējuma	7	7	7	7	7
24. nedēļa pēc ārstēšanas (N = 236), % (n/N)					
Samazināts rādītājs (Uzlabojums)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Bez izmaiņām	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Palielināts rādītājs (Pasliktināšanās)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Nav vērtējuma	23	23	23	23	23

Piezīme: Ascītu sastopamība sākotnējā stāvoklī bija: 20% nav, 77% viegli/vidēji smagi, 3% smagi
Encefalopātijas sastopamība sākotnējā stāvoklī bija: 38% nav, 62% 1.-2. līmenis.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās pacienti ar CHV/HIV-1 vienlaicīgu infekciju — ASTRAL-5 (pētījums I202)

Pētījumā ASTRAL-5 tika vērtēta 12 nedēļas ilga ārstēšana ar Eplusa pacientiem ar 1., 2., 3. vai 4. genotipa CHV infekciju, kuriem bija HIV-1 vienlaicīga infekcija (bija atļauts iekļaut pacientus ar 5. un 6. genotipa CHV infekciju, bet šādi pacienti netika iekļauti). Pacientiem tika veikta stabila HIV-1 pretretrovīrusu terapija, kas ietvēra emtricitabīna/tenofovirā disoproksila fumarāta vai abakavīra/lamivudīna lietošanu kopā ar proteāzes inhibitoru, kas pastiprināts ar ritonavīru (atazanavīru, darunavīru vai lopinavīru), rilpivirīnu, raltegravīru vai emtricitabīnu/tenofovirā disoproksila fumarātu/elvitegravīru/kobicistatu.

106 ārstēto pacientu vidējais vecums bija 57 gadi (diapazons: no 25 līdz 72 gadiem); 86% pacientu bija vīrieši; 51% bija baltās rases, 45% bija melnās rases; 22% pētījuma sākumā ķermeņa masas indekss bija ≥ 30 kg/m²; 19 pacientiem (18%) bija kompensēta ciroze, un 29% bija iepriekš ārstēti. Kopējais vidējais CD4+ šūnu skaits bija 598 šūnas/ μ l (diapazons: 183–1513 šūnas/ μ l).

17. tabulā ir parādīta NVAR12 pētījumā ASTRAL-5 sadalījumā pa CHV genotipiem.

17. tabula. NVAR12 pētījumā ASTRAL-5 sadalījumā pa CHV genotipiem

	Eplusa 12 nedēļas (n = 106)						
	Kopā (visi GT) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Kopā (n = 78)			
NVAR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Iznākums pacientiem bez NVAR							
Virusoloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidīvs ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Cits ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = Genotips

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem netika panākta NVAR12 un kuri neatbilda virusoloģiskās neefektivitātes kritērijiem.

NVAR12 tika panākts 19 no 19 pacientiem ar cirozi. Nevienam pacientam nebija HIV-1 simptomu saasināšanās pētījuma laikā, un ārstēšanās laikā CD4+ šūnu skaits bija stabils.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus sofosbuvīram vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās hroniska C hepatīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Gados vecāki cilvēki

Epclusa klīniskajos pētījumos piedalījās 156 65 gadus veci vai vecāki pacienti (12% no kopējā pacientu skaita 3. fāzes klīniskajos pētījumos). Ārstēšanas atbildes reakcijas rādītāji ≥ 65 gadus veciem pacientiem visās ārstēšanas grupās bija līdzīgi ārstēšanas atbildes reakcijas rādītājiem < 65 gadus veciem pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Sofosbuvīra, GS-331007 un velpatasvīra farmakokinētiskās īpašības ir vērtētas veselīgiem pieaugušajiem un pacientiem ar hronisku C hepatītu. Pēc Epclusa perorālas lietošanas sofosbuvīrs ātri uzsūcās organismā, un maksimālā vidējā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 stundu pēc devas lietošanas. Vidējā maksimālā GS-331007 koncentrācija plazmā tika sasniegta 3 stundas pēc devas lietošanas. Vidējā maksimālā velpatasvīra koncentrācija plazmā tika konstatēta 3 stundas pēc devas lietošanas.

Vadoties pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem pacientiem ar CHV infekciju, sofosbuvīra ($n = 982$), GS-331007 ($n = 1428$) un velpatasvīra ($n = 1425$) vidējā AUC_{0-24} vērtība stabilā stāvoklī bija attiecīgi 1260, 13 970 un 2970 ng•h/ml. Sofosbuvīra, GS-331007 un velpatasvīra C_{max} vērtība stabilā stāvoklī bija attiecīgi 566, 868 un 259 ng/ml. Sofosbuvīra un GS-331007 AUC_{0-24} un C_{max} vērtības bija līdzīgas veselām pieaugušām personām un pacientiem ar CHV infekciju. Salīdzinot ar veselām personām ($n = 331$), velpatasvīra AUC_{0-24} un C_{max} vērtības bija par attiecīgi 37% un 41% zemākas nekā pacientiem ar CHV infekciju.

Uztura ietekme

Kas attiecas uz zāļu lietošanu tukšā dūšā, vienas Epclusa devas lietošana kopā ar vidēja tauku satura (~600 kcal, 30% tauku) vai augsta tauku satura (~800 kcal, 50% tauku) maltīti izraisīja velpatasvīra AUC_{0-inf} palielināšanos par attiecīgi 34% un 21% un velpatasvīra C_{max} palielināšanos par attiecīgi 31% un 5%. Vidēja vai augsta tauku satura maltīte palielināja sofosbuvīra AUC_{0-inf} par attiecīgi 60% un 78%, taču tai nebija būtiskas ietekmes uz sofosbuvīra C_{max} . Vidēja vai augsta tauku satura maltīte neizmainīja GS-331007 AUC_{0-inf} , bet attiecīgi par 25% un 37% samazināja tā C_{max} . Atbildes reakcijas rādītāji 3. fāzes pētījumos pacientiem ar CHV infekciju, kuri saņēma Epclusa ar uzturu vai bez uztura, bija līdzīgi. Epclusa var lietot neatkarīgi no uztura.

Izklīde

Aptuveni 61–65% sofosbuvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām un 1 $\mu\text{g/ml}$ līdz 20 $\mu\text{g/ml}$ intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. GS-331007 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir minimāli izteikta. Veselām personām pēc vienreizējas 400 mg [^{14}C]-sofosbuvīra devas [^{14}C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija aptuveni 0,7.

$> 99,5\%$ velpatasvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un 0,09 $\mu\text{g/ml}$ līdz 1,8 $\mu\text{g/ml}$ intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. Veselām personām pēc vienreizējas 100 mg [^{14}C]-velpatesvīra devas [^{14}C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija intervālā no 0,52 līdz 0,67.

Biotransformācija

Sofosbuvīrs plaši metabolizējas aknās, veidojot farmakoloģiski aktīvu nukleozīdu analoga trifosfātu GS-461203. Metabolās aktivācijas ceļš ietver secīgu karboksilestera grupas hidrolīzi, ko katalizē cilvēka katepsīns A (CatA) vai karboksilesterāze 1 (CES1), un fosforamidāta šķelšanu ar histidīna

triādes nukleotīdu saistošā proteīna 1 (HINT1) palīdzību, kam seko fosforilēšana, ko nodrošina pirimidīna nukleotīda biosintēzes ceļš. Defosforilēšanas rezultātā veidojas nukleozīdu metabolīts GS-331007, ko nav iespējams efektīvi refosforilēt un kam nepiemīt anti-CHV aktivitāte *in vitro*. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav UGT1A1 substrāti vai inhibitori vai CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 enzīmi. Pēc vienas 400 mg perorālas [¹⁴C]-sofosbuvīra devas aptuveni > 90% no kopējās sistēmiskās iedarbības nodrošina GS-331007.

Velpatasvīrs ir CYP2B6, CYP2C8 un CYP3A4 substrāts ar lēnu metabolismu. Pēc vienreizējas 100 mg [¹⁴C]-velpatasvīra devas lielāko daļu (> 98%) radioaktivitātes plazmā veidoja pamatsavienojums. Cilvēka plazmā konstatētie metabolīti bija monohidroksilēts un demetilēts velpatasvīrs. Neizmainīts velpatasvīrs ir arī galvenais savienojums, kas tiek izvadīts ar fēcēm.

Eliminācija

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-sofosbuvīra 400 mg devas vidējā kopējā [¹⁴C]-radioaktivitātes atgūstamība bija lielāka par 92% — aptuveni 80% urīnā, 14% fēcēs un 2,5% izelpotajā gaisā. Lielāko daļu sofosbuvīra devas atgūstamību urīnā veidoja GS-331007 (78%), bet sofosbuvīru atguva 3,5%. Šie dati liecina, ka izdale caur nierēm ir nozīmīgākais GS-331007 eliminācijas ceļš. Vidējie terminālie sofosbuvīra un GS 331007 eliminācijas pusperiodi pēc Epclusa lietošanas bija attiecīgi 0,5 un 25 stundas.

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-velpatasvīra 100 mg devas vidējā kopējā [¹⁴C]-radioaktivitātes atgūstamība bija 95% — aptuveni 94% fēcēs un 0,4% urīnā. Fēcēs galvenokārt bija neizmainīts velpatasvīrs — vidēji 77% no lietotās devas, kam sekoja monohidroksilēts velpatasvīrs (5,9%) un demetilēts velpatasvīrs (3,0%). Šie dati liecina, ka galvenais velpatasvīra eliminācijas ceļš bija pamatsavienojuma biliārā sekrēcija. Vidējais terminālais velpatasvīra eliminācijas pusperiods pēc Epclusa lietošanas bija apmēram 15 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Velpatasvīra AUC devu intervālā no 25 mg līdz 150 mg palielinās gandrīz proporcionāli devai. Devu intervālā no 200 mg līdz 1200 mg sofosbuvīra un GS-331007 AUC vērtības ir gandrīz proporcionālas devai.

Sofosbuvīra/velpatasvīra zāļu savstarpējās mijiedarbības potenciāls *in vitro*

Sofosbuvīrs un velpatasvīrs ir, turpretim GS-331007 nav zāļu transportvielu P-gp un BCRP substrāti. Velpatasvīrs ir arī OATP1B substrāts. *In vitro* ir konstatēts lēns velpatasvīra metabolisms CYP2B6, CYP2C8 un CYP3A4 ietekmē.

Velpatasvīrs ir zāļu transportvielas P-gp, BCRP, OATP1B1 un OATP1B3 inhibitors, un tā iesaiste zāļu mijiedarbībā ar šīm transportvielām galvenokārt aprobežojas ar uzsūkšanās procesu. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā plazmā velpatasvīrs neinhibē aknu transportvielas — žults sāļu eksporta sūkni (BSEP), nātrija-tauroholāta kotransportvielu (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 vai organisko katjonu transportvielu (OCT) 1, nieru transportvielas — OCT2, OAT1, OAT3, ar rezistenci pret vairākām zālēm saistīto proteīnu 2 (MRP2) vai vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīnu (MATE) 1, vai CYP vai uridīna glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 enzīmus.

Sofosbuvīrs un GS-331007 neinhibē zāļu transportvielas P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 un OCT1. GS-331007 neinhibē OAT1, OCT2 un MATE1.

Farmakokinētika īpašām populācijām

Rase un dzimums

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas sofosbuvīra, GS-331007 vai velpatasvīra farmakokinētisko rādītāju atšķirības rases vai dzimuma dēļ.

Gados vecāki cilvēki

Ar CHV inficētu pacientu populācijas farmakokinētikas dati liecināja, ka analizētajā vecuma intervālā (18 līdz 82 gadi) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz sofosbuvīra, GS-331007 vai velpatasvīra iedarbību.

Nieru darbības traucējumi

Sofosbuvīra farmakokinētika tika pētīta CHV negatīviem pacientiem ar viegliem ($aGF\bar{A} \geq 50$ un < 80 ml/min/1,73 m²), vidēji smagiem ($aGF\bar{A} \geq 30$ un < 50 ml/min/1,73 m²) un smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} < 30$ ml/min/1,73 m²) un pacientiem ar ESRD, kam nepieciešama hemodialīze, pēc vienreizējas sofosbuvīra 400 mg devas. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu nieru darbību ($aGF\bar{A} > 80$ ml/min/1,73 m²), sofosbuvīra AUC_{0-inf} vērtība pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 61%, 107% un 171% augstāka, bet GS-331007 AUC_{0-inf} vērtība bija augstāka par attiecīgi 55%, 88% un 451%. Pacientiem ar ESRD sofosbuvīra AUC_{0-inf} vērtība bija par 28% augstāka, lietojot sofosbuvīru 1 stundu pirms hemodialīzes, salīdzinājumā ar 60% paaugstinājumu, to lietojot 1 stundu pēc hemodialīzes. GS-331007 AUC_{0-inf} vērtība pacientiem ar ESRD, lietojot sofosbuvīru 1 stundu pirms vai 1 stundu pēc hemodialīzes, bija attiecīgi vismaz 10 reizes un 20 reizes augstāka. Ar hemodialīzes palīdzību no organisma iespējams efektīvi izvadīt GS-331007 ar izvades koeficientu aptuveni 53%. Pēc vienreizējas 400 mg sofosbuvīra devas lietošanas 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izvadījās aptuveni 18% no lietotās devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Velpatasvīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 100 mg velpatasvīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} < 30$ ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru funkciju, velpatasvīra AUC_{inf} pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem bija par 50% lielāks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Sofosbuvīra farmakokinētiku pētīja CHV inficētiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT skalas) pēc 7 sofosbuvīra lietošanas dienām 400 mg devā. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu aknu darbību, sofosbuvīra AUC₀₋₂₄ vērtība pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 126% un 143% augstāka, bet GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība bija augstāka par attiecīgi 18% un 9%. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pacientiem (ieskaitot dekompensētu cirozi) neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību.

Velpatasvīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 100 mg velpatasvīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT skalas). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu funkciju, velpatasvīra kopējā iedarbība plazmā (AUC_{inf}) bija līdzīga pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pacientiem (ieskaitot dekompensētu cirozi) neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz velpatasvīra iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Saskaņā ar analizētajiem populācijas farmakokinētikas datiem ķermeņa svaram nebija nozīmīgas ietekmes uz sofosbuvīra vai velpatasvīra iedarbību.

Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem sofosbuvīra, GS-331007 un velpatasvīra farmakokinētika nav noteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sofosbuvīrs

Pētījumos ar grauzējiem sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, visticamāk saistībā ar augsto esterāzes aktivitāti, un tā vietā, lai noteiktu iedarbības robežas, tika izmantota galvenā metabolīta GS-331007.

Veicot vairākus *in vitro* vai *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka perifēriem limfocītiem un *in vivo* peļu mikrokodolu testu, sofosbuvīram netika konstatēta genotoksicitāte. Sofosbuvīra attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem nenovēroja teratogēnu iedarbību. Sofosbuvīram nebija nelabvēlīgas ietekmes uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību (prenatālā un postnatālā pētījumā).

Sofosbuvīrs nebija kancerogēns 2 gadus ilgajā kancerogenitātes pētījumā, kurā tika izmantotas peles un žurkas un kurā GS-331007 iedarbība 15 līdz 9 reizes pārsniedza iedarbību uz cilvēku.

Velpatasvīrs

Veicot vairākus *in vitro* vai *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka perifēriem limfocītiem un *in vivo* žurku mikrokodolu testu, velpatasvīram netika konstatēta genotoksicitāte.

Velpatasvīrs nebija kancerogēns 6 mēnešus ilgajā kancerogenitātes pētījumā, kurā tika izmantotas rasH2 transgēnu peles, un 2 gadus ilgajā žurku kancerogenitātes pētījumā, kuros iedarbība attiecīgi vismaz 50 reizes un 5 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam.

Velpatasvīram netika konstatēta nevēlama ietekme uz pārošanos un fertilitāti. Velpatasvīram attīstības toksicitātes pētījumos pelēm un žurkām nenovēroja teratogēnu iedarbību, ja AUC rādītāji attiecīgi 31 un 6 reizes pārsniedza rādītājus cilvēkam, lietojot ieteikto klīnisko devu. Tomēr pētījumos trušiem bija norādes uz iespējamu teratogēnu iedarbību, kad dzīvniekiem tika novērota vispārēju iekšējo orgānu kroplību palielināšanās, ja AUC ietekmes rādītāji līdz par 0,7 reizēm pārsniedza rādītājus cilvēkam, lietojot ieteikto klīnisko devu. Šī atklājuma saistība ar cilvēkiem nav zināma. Velpatasvīram nebija nelabvēlīgas ietekmes uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību (prenatālā un postnatālā pētījumā), ja AUC rādītāji apmēram 5 reizes pārsniedza rādītājus cilvēkam, lietojot ieteikto klīnisko devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kopovidons
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds
Polietilēna glikols
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Epclusa tabletes tiek piegādātas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs, kurās ir 28 apvalkotās tabletes un kuras ir ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari ar poliestera gredzenu.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi: kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotām tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1116/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. 06. jūlijā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma* sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai vērtētu ar Eplusa saistītas hepatocelulāras karcinomas recidīvu rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam, pamatojoties uz apstiprināto protokolu un izmantojot labi definētas pacientu grupas kohortas datus, jāveic prospektīvs drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījuma gala ziņojums jāiesniedz līdz:	2021. gada 2. ceturksnim

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UN KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Epclusa 400 mg/100 mg apvalkotās tabletes
Sofosbuvirum/Velpatasvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra un 100 mg velpatasvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1116/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Epclusa [tikai ārējais iepakojums]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Epclusa 400 mg/100 mg apvalkotās tabletes Sofosbuvīrums/Velpatasvīrums

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajam blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Epclusa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Epclusa lietošanas
3. Kā lietot Epclusa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Epclusa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Epclusa un kādam nolūkam to lieto

Epclusa ir zāles, kas satur aktīvās vielas — sofosbuvīru un velpatasvīru — vienā tabletē. To lieto hroniskas (ilglaicīgas) aknu vīrusa infekcijas, ko sauc par C hepatītu, ārstēšanai pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem.

Šo zāļu aktīvās vielas sadarbojas, bloķējot divas dažādas olbaltumvielas, kas vīrusam nepieciešamas, lai attīstītos un pavairotu sevi, ļaujot infekciju pilnībā izdalīt no organisma.

Reizēm Epclusa lieto ar vēl vienām zālēm, kuru nosaukums ir ribavīrīns.

Ļoti svarīgi ir izlasīt arī citu, ar Epclusa vienlaicīgi lietoto zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir jebkādi jautājumi par Jūsu zālēm, lūdz, uzdodiet tos savam ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Epclusa lietošanas

Nelietojiet Epclusa šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija** pret sofosbuvīru, velpatasvīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

→ Ja minētais attiecas uz Jums, **nelietojiet Epclusa un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

- **Ja Jūs šobrīd lietojat jebkuras no šīm zālēm:**

- **rifamicīnu un rifabutīnu** (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
- **asinszāli** (*Hypericum perforatum* — augu valsts preparāts, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
- **karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- **aknu slimības**, kas nav C hepatīts, piemēram:
 - **ja Jums** pašlaik **ir** vai kādreiz ir bijusi **B hepatīta** vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsti, iespējams, Jūs vēlēsies novērot stingrāk;
 - **ja Jums ir paredzēta aknu transplantācija;**
- **nieru darbības traucējumi**, jo Epclusa lietošana nav pilnībā izpētīta dažu smagu nieru darbības traucējumu gadījumā;
- **šobrīd tiek ārstēta HIV infekcija**, jo Jums var būt nepieciešama stingrāka ārsta uzraudzība.

Pirms Epclusa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jūs pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu (ja esat lietojis šīs zāles, ārsti var izvēlēties citus ārstēšanas veidus);
- ja Jums ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar Epclusa, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pret diabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Epclusa, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- elpas trūkums;
- apreibums;
- sirdsklauves;
- ģībonis.

Asins analīzes

Ārsts veiks Jums asins analīzes pirms un pēc ārstēšanas ar Epclusa, kā arī tās laikā. Tas nepieciešams tāpēc, lai:

- ārsts varētu izlemt, vai Jums jālieto Epclusa, un cik ilgi tas jālieto;
- ārsts varētu apstiprināt ārstēšanas efektivitāti un atbrīvošanos no C hepatīta vīrusa.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Epclusa lietošana bērniem un pusaudžiem līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Epclusa

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažas zāles nedrīkst lietot kopā ar Epclusa.

- **Nelietojiet jebkādas citas zāles, kuras satur sofosbuvīru — vienu no Epclusa aktīvajām vielām.**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādu no turpmāk minētajām zālēm:

- **amiodaronu**, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
- **rifapentīnu** (antibiotisks līdzeklis, ko lieto infekciju, tostarp tuberkulozes, ārstēšanai);
- **okskarbazepīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);

- **tenofovīra disoproksila fumarātu** vai kādu no zālēm, kas satur tenofovīra disoproksila fumarātu, ko izmanto HIV infekcijas ārstēšanai;
- **efavirenu**, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- **digoksīnu**, ko izmanto sirds slimību ārstēšanai;
- **dabigatrānu**, ko lieto asins šķidrināšanai;
- **modafinilu**, ko lieto miega traucējumu ārstēšanai;
- **rosuvastatīnu** vai **citus statīnus**, ko lieto augsta holesterīna ārstēšanai.

Epclusa lietošana kopā ar kādām no šīm zālēm var ietekmēt pareizu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu. Šīs izmaiņas var attiekties uz Epclusa vai citām zālēm, ko lietojat.

- **Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**, ja lietojat zāles, ko izmanto **kuņģa čūlas, dedzināšanas pakrūtē vai skābes atvilkšana** ārstēšanai, jo tās var samazināt velpatasvīra daudzumu Jūsu asinīs. Pie šīm zālēm pieder:
 - antacīdi (piemēram, alumīnija/magnija hidroksīds vai kalcija karbonāts). Šīs zāles jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 4 stundas pēc Epclusa;
 - protonu sūkņa inhibitori (piemēram, omeprazols, lansoprazols, rabeprazols, pantoprazols un esomeprazols). Epclusa ir jālieto kopā ar uzturu 4 stundas pirms protonu sūkņa inhibitora lietošanas.
 - H₂ receptoru antagonisti (piemēram, famotidīns, cimetidīns, nizatidīns vai ranitidīns). Ja Jums ir nepieciešama lielāka šo zāļu deva, ārsts to vietā var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu.

Šīs zāles var samazināt velpatasvīra daudzumu asinīs. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts Jums vai nu nozīmēs citas zāles, vai ieteiks kādā veidā un laikā lietot zāles, lai ārstētu kuņģa čūlu, dedzināšanu pakrūtē vai skābes atvilkni.

Grūtniecība un kontracepcija

Epclusa iedarbība grūtniecības laikā nav zināma. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Epclusa reizēm lieto kopā ar ribavīrīnu. Ribavīrīns var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Tāpēc ir ļoti svarīgi, lai Jums (vai Jūsu partnerei) ārstēšanas laikā vai kādu laiku pēc ārstēšanās beigām neiestātos grūtniecība. Obligāti ļoti rūpīgi izlasiet ribavīrīna lietošanas instrukcijas punktu „Grūtniecība”. Palūdziet, lai ārsts Jums un Jūsu partnerei/partnerim iesaka piemērotu efektīvu kontracepcijas metodi.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Epclusa lietošanas laikā. Nav zināms, vai sofosbuvīrs vai velpatasvīrs — abas Epclusa aktīvās vielas — izdalās cilvēka krūts pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Epclusa nevajadzētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai lietot jebkādas instrumentus vai mehānismus.

3. Kā lietot Epclusa

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Ieteicamā deva ir **viena tablete vienu reizi dienā 12 nedēļas**.

Norijiet tableti veselu kopā ar uzturu vai bez tā. Nekošļājiet, nesmalciniet un nesadaliet tableti, jo tai ir ļoti rūgta garša.

Ja lietojat antacīdu, lietojiet to vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Epclusa.

Ja lietojat protonu sūkņa inhibitoru, lietojiet Epclusa kopā ar uzturu 4 stundas pirms protonu sūkņa inhibitora lietošanas.

Ja Jums pēc Epclusa lietošanas ir vemšana, tas var ietekmēt Epclusa daudzumu asinīs. Tas var pavājināt Epclusa darbību.

- Ja Jums ir vemšana **3 stundu laikā** pēc Epclusa lietošanas, ieņemiet vēl vienu tableti.
- Ja Jums ir vemšana **vēlāk nekā 3 stundas pēc** Epclusa lietošanas, nākamā tablete jālieto ierastajā laikā.

Ja esat lietojis Epclusa vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat pārsniedzis ieteicamo devu, Jums nekavējoties jāsaazinās ar ārstu vai jādodas uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu konsultāciju. Ņemiet līdzi tablešu pudeli, lai varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Epclusa

Ir svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja Jūs izlaižat devu, aprēķiniet, cik ilgs laiks ir pagājis kopš pēdējās Epclusa lietošanas reizes.

- **Ja pamanāt to 18 stundu laikā** kopš brīža, kad parasti lietojat Epclusa, lietojiet tableti, cik drīz vien iespējams. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā.
- **Ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas** kopš brīža, kad parasti lietojat Epclusa, nogaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas ar nelielu laika atstarpi).

Nepārtrauciet lietot Epclusa

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav devis šādus norādījumus. Ir ļoti svarīgi saņemt pilnu ārstēšanas kursu, lai zāles efektīvi iedarbotos pret C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

→Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, **izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.** Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Epclusa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eplusa satur

- **Aktīvās vielas ir** sofosbuvīrs un velpatasvīrs. Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra un 100 mg velpatasvīra.
- **Citas sastāvdaļas ir**
Tabletes kodols:
kopovidons, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts.

Apvalks:

polivinilspirts, titāna dioksīds, polietilēnglikols, talks, sarkanais dzelzs oksīds.

Eplusa ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir sārtas, rombveida tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7916” otrā pusē. Tabletes garums ir 20 mm un platums – 10 mm.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi:

- kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotām tabletēm,

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Īrija

Ražotājs

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.