

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Epclusa 400 mg/100 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja in 100 mg velpatasvirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rožnate filmsko obložene tablete v obliki romba z merami 20 mm × 10 mm, z vtisnjeno oznako „GSI“ na eni in „7916“ na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Epclusa je indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Epclusa mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v obravnavi bolnikov z okužbo s HCV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Epclusa je ena tableta peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 1: Priporočeno zdravljenje in trajanje zdravljenja za vse genotipe HCV

Populacija bolnikov ^a	Zdravljenje in trajanje
Bolniki brez ciroze in bolniki s kompenzirano cirozo	Zdravilo Epclusa 12 tednov Pri bolnikih s kompenzirano cirozo, ki so okuženi z genotipom 3, se lahko razmisli o dodajanju ribavirina (glejte poglavje 5.1).
Bolniki z dekompenzirano cirozo	Zdravilo Epclusa + ribavirin 12 tednov

a. Vključno z bolniki, ki imajo sočasno okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), in bolniki s ponovno okužbo s HCV po presaditvi jeter (glejte poglavje 4.4).

Če se uporablja v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje ribavirin.

Naslednje odmerjanje je priporočeno, če ribavirin razdelimo na dva dnevna odmerka in dajemo s hrano:

Preglednica 2: Smernice za odmerjanje ribavirina v primeru dajanja skupaj z zdravilom Epclusa bolnikom z dekompenzirano cirozo

Bolnik	Odmerek ribavirina
S cirozo jeter stopnje B po Child-Pugh-Turcotteu (CPT) pred presaditvijo:	1.000 mg na dan pri bolnikih s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 75 kg.
S cirozo jeter stopnje C po CPT pred presaditvijo	Začetni odmerek znaša 600 mg in če ga bolniki dobro prenašajo, ga je mogoče povečevati do največ 1.000–1.200 mg (1.000 mg za bolnike s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg). Če bolnik začetnega odmerka ne prenaša dobro, je treba odmerek zmanjšati, kot je klinično indicirano, na podlagi vrednosti hemoglobina.
S cirozo jeter stopnje B ali C po CPT po presaditvi	

Če se ribavirin uporablja pri bolnikih, okuženih z genotipom 3, s kompenzirano cirozo (pred presaditvijo ali po njej), je priporočeni odmerek ribavirina 1.000 oz. 1.200 mg (1.000 mg za bolnike s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg).

Smernice za prilagajanje odmerka ribavirina si oglejte v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje ribavirin.

Bolnikom je treba naročiti, naj vzamejo dodatno tableto zdravila Epclusa, če v 3 urah po odmerjanju bruhamo. Če se bruhanje pojavi več kot 3 ure po odmerjanju, dodaten odmerek zdravila Epclusa ni potreben (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Epclusa in je preteklo manj kot 18 ur od običajnega časa za jemanje zdravila, bolniku naročite, naj tableto vzame takoj, ko je mogoče, nato pa naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Če je preteklo več kot 18 ur, bolniku naročite, naj počaka in vzame naslednji odmerek zdravila Epclusa ob običajnem času. Bolniku je treba naročiti, naj ne vzame dvojnega odmerka zdravila Epclusa.

Bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje z režimom, ki je vključeval zaviralec NS5A, ni bilo uspešno
Lahko se razmisli o zdravljenju z zdravilom Epclusa + ribavirinom za obdobje 24 tednov (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerka zdravila Epclusa ni potrebno. Varnost in učinkovitost zdravila Epclusa nista bili ocenjeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerularne filtracije [eGFR – estimated glomerular filtration rate] < 30 ml/min/1,73 m²) ali pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD – end stage renal disease), zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro (stopnja A, B ali C po Child-Pugh-Turcotteu [CPT]) odmerka zdravila Epclusa ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila Epclusa so ocenili pri bolnikih s cirozo jeter stopnje B po CPT, ne pa tudi pri bolnikih s cirozo jeter stopnje C po CPT (glejte poglavja 4.4., 4.8 in 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Epclusa pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnikom je treba naročiti, naj pogoltnejo celo tableto s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se filmsko obložene tablete ne žveči in ne drobi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba z močnimi induktorji P-gp in citokromov CYP

Zdravila, ki so močni induktorji P-glikoproteina (P-gp) ali citokromov P450 (CYP) (rifampicin, rifabutin, šentjanževka [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital in fenitoin). Sočasna uporaba bo močno zmanjšala koncentracije sofosbuvirja ali velpatasvirja v plazmi in lahko povzroči izgubo učinkovitosti zdravila Epclusa (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Epclusa se ne sme dati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo sofosbuvir.

Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi sofosbuvirja v kombinaciji z drugim zdravilom z direktnim delovanjem na viruse sočasno z amiodaronom, skupaj z drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, ali brez njih, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka. Mehanizem ni pojasnjen.

Med kliničnim razvojem sofosbuvirja v kombinaciji z zdravili z direktnim delovanjem na viruse je bila sočasna uporaba amiodarona omejena. Primeri so lahko smrtno nevarni, zato se lahko amiodaron pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Epclusa, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se ob uvajanju zdravljenja z zdravilom Epclusa priporoča skrbno spremljanje bolnikov. Bolnike, pri katerih se ugotovi veliko tveganje za bradiaritmijo, je treba 48 ur neprekinjeno spremljati v ustrezni klinični ustanovi.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba ustrezno spremljati tudi bolnike, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom Epclusa.

Vse bolnike, ki prejemajo zdravilo Epclusa v kombinaciji z amiodaronom in drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, ali brez njih, je treba prav tako opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje z režimom, ki je vključeval zaviralec NS5A, ni bilo uspešno

Ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podprli učinkovitost sofosbuvirja in velpatasvirja pri zdravljenju bolnikov, pri katerih predhodno zdravljenje z režimom, ki je vključeval drugi zaviralec NS5A, ni bilo uspešno. Vendar pa je na podlagi z odpornostjo povezanih različic (RAV, resistance associated variants) NS5A, ki se običajno pojavljajo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z režimi, ki so vključevali drugi zaviralec NS5A, ni bilo uspešno, *in vitro* farmakologije velpatasvirja in izidov zdravljenja s sofosbuvirjem/velpatasvirjem pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z NS5A z izhodiščnimi RAV NS5A in so bili vključeni v študije ASTRAL, mogoče razmisliti o 24-tedenskem zdravljenju z zdravilom Epclusa + RBV pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z režimom, ki je vključeval NS5A, ni bilo uspešno in pri katerih obstaja visoko tveganje za klinično napredovanje bolezni, druge možnosti zdravljenja pa nimajo na voljo.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila Epclusa ni treba prilagajati. Varnost zdravila Epclusa ni bila ocenjena pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ali pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD), zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo. Če se zdravilo Epclusa uporablja v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za ribavirin za bolnike z očistkom kreatinina < 50 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Uporaba z zmernimi induktorji P-gp ali citokromov CYP

Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp ali citokromov CYP (npr. okskarbazepin, modafinil ali efavirenz), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja ali velpatasvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Epclusa. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Epclusa ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z nekaterimi protiretrovirusnimi režimi proti HIV

Pokazalo se je, da zdravilo Epclusa poveča izpostavljenost tenofovirju, zlasti, če se uporablja skupaj z režimom proti HIV, ki vsebuje dizoproksiltenofovirjev fumarat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Varnost dizoproksiltenofovirjevega fumarata z zdravilom Epclusa in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila dokazana. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezana s sočasno uporabo zdravila Epclusa s tableto s kombinacijo fiksnih odmerkov, ki vsebuje elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirjev fumarat ali dizoproksiltenofovirjevim fumaratom, dajanim v povezavi z okrepljenim zaviralcem proteaze HIV (npr. atazanavirjem ali darunavirjem), zlasti pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ledvično disfunkcijo povečano. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Epclusa sočasno z elvitegravirjem/kobicistatom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovirjevim fumaratom ali z dizoproksiltenofovirjevim fumaratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati za pojav s tenofovirjem povezanih neželenih reakcij. Za priporočila o spremljanju ledvic glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za dizoproksiltenofovirjev fumarat, emtricitabin/dizoproksiltenofovirjev fumarat ali elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirjev fumarat.

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

Sočasna okužba z virusoma HCV in HBV (virus hepatitisa B)

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

Ciroza jeter stopnje C po CPT

Varnost in učinkovitost zdravila Epclusa pri bolnikih s cirozo jeter stopnje C po CPT nista bili ocenjeni (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Prejemniki presajenih jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Epclusa pri zdravljenju bolnikov z okužbo z virusom HCV po presaditvi jeter nista bili ocenjeni. Zdravljenje z zdravilom Epclusa v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 4.2.) mora temeljiti na oceni možnih koristi in tveganj pri posameznem bolniku.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Epclusa vsebuje sofosbuvir in velpatasvir, zato se pri uporabi zdravila Epclusa lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin.

Možnost vpliva zdravila Epclusa na druga zdravila

Velpatasvir je zaviralec prenašalca P-gp, proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP, breast cancer resistance protein), transportnega polipeptida organskih anionov (OATP, organic anion-transporting polypeptide) 1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba zdravila Epclusa z zdravili, ki so substrati teh

prenašalcev, lahko poveča izpostavljenost takšnim zdravilom. Primere interakcij z občutljivimi substrati P-gp (digoksin), BCRP (rosuvastatin) in OATP (pravastatin) si oglejte v preglednici 3.

Možnost vpliva drugih zdravil na zdravilo Epclusa

Sofosbuvir in velpatasvir sta substrata prenašalcev P-gp in BCRP. Velpatasvir je prav tako substrat prenašalca OATP1B. *In vitro* so zabeležili počasno presnovo velpatasvirja s citokromi CYP2B6, CYP2C8 in CYP3A4. Zdravila, ki so močni induktorji P-gp ali citokromov CYP2B6, CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, šentjanževka, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja ali velpatasvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek sofosbuvirja/velpatasvirja. Uporaba takšnih zdravil skupaj z zdravilom Epclusa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp ali citokroma CYP (npr. okskarbazepin, modafinil ali efavirenz), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja ali velpatasvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Epclusa. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Epclusa ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba z zdravili, ki zavirajo P-gp ali BCRP, lahko poveča koncentracije sofosbuvirja ali velpatasvirja v plazmi. Zdravila, ki zavirajo OATP, CYP2B6, CYP2C8 ali CYP3A4, lahko povečajo koncentracijo velpatasvirja v plazmi. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z zdravilom Epclusa, pri katerih bi posredovali zaviralci P-gp, BCRP, OATP ali CYP450, se ne pričakuje; zdravilo Epclusa se lahko uporablja sočasno z zaviralci P-gp, BCRP, OATP in CYP.

Bolniki, ki se zdravijo z antagonistami vitamina K

Ker se delovanje jeter v času zdravljenja z zdravilom Epclusa lahko spremeni, se priporoča natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR).

Interakcije med zdravilom Epclusa in drugimi zdravili

V preglednici 3 je seznam ugotovljenih ali možnih klinično pomembnih interakcij med zdravili (pri čemer je bil 90-odstotni interval zaupanja [IZ] povprečnega razmerja (geometrično povprečje po metodi najmanjših kvadratov [GLSM, geometric least-squares mean]) znotraj „↔“, razširjen nad „↑“ ali razširjen pod „↓“ vnaprej določene meje interakcij). Opisane interakcije med zdravili temeljijo na študijah, izvedenih z bodisi sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali velpatasvirjem in sofosbuvirjem kot posameznimi učinkovinami ali so predvidene interakcije med zdravili, ki se lahko pojavijo s sofosbuvirjem/velpatasvirjem. Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij.

Preglednica 3: Interakcije med zdravilom Epclusa in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}			Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Epclusa
	Aktiven	C _{max}	AUC	
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE ŽELODČNE KISLINE				
				Topnost velpatasvirja se z večanjem vrednosti pH manjša. Pričakuje se, da bodo zdravila, ki povečujejo vrednost pH v želodcu, zmanjšala koncentracijo velpatasvirja.
<i>Antacidi</i>				
npr. aluminijev hidroksid ali magnezijev hidroksid; kalcijev karbonat (povečanje vrednosti pH v želodcu)			Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Priporoča se, da med uporabo antacida in zdravila Epclusa minejo 4 ure.

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Eplusa
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antagonisti receptorjev H₂</i>					
Famotidin (40 mg enkratni odmerki)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkratni odmerki) ^c Famotidin uporabljen sočasno z zdravilom Eplusa ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Sofosbuvir	↔	↔		Antagoniste receptorjev H ₂ se lahko uporablja sočasno z zdravilom Eplusa ali s časovnim zamikom, v odmerku, ki ne presega odmerkov, primerljivih s famotidinom 40 mg dvakrat na dan.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Famotidin (40 mg enkratni odmerki)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkratni odmerki) ^c Famotidin uporabljen 12 ur pred zdravilom Eplusa ^d (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Zaviralci protonске črpalke</i>					
Omeprazol (20 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkratni odmerki na tešče) ^c Omeprazol uporabljen sočasno z zdravilom Eplusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Hkratno dajanje z zaviralci protonске črpalke ni priporočljivo. Kadar se presodi, da je potrebna sočasna uporaba, je treba zdravilo Eplusa dajati skupaj s hrano in jemati 4 ure pred zaviralcem protonске črpalke v največjem odmerku, ki je primerljiv z odmerkom omeprazola 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Omeprazol (20 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkratni odmerki po obroku) ^c Omeprazol uporabljen 4 ure po zdravilu Eplusa ^d (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Epclusa
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARITMIKI					
Amiodaron	Interakcij niso preučevali. Učinek na koncentracije amiodarona, velpatasvirja in sofosbuvirja ni znan.				Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom Epclusa, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
Digoksin	Preučevane so bile samo interakcije z velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir				Sočasno dajanje zdravila Epclusa z digoksinom lahko poveča koncentracijo digoksina. Pri sočasni uporabi z zdravilom Epclusa je potrebna previdnost, priporoča se tudi spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.
Digoksin (0,25 mg enkratni odmerek) ^f /velpatasvir (100 mg enkratni odmerek) (zaviranje P-gp)	Učinka na izpostavljenost velpatasvirju niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Velpatasvir <i>Opažene:</i> Digoksin				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatran eteksilat (zaviranje P-gp)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Ko se dabigatran eteksilat daje sočasno z zdravilom Epclusa, se priporoča klinično spremljanje glede znakov krvavitve in anemije. Test koagulacije pomaga identificirati bolnike s povečanim tveganjem za krvavitev zaradi večje izpostavljenosti dabigatranu.
Antagonisti vitamina K	Medsebojnega delovanja niso proučevali.				Pri vseh antagonistih vitamina K se priporoča natančno spremljanje vrednosti INR. Razlog za to so spremembe delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom Epclusa.
ANTIKNVULZIVI					
Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital (indukcija P-gp in citokromov CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Zdravilo Epclusa je kontraindicirano v kombinaciji s karbamazepinom, fenobarbitalom in fenitoinom, ki so močni induktorji P-gp in citokromov CYP (glejte poglavje 4.3).
Okskarbazepin (indukcija P-gp in citokromov CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Epclusaz okskarbazepinom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja in velpatasvirja, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Epclusa. Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Eplusa
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMIKOTIKI					
Ketokonazol	Preučevane so bile samo interakcije z velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir				Odmerka zdravila Eplusa ali ketokonazola ni treba prilagajati.
Ketokonazol (200 mg enkrat na dan)/velpatasvir (100 mg enkratni odmerek) ^d	Učinka na izpostavljenost ketokonazolu niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Ketokonazol				
(zaviranje P-gp in citokromov CYP)	<i>Opažene:</i> Velpatasvir				
Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Posakonazol ^e Isavukonazol ^e	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)			
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterijami					
Rifampicin (600 mg enkrat na dan)/sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^d	Učinka na izpostavljenost rifampicinu niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Rifampicin				Zdravilo Eplusa je kontraindicirano v kombinaciji z rifampicinom, ki je močan induktor P-gp in citokromov CYP (glejte poglavje 4.3).
(indukcija P-gp in citokromov CYP)	<i>Opažene:</i> Sofosbuvir				
	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)			
Rifampicin (600 mg enkrat na dan)/velpatasvir (100 mg enkratni odmerek)	Učinka na izpostavljenost rifampicinu niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Rifampicin				Zdravilo Eplusa je kontraindicirano v kombinaciji z rifabutinom, ki je močan induktor P-gp in citokromov CYP (glejte poglavje 4.3). Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Eplusa z rifapentinom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja in velpatasvirja, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Eplusa. Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
(indukcija P-gp in citokromov CYP)	<i>Opažene:</i> Velpatasvir				
	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)			
Rifabutin Rifapentin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				
(indukcija P-gp in citokromov CYP)					

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Epclusa
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE					
Dizoprosiltenofovirijev fumarat	<p>Pokazalo se je, da zdravilo Epclusa poveča izpostavljenost tenofovirju (zaviranje P-gp). Zvečanje izpostavljenosti tenofovirju (AUC in C_{max}) je bilo med sočasnim zdravljenjem z zdravilom Epclusa in dizoprosiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom kot delom različnih režimov HIV približno 40-80 %.</p> <p>Bolnike, ki prejemajo dizoprosiltenofovirijev fumarat sočasno z zdravilom Epclusa, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom. Za priporočila o spremljanju ledvic glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirijev fumarat (glejte poglavje 4.4).</p>				
Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirijev fumarat (600/200/300 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Pri uporabi z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofovirijev fumaratom se pričakuje, da bo zdravilo Epclusa zmanjšalo koncentracijo velpatasvirja. Sočasna uporaba zdravila Epclusa z režimi, ki vključujejo efavirenz, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabin/rilpivirin/dizoprosiltenofovirijev fumarat (200/25/300 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Odmerka zdravila Epclusa ali emtricitabina/rilpivirina/dizoprosiltenofovirijev fumarata ni treba prilagajati.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV					
Z ritonavirjem okrepljeni atazanavir (300/100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/dizoprosil-tenofovirijev fumarat (200/300 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Odmerka zdravila Epclusa, atazanavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ali emtricitabina/dizoprosiltenofovirijev fumarata ni treba prilagajati.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/dizoprosil-tenofovirijev fumarat (200/300 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Odmerka zdravila Epclusa, darunavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ali emtricitabina/dizoprosiltenofovirijev fumarata ni treba prilagajati.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Epclusa	
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}		
Z ritonavirjem okrepljeni lopinavir (4 × 200 mg/50 mg enkrat na dan) + emtricitabin/dizoproksil-tenofovirijev fumarat (200/300 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Odmerka zdravila Epclusa, lopinavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ali emtricitabina/dizoproksiltenofovirat fumarata ni treba prilagajati.	
	Ritonavir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)			
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)		
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE						
Raltegravir (400 mg dvakrat na dan) ^e + emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat (200/300 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Odmerka zdravila Epclusa, raltegravirja ali emtricitabina/dizoproksiltenofovirat fumarata ni treba prilagajati.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/alafenamid tenofovirijev fumarat (150/150/200/10 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Odmerka zdravila Epclusa ali elvitegravirja/kobicistata/emtricitabina/dizoproksiltenofovirijevega fumarata ni treba prilagajati.	
	Kobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)		
	Alafenamid tenofovirijev fumarat	↔	↔			
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)			
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat (150/150/200 mg/300 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Odmerka zdravila Epclusa ali elvitegravirja/kobicistata/emtricitabina/dizoproksiltenofovirijevega fumarata ni treba prilagajati.	
	Kobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
Dolutegravir (50 mg enkrat na dan)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Odmerka zdravila Epclusa ali dolutegravirja ni treba prilagajati.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA						
Šentjanževka (indukcija P-gp in citokromov CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Zdravilo Epclusa je kontraindicirano v kombinaciji s šentjanževko, ki je močan induktor P-gp in citokromov CYP (glejte poglavje 4.3).	

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Epclusa
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA					
Rosuvastatin	Preučevane so bile samo interakcije z velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir				Sočasno dajanje zdravila Epclusa z rosuvastatinom lahko poveča koncentracijo rosuvastatina, kar je povezano z večjim tveganjem za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Rosuvastatin v odmerku, ki ne presega 10 mg, se lahko uporablja z zdravilom Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg enkratni odmerek)/velpatasvir (100 mg enkrat na dan) ^d	<i>Opažene:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
(zaviranje prenašalcev OATP1B in BCRP)	Učinka na izpostavljenost velpatasvirju niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Preučevane so bile samo interakcije z velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir				Odmerka zdravila Epclusa ali pravastatina ni treba prilagajati.
Pravastatin (40 mg enkratni odmerek)/velpatasvir (100 mg enkrat na dan) ^d	<i>Opažene:</i> Pravastatin	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
(zaviranje prenašalca OATP1B)	Učinka na izpostavljenost velpatasvirju niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Velpatasvir				
Drugi statini	<i>Pričakovane:</i> ↑ Statini				Interakcij z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA ni mogoče izključiti. Pri sočasni uporabi z zdravilom Epclusa je treba skrbno spremljati neželene učinke statinov in razmisliti o zmanjšanem odmerku statinov, če je potrebno.
NARKOTIČNI ANALGETIKI					
Metadon (vzdrževalna terapija z metadonom [30 do 130 mg/dan])/sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Odmerka zdravila Epclusa ali metadona ni treba prilagajati.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Metadon	Preučevane so bile samo interakcije s sofosbuvirjem <i>Pričakovane:</i> ↔ Velpatasvir				

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Eplusa
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMUNOSUPRESIVI					
Ciklosporin (600 mg enkratni odmerek)/sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^f	Ciklosporin	↔	↔		Odmerka zdravila Eplusa ali ciklosporina ni treba prilagajati.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciklosporin (600 mg enkratni odmerek) ^f /velpatasvir (100 mg enkratni odmerek) ^d	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Takrolimus (5 mg enkratni odmerek) ^f /sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^d	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Odmerka zdravila Eplusa ali takrolimusa ni treba prilagajati.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Takrolimus	Učinka na izpostavljenost velpatasvirju niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Velpatasvir				
PERORALNI KONTRACEPTIVI					
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg enkrat na dan) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Povprečno razmerje (90-odstotni IZ) farmakokinetike s sočasno uporabljenimi študijskimi zdravili posamezno ali v kombinaciji. Ni učinka = 1,00.

b. Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih.

c. Uporabljeno kot zdravilo Eplusa.

d. Območje 70–143 %, znotraj katerega ni farmakokinetičnih interakcij

e. To so zdravila v skupini, kjer je bilo mogoče predvideti podobne interakcije.

f. Meja bioekvivalence/ekvivalence 80–125 %.

g. Območje 50–200 %, znotraj katerega ni farmakokinetičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sofosbuvirja, velpatasvirja ali zdravila Eplusa pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti).

Sofosbuvir

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Ni bilo mogoče povsem oceniti meja izpostavljenosti pri podganah, doseženih pri sofosbuvirju, glede na izpostavljenost pri ljudeh, ki prejemajo priporočeni klinični odmerek (glejte poglavje 5.3).

Velpatasvir

Študije na živalih so pokazale možno povezavo z reproduktivno toksičnostjo (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep uporaba zdravila Epclusa ni priporočljiva med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se sofosbuvir in njegovi presnovki ali velpatasvir izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje velpatasvirja in presnovkov sofosbuvirja v mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zato se zdravila Epclusa med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatki o vplivu zdravila Epclusa na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov sofosbuvirja ali velpatasvirja na plodnost.

Če se ribavirin uporablja sočasno z zdravilom Epclusa, glejte podrobna priporočila glede nosečnosti, kontracepcije in dojenja v glavnih značilnostih zdravila za ribavirin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Epclusa nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnosti zdravila Epclusa je temeljila na združenih podatkih iz klinične študije 3. faze pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 (s kompenzirano cirozo ali brez), vključno s 1.035 bolniki, ki so zdravilo Epclusa prejeli 12 tednov.

Pri bolnikih, ki so zdravilo Epclusa prejeli 12 tednov, je bil delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov trajno prekinili zdravljenje, 0,2 %, delež bolnikov, pri katerih so se pojavili kateri koli hudi neželeni učinki, pa 3,2 %. V kliničnih študijah so bili najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 10 % bolnikov) neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so 12 tednov prejeli zdravljenje z zdravilom Epclusa, glavobol, utrujenost in slabost. O teh in drugih neželenih učinkih so s podobno pogostnostjo kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Epclusa, poročali pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Bolniki z dekompenzirano cirozo

Profil varnosti zdravila Epclusa so ocenili v eni odprti študiji, v kateri so bolniki s cirozo stopnje B po CPT prejeli zdravilo Epclusa 12 tednov (n = 90), zdravilo Epclusa + RBV 12 tednov (n = 87) ali zdravilo Epclusa 24 tednov (n = 90). Opaženi neželeni učinki so bili skladni s pričakovanimi kliničnimi posledicami dekompenzirane bolezni jeter ali pa so bili v skladu z znanim toksikološkim profilom ribavirina za bolnike, ki so prejeli zdravilo Epclusa v kombinaciji z ribavirinom.

Od 87 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Epclusa + RBV 12 tednov, se je zmanjšanje ravni hemoglobina med zdravljenjem na manj kot 10 g/dl pojavilo pri 23 % bolnikov, zmanjšanje na

manj kot 8,5 g/dl pa pri 7 % bolnikov. Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje z ribavirinom prekinilo 15 % bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Eplusa + RBV 12 tednov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne aritmije

Pri uporabi sofosbuvirja v kombinaciji z drugim zdravilom z direktnim delovanjem na viruse s sočasno uporabo amiodarona in/ali drugih zdravil, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišja dokumentirana odmerka sta bila enkratni odmerek 1.200 mg sofosbuvirja in enkratni odmerek 500 mg velpatasvirja. V tej študiji z zdravimi prostovoljci ob teh ravnih odmerkih niso opazili neugodnih učinkov, neželeni učinki pa so bili po pogostnosti in resnosti podobni tistim, ki so jih poročali v skupinah, ki so prejemale placebo. Učinki višjih odmerkov/izpostavljenosti so neznani.

Specifični antidot za prevelik odmerek zdravila Eplusa ni na voljo. Pri bolnikih, ki so prejeli prevelik odmerek, je treba spremljati znake toksičnosti. Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Eplusa je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika. Hemodializa lahko učinkovito odstrani prevladujoči cirkulirajoči presnovek sofosbuvirja, GS-331007, z ekstrakcijskim razmerjem 53 %. Ni verjetno, da bi hemodializa pomembno odstranila velpatasvir, saj se velpatasvir v veliki meri veže na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AP55

Mehanizem delovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski zaviralec RNK-polimeraze HCV NS5B, odvisne od RNK, ki je bistvena za replikacijo virusa. Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo, ki se znotraj celice presnavlja in tvori farmakološko aktivni uridinski analog trifosfat (GS-461203), ki ga polimeraza NS5B lahko vgradi v HCV RNK, in deluje kot terminator verige. GS-461203 (aktivni presnovek sofosbuvirja) ni niti zaviralec polimeraz DNK in RNK pri človeku niti ne zavira mitohondrijske polimeraze RNK.

Velpatasvir je zaviralec HCV, ki deluje na beljakovino HCV NS5A, ki je bistvena za replikacijo RNK in sestavljanje virionov HCV. Študije selekcije odpornosti in navzkrižne odpornosti *in vitro* kažejo, da je način delovanja velpatasvirja usmerjen na NS5A.

Protivirusna aktivnost

Vrednosti 50-odstotne učinkovite koncentracije (EC_{50}) za sofosbuvir in velpatasvir proti replikonom polne dolžine ali himeričnim replikonom, ki kodirajo zaporedje NS5B in NS5A iz laboratorijskih sevov, so prikazane v preglednici 4. Vrednosti EC_{50} za sofosbuvir in velpatasvir proti kliničnim izolatom so prikazane v preglednici 5.

Preglednica 4: Aktivnost sofosbuvirja in velpatasvirja proti laboratorijskim replikonom polne dolžine ali himeričnim laboratorijskim replikonom

Genotip replikona	Sofosbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir 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 = podatkov ni na voljo

a. Povprečna vrednost v več poskusih istega laboratorijskega replikona.

b. Za preskušanje so bili uporabljeni stabilni himerični replikoni 1b, ki prenašajo gene NS5B od genotipa 2b, 5a ali 6a.

c. Podatki iz različnih sevov replikonov NS5A polne dolžine ali himeričnih replikonov NS5A, ki prenašajo gene NS5A polne dolžine, ki vsebujejo polimorfizme L31 ali M31.

d. Podatki iz himeričnega replikona NS5A, ki prenaša aminokislino NS5A 9–184.

Preglednica 5: Aktivnost sofosbuvirja in velpatasvirja proti prehodnim replikonom, ki vsebujejo NS5A ali NS5B iz kliničnih izolatov

Genotip replikona	Replikoni, ki vsebujejo NS5B iz kliničnih izolatov		Replikoni, ki vsebujejo NS5A iz kliničnih izolatov	
	Število kliničnih izolatov	Povprečna vrednost EC ₅₀ za sofosbuvir, nM (razpon)	Število kliničnih izolatov	Povprečna vrednost EC ₅₀ za velpatasvir, nM (razpon)
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 = podatkov ni na voljo

Prisotnost 40-odstotnega humanega seruma ni vplivala na aktivnost sofosbuvirja proti HCV, je pa aktivnost velpatasvirja proti HCV zmanjšala za 13-krat proti replikonom HCV genotipa 1a.

Ocena sofosbuvirja v kombinaciji z velpatasvirjem ni pokazala antagonističnega učinka pri zmanjšanju ravni HCV RNK v celicah replikonov.

Odpornost

V celični kulturi

Replikoni HCV z zmanjšano dovzetnostjo za sofosbuvir so bili izbrani v celični kulturi za več genotipov, vključno z 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a in 6a. Zmanjšana dovzetnost za sofosbuvir je bila povezana s primarno substitucijo S282T v polimerazi NS5B v vseh preučevanih genotipih replikona. Usmerjena mutagenaza substitucije S282T v replikonih genotipov 1 do 6 je doprinesla k 2- do 18-krat zmanjšani dovzetnosti za sofosbuvir in zmanjšala replikacijsko sposobnost virusa za 89 % do 99 % v primerjavi z ustreznim nemutiranim tipom virusa. V biokemičnem testu se je sposobnost aktivnega trifosfata sofosbuvirja (GS-461203) za zaviranje rekombinantne polimeraze NS5B genotipov 1b, 2a, 3a in 4a z izraženo substitucijo S282T zmanjšala v primerjavi z njegovo sposobnostjo zaviranja rekombinantne polimeraze NS5B nemutiranih tipov virusa, kar se kaže z 8,5- do 24-kratnim povečanjem 50-odstotne inhibitorne koncentracije (IC₅₀).

Replikoni HCV z zmanjšano dovzetnostjo za velpatasvir so bili izbrani *in vitro* v celični kulturi in opravljeni za več genotipov, vključno z 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a in 6a. Različice so bile izbrane na položajih NS5A, povezanih z odpornostjo, 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 in 93. Z odpornostjo povezane različice (RAV, resistance-associated variant), izbrane v 2 ali več genotipih, so bile F28S, L31I/V in Y93H. Usmerjena mutageneza znanih RAV NS5A je pokazala, da so substitucije, ki doprinesejo k > 100-kratnemu zmanjšanju dovzetnosti za velpatasvir, M28G, A92K in Y93H/N/R/W v genotipu 1a, A92K v genotipu 1b, C92T in Y93H/N v genotipu 2b, Y93H v genotipu 3 ter L31V in P32A/L/Q/R v genotipu 6. Nobene posamezne substitucije, testirane v genotipih 2a, 4a ali 5a, niso doprinesle k > 100-kratnemu zmanjšanju dovzetnosti za velpatasvir. Kombinacije teh različic so pogosto pokazale večje zmanjšanje dovzetnosti za velpatasvir kot posamezne RAV.

V kliničnih študijah

Študije pri bolnikih brez ciroze in bolnikih s kompenzirano cirozo

V združeni analizi bolnikov brez ciroze oz. bolnikov s kompenzirano cirozo, ki so v treh študijah 3. faze prejeli zdravilo Epclusa 12 tednov, je bilo 12 bolnikov (2 z genotipom 1 in 10 z genotipom 3) primernih za analizo odpornosti zaradi virološkega neuspeha. En dodaten bolnik z okužbo s HCV genotipa 3 ob izhodišču se je znova okužil s HCV genotipa 1a v času virološkega neuspeha in je bil izključen iz virološke analize. Virološkega neuspeha ni doživel noben bolnik z okužbo s HCV genotipa 2, 4, 5 ali 6.

Od 2 bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1, ki sta dosegla virološki neuspeh, se je pri enem bolniku pojavil virus z RAV NS5A Y93N, pri drugem pa virus z RAV NS5A L31I/V in Y93H v času virološkega neuspeha. Oba bolnika sta imela ob izhodišču virus, pri katerem je bil prisoten RAV NS5A. Pri teh dveh bolnikih niso zabeležili nobene različice, povezane z odpornostjo na nukleozidne zaviralce NS5B (RAV NI NS5B; NI – nucleoside inhibitor) ob neuspehu.

Od 10 bolnikov genotipa 3 z virološkim neuspehom so Y93H zabeležili pri vseh 10 bolnikih ob neuspehu (pri 6 se je Y93H pojavil po zdravljenju, pri 4 pa ob izhodišču in po zdravljenju). Ob neuspehu pri teh 10 bolnikih niso zabeležili nobenih RAV NI NS5B.

Študije pri bolnikih z dekompenzirano cirozo

V eni študiji 3. faze pri bolnikih z dekompenzirano cirozo, ki so prejeli zdravilo Epclusa + RBV 12 tednov, so bili 3 bolniki (1 z genotipom 1 in 2 z genotipom 3) primerni za analizo odpornosti zaradi virološkega neuspeha. V skupini, ki je prejela zdravilo Epclusa + RBV 12 tednov, ni noben bolnik z okužbo s HCV genotipa 2 ali 4 doživel virološkega neuspeha.

Bolnik z okužbo s HCV genotipa 1, ki je doživel virološki neuspeh, ob neuspehu ni imel RAV NS5A ali NS5B.

Od 2 bolnikov z okužbo s HCV genotipa 3, ki sta doživela virološki neuspeh, se je pri enem pojavil RAV NS5A Y93H ob neuspehu. Drugi bolnik je imel virus z Y93H ob izhodišču in v času virološkega neuspeha, pojavile pa so se tudi nizke ravni (< 5 %) RAV NI NS5B N142T in E237G ob neuspehu. Farmakokinetični podatki za tega bolnika so bili v skladu z neupoštevanjem zdravljenja.

V tej študiji so se pri 2 bolnikih, ki sta prejela zdravilo Epclusa 12 ali 24 tednov brez ribavirina, poleg L159F pojavile tudi nizke ravni (< 5 %) NS5B S282T.

Učinki izhodiščnih različic HCV, povezanih z odpornostjo, na izid zdravljenja

Študije pri bolnikih brez ciroze in bolnikih s kompenzirano cirozo

V treh kliničnih študijah 3. faze (ASTRAL-1, ASTRAL-2 in ASTRAL-3) so opravili analize, da bi raziskali povezavo med predhodno obstoječimi izhodiščnimi RAV NS5A in izidom zdravljenja pri bolnikih brez ciroze ali s kompenzirano cirozo. Od 1.035 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem v treh kliničnih študijah 3. faze, je bilo 1.023 bolnikov vključenih v analizo RAV NS5A; 7 bolnikov je bilo izključenih, ker niso dosegli niti trajnega virološkega odziva (*sustained virological response* - SVR12) niti virološkega neuspeha, 5 dodatnih bolnikov pa je bilo izključenih zaradi neuspešnega sekvenciranja gena NS5A. V združeni analizi študij 3. faze je imelo 380/1.023 (37 %) virusov pri bolnikih izhodiščne RAV NS5A. Pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa

2, 4 in 6 je bila večja prevalenca RAV NS5A (70 %, 63 % in 52 %) kot pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 (23 %), 3 (16 %) in 5 (18 %).

Izhodiščni RAV niso imeli pomembnega učinka na stopnje SVR12 pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 4, 5 in 6, kot je povzeto v preglednici 6. Po 12-tedenskem zdravljenju z zdravilom Epclusa je bila pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 3 z RAV NS5A Y93H ob izhodišču stopnja SVR12 nižja kot pri bolnikih brez Y93H, kot je povzeto v preglednici 7. V študiji ASTRAL-3 so RAV Y93H zabeležili ob izhodišču pri 9 % bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Epclusa.

Preglednica 6: SVR12 pri bolnikih z izhodiščnimi RAV NS5A ali brez njih po genotipu HCV (študije ASTRAL-1, ASTRAL-2 in ASTRAL-3)

	Zdravilo Epclusa 12 tednov			
	Genotip 1	Genotip 3	Genotip 2, 4, 5 ali 6	Skupaj
S katerim koli izhodiščnim RAV NS5A	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Brez izhodiščnih RAV NS5A	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Preglednica 7: SVR12 pri bolnikih z izhodiščnim Y93H ali brez njega z mejno vrednostjo 1 % (populacija za analizo odpornosti) v študiji ASTRAL-3

	Zdravilo Epclusa 12 tednov		
	Vse osebe (n = 274)	S cirozo (n = 80)	Brez ciroze (n = 197)
Skupaj	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 % IZ	92,9–98,0 %	82,8–96,4 %	92,8–98,6 %
SVR z Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 % IZ	63,9–95,5 %	6,8–93,2 %	69,6–98,8 %
SVR brez Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 % IZ	94,3–98,9 %	85,3–97,8 %	95,9–99,9 %

RAV NI NS5B S282T niso v izhodiščnem zaporedju NS5B odkrili pri nobenem bolniku v študijah 3. faze. SVR12 je doseglo vseh 77 bolnikov z izhodiščnimi RAV NI NS5B, vključno z N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I in S282G+V321I.

Študije pri bolnikih z dekompenzirano cirozo (CPT stopnje B)

V eni klinični študiji 3. faze (ASTRAL-4) so opravili analize, da bi raziskali povezavo med predhodno obstoječimi izhodiščnimi RAV NS5A in izidom zdravljenja pri bolnikih z dekompenzirano cirozo. Od 87 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Epclusa + RBV, je bilo 85 bolnikov vključenih v analizo RAV NS5A; 2 bolnika sta bila izključena, ker nista dosegla niti SVR12 niti virološkega neuspeha. Od bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Epclusa + RBV 12 tednov, je imelo 29 % (25/85) bolnikov izhodiščni virus z RAV NS5A: 29 % (19/66) bolnikov s HCV genotipa 1, 75 % (3/4) bolnikov s HCV genotipa 2, 15 % (2/13) bolnikov s HCV genotipa 3 in 50 % (1/2) bolnikov s HCV genotipa 4.

SVR12 za to študijo pri bolnikih z izhodiščnimi RAV NS5A ali brez njih v skupini, ki je prejela zdravilo Epclusa + RBV 12 tednov, je prikazan v preglednici 8.

Preglednica 8: SVR12 pri bolnikih z izhodiščnimi RAV NS5A ali brez njih po genotipu HCV (študija ASTRAL-4)

	Zdravilo Epclusa + RBV 12 tednov			
	Genotip 1	Genotip 3	Genotip 2 ali 4	Skupaj
S katerim koli izhodiščnim RAV NS5A	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Brez izhodiščnih RAV NS5A	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Pri bolniku z okužbo s HCV genotipa 3 z izhodiščnimi RAV NS5A, ki ni dosegel SVR12, je prišlo do substitucije NS5A Y93H ob izhodišču. Farmakokinetični podatki za tega bolnika so bili v skladu z neupoštevanjem zdravljenja.

Trije bolniki v skupini, ki je prejela zdravilo Epclusa + RBV 12 tednov, so imeli izhodiščne RAV NI NS5B (N142T in L159F) in vsi trije bolniki so dosegli SVR12.

Navzkrižna odpornost

In vitro podatki nakazujejo, da je večina RAV NS5A, ki doprinesejo k odpornosti na ledipasvir in daklatasvir, ostala dovzetna za velpatasvir. Velpatasvir je bil v celoti aktiven proti substituciji S282T v polimerazi NS5B, povezani z odpornostjo na sofosbuvir, medtem ko so bile vse substitucije NS5A, povezane z odpornostjo na velpatasvir, v celoti dovzetne za sofosbuvir. Tako sofosbuvir kot velpatasvir sta bila povsem aktivna pri substitucijah, povezanih z odpornostjo na druga zdravila z direktnim delovanjem na viruse z različnimi mehanizmi delovanja, kot so nenukleozidni zaviralci NS5B in zaviralci proteaze NS3. Učinkovitosti zdravila Epclusa niso ocenili pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje z drugimi režimi, ki so vključevali zaviralec NS5A, ni bilo uspešno.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Epclusa so ocenili v treh študijah 3. faze pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa od 1 do 6 s kompenzirano cirozo ali brez nje, v eni študiji 3. faze pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa od 1 do 6 z dekompenzirano cirozo in v eni študiji 3. faze pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV genotipa od 1 do 6 in HIV-1, kot je povzeto v preglednici 9.

Preglednica 9: Študije, ki so jih izvedli z zdravilom Epclusa pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ali 6

Študija	Populacija	Skupine v študiji (število zdravljenih bolnikov)
ASTRAL-1	Genotip 1, 2, 4, 5 in 6 PN in PZ, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	Zdravilo Epclusa 12 tednov (624) Placebo 12 tednov (116)
ASTRAL-2	Genotip 2 PN in PZ, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	Zdravilo Epclusa 12 tednov (134) SOF + RBV 12 tednov (132)
ASTRAL-3	Genotip 3 PN in PZ, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	Zdravilo Epclusa 12 tednov (277) SOF + RBV 24 tednov (275)
ASTRAL-4	Genotip 1, 2, 3, 4, 5 in 6 PN in PZ, z dekompenzirano cirozo stopnje B po CPT	Zdravilo Epclusa 12 tednov (90) Zdravilo Epclusa + RBV 12 tednov (87) Zdravilo Epclusa 24 tednov (90)
ASTRAL-5	Genotip 1, 2, 3, 4, 5 in 6 PN in PZ, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo s sočasno okužbo s HCV/HIV-1	Zdravilo Epclusa 12 tednov (106)

PN = predhodno nezdravljeni bolniki PZ = predhodno zdravljeni bolniki (vključno s tistimi, pri katerih zdravljenje z režimom na osnovi peginterferona alfa + ribavirina z zaviralcem proteaze HCV ali brez njega ni bilo uspešno)

Odmerek ribavirina je temeljil na telesni masi (1.000 mg dnevno v dveh razdeljenih odmerkih pri bolnikih s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 75 kg) in so ga dajali v dveh razdeljenih odmerkih v kombinaciji s sofosbuvirjem v študijah ASTRAL-2 in ASTRAL-3 ali v kombinaciji z zdravilom Epclusa v študiji ASTRAL-4. Prilagajanje odmerka ribavirina je bilo v skladu z informacijami za predpisovanje ribavirina. Med kliničnimi študijami so izmerili vrednosti RNK HCV v serumu s testom COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman za virus HCV (različica 2.0), s spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ, lower limit of quantification) 15 i.e./ml. Trajni virološki odziv (SVR12), opredeljen kot HCV RNK, ki je nižji od LLOQ v 12. tednu po prenehanju zdravljenja, je bil primarni opazovani dogodek za ugotovitev stopnje ozdravljenja HCV.

Klinične študije pri bolnikih brez ciroze in pri bolnikih s kompenzirano cirozo

Odrasli bolniki z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 4, 5 in 6 HCV – ASTRAL-1 (študija 1138)

ASTRAL-1 je bila randomizirana, dvojno slepa s placebom nadzorovana študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa v primerjavi z 12-tedenskim prejetjem placeba pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 4, 5 ali 6. Bolniki z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 4 ali 6 so bili randomizirani v razmerju 5 : 1 za 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa ali za 12-tedensko

prejemanje placeba. Bolniki z okužbo s HCV genotipa 5 so bili vključeni v skupino, ki je prejela zdravilo Eplusa. Randomizacija je bila stratificirana glede na genotip (1, 2, 4, 6 in nedoločen) in prisotnost ali odsotnost ciroze.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile uravnotežene pri skupini, ki je prejela zdravilo Eplusa, in pri skupini, ki je prejela placebo. Mediana starosti 740 zdravljenih bolnikov je bila 56 let (razpon: 18–82 let); 60 % bolnikov je bilo moških; 79 % je bilo belcev, 9 % je bilo črncev; 21 % jih je imelo izhodiščni indeks telesne mase najmanj 30 kg/m²; 53 % bolnikov je imelo z okužbo s HCV genotipa 1, 17 % genotipa 2, 19 % genotipa 4, 5 % genotipa 5 in 7 % genotipa 6; 69 % bolnikov je imelo alele IL28B ne-CC (CT ali TT); 74 % bolnikov je imelo izhodiščne ravni RNK HCV najmanj 800.000 i.e./ml; 19 % jih je imelo kompenzirano cirozo in 32 % bolnikov se je predhodno že zdravilo.

V preglednici 10 je predstavljen SVR12 za študijo ASTRAL-1 po genotipih HCV. V skupini, ki je prejela placebo, noben bolnik ni dosegel SVR12.

Preglednica 10: SVR12 v študiji ASTRAL-1 po genotipu HCV

	Zdravilo Eplusa 12 tednov (n = 624)							
	Skupaj (vsi 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)	Skupaj (n = 328)				
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Izid za osebe brez SVR12								
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relaps ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Drugo ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotip

a. Denominator za relaps je število bolnikov z HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale meril za virološki neuspeh.

Odrasli bolniki z okužbo s HCV genotipa 2 – ASTRAL-2 (študija 1139)

ASTRAL-2 je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Eplusa v primerjavi z 12-tedenskim zdravljenjem s SOF + RBV pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 2. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Eplusa ali za 12-tedensko zdravljenje s SOF + RBV. Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost ali odsotnost ciroze in izkušnje s predhodnim zdravljenjem (predhodno nezdravljene osebe v primerjavi s predhodno zdravljenimi).

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile uravnotežene pri obeh skupinah zdravljenja. Mediana starosti 266 zdravljenih bolnikov je bila 58 let (razpon: 23–81 let); 59 % bolnikov je bilo moških; 88 % je bilo belcev, 7 % je bilo črncev; 33 % jih je imelo izhodiščni indeks telesne mase najmanj 30 kg/m²; 62 % bolnikov je imelo alele IL28B ne-CC (CT ali TT); 80 % bolnikov je imelo izhodiščne ravni HCV RNK najmanj 800.000 i.e./ml; 14 % jih je imelo kompenzirano cirozo in 15 % bolnikov se je predhodno že zdravilo.

V preglednici 11 je predstavljen SVR12 za študijo ASTRAL-2.

Preglednica 11: SVR12 v študiji ASTRAL-2 (HCV genotipa 2)

	Zdravilo Epclusa 12 tednov (n = 134)	SOF + RBV 12 tednov (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Izid za osebe brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/134	0/132
Relaps ^a	0/133	5 % (6/132)
Drugo ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale meril za virološki neuspeh.

12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa se je pokazalo kot statistično boljše ($p = 0,018$) od 12-tedenskega zdravljenja s SOF + RBV (razlika v zdravljenju +5,2 %, 95-odstotni interval zaupanja: +0,2 % do +10,3 %).

Odrasli bolniki z okužbo s HCV genotipa 3 – ASTRAL-3 (študija 1140)

ASTRAL-3 je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa v primerjavi s 24-tedenskim zdravljenjem s SOF + RBV pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 3. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa ali za 24-tedensko zdravljenje s SOF + RBV. Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost ali odsotnost ciroze in izkušnje s predhodnim zdravljenjem (predhodno nezdravljene osebe v primerjavi s predhodno zdravljenimi).

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile uravnotežene pri obeh skupinah zdravljenja. Mediana starosti 552 zdravljenih bolnikov je bila 52 let (razpon: 19–76 let); 62 % bolnikov je bilo moških; 89 % je bilo belcev, 9 % je bilo Azijcev; 1 % je bilo črncev; 20 % jih je imelo izhodiščni indeks telesne mase najmanj 30 kg/m²; 61 % bolnikov je imelo alele IL28B ne-CC (CT ali TT); 70 % bolnikov je imelo izhodiščne ravni RNK HCV najmanj 800.000 i.e./ml; 30 % jih je imelo kompenzirano cirozo in 26 % bolnikov se je predhodno že zdravilo.

V preglednici 12 je predstavljen SVR12 za študijo ASTRAL-3.

Preglednica 12: SVR12 v študiji ASTRAL-3 (HCV genotipa 3)

	Zdravilo Epclusa 12 tednov (n = 277)	SOF + RBV 24 tednov (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Izid za osebe brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/277	< 1 % (1/275)
Relaps ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Drugo ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale meril za virološki neuspeh.

12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa se je pokazalo kot statistično boljše ($p < 0,001$) od 24-tedenskega zdravljenja s SOF + RBV (razlika v zdravljenju +14,8 %, 95-odstotni interval zaupanja: +9,6 % do +20,0 %).

SVR12 za izbrane podskupine so predstavljene v preglednici 13.

Preglednica 13: SVR12 za izbrane podskupine v študiji ASTRAL-3 (HCV genotipa 3)

SVR12	Zdravilo Epclusa 12 tednov		SOF + RBV 24 tednov ^a	
	Predhodno nezdravljeni bolniki (n = 206)	Predhodno zdravljeni bolniki (n = 71)	Predhodno nezdravljeni bolniki (n = 201)	Predhodno zdravljeni bolniki (n = 69)
Brez ciroze	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
S cirozo	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. 5 bolnikov brez statusa ciroze v skupini, ki je prejela 24-tedensko zdravljenje s SOF + RBV, je bilo izključenih iz te analize podskupin.

Klinične študije pri bolnikih z dekompenzirano cirozo– ASTRAL-4 (študija 1137)

ASTRAL-4 je bila randomizirana, odprta študija pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 in cirozo stopnje B po CPT. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1 za 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa, 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa + RBV ali za 24-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa. Randomizacija je bila stratificirana po genotipu HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 in nedoločen).

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile uravnotežene pri vseh skupinah zdravljenja. Mediana starosti 267 zdravljenih bolnikov je bila 59 let (razpon: 40–73 let); 70 % bolnikov je bilo moških; 90 % je bilo belcev; 6 % je bilo črncev; 42 % je imelo indeks telesne mase najmanj 30 kg/m². Delež bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1 je bil 78 %, genotipa 2 4 %, genotipa 3 15 %, genotipa 4 3 % in genotipa 6 < 1 % (1 bolnik). Vključenih ni bilo nobenih bolnikov z okužbo s HCV genotipa 5. 76 % bolnikov je imelo alele IL28B ne-CC (CT ali TT); 56 % je imelo izhodiščne ravni HCV RNK najmanj 800.000 i.e./ml, 55 % se je predhodno že zdravilo; 90 % bolnikov je imelo cirozo stopnje B po CPT in 95 % jih je imelo rezultat ≤ 15 na lestvici za oceno jetrne odpovedi (MELD, Model for End Stage Liver Disease) ob izhodišču.

V preglednici 14 je predstavljen SVR12 za študijo ASTRAL-4 po genotipih HCV.

Preglednica 14: SVR12 v študiji ASTRAL-4 po genotipu HCV

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

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

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

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

V preglednici 15 je predstavljen virološki izid za bolnike z okužbo s HCV genotipa 1 ali 3 v študiji ASTRAL-4.

Virološkega neuspeha ni doživel noben bolnik z okužbo s HCV genotipa 2, 4 ali 6.

Preglednica 15: Virološki izid za bolnike z okužbo s HCV genotipa 1 ali 3 v študiji ASTRAL-4

	Zdravilo Epclusa 12 tednov	Zdravilo Epclusa + RBV 12 tednov	Zdravilo Epclusa 24 tednov
Virološki neuspeh (relaps in neuspeh med zdravljenjem)			
Genotip 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotip 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotip 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotip 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Drugo^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Virološkega neuspeha med zdravljenjem ni doživel noben bolnik z okužbo s HCV genotipa 1.

- b. Pri enem bolniku je prišlo do virološkega neuspeha med zdravljenjem. Farmakokinetični podatki za tega bolnika so bili v skladu z neupoštevanjem zdravljenja.
- c. Pri enem bolniku je prišlo do virološkega neuspeha med zdravljenjem.
- d. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale meril za virološki neuspeh.

Spremembe v parametrih rezultatov CPT pri bolnikih, ki so dosegli SVR12 v študiji ASTRAL-4 (vsi trije režimi), so prikazane v preglednici 16.

Preglednica 16: Spremembe v rezultatih CPT od izhodišča do 12. tedna in 24. tedna po zdravljenju pri bolnikih, ki so dosegli SVR12, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encefalopatija
12. teden po zdravljenju (N = 236), % (n/N)					
Nižji rezultat (izboljšanje)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Brez sprememb	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Višji rezultat (poslabšanje)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Ocena ni bila izvedena	7	7	7	7	7
24. teden po zdravljenju (N = 236), % (n/N)					
Nižji rezultat (izboljšanje)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Brez sprememb	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Višji rezultat (poslabšanje)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Ocena ni bila izvedena	23	23	23	23	23

Opomba: Izhodiščna pogostost ascitesa je bila: 20 % brez, 77 % blag/zmeren, 3 % hud.
Izhodiščna pogostost encefalopatije je bila: 38 % brez, 62 % stopnje 1-2.

Klinične študije pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 – ASTRAL-5 (študija 1202)

V študiji ASTRAL-5 so ocenili 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Epclusa pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 3 ali 4, ki so bili sočasno okuženi s HIV-1 (HCV genotipa 5 in 6 sta bila tudi dovoljena, vendar taki bolniki niso bili vključeni). Bolniki so bili na stabilnem zdravljenju s protivirusnimi zdravili za HIV-1, ki je vključevalo emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat ali abakavir/lamivudin, danima skupaj z ritonavirjem okrepljenim zaviralcem proteaze (atazanavir, darunavir ali lopinavir), rilpivirinom, raltegravinom ali emtricitabinom/dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/elvitegravirjem/kobicistatom.

Povprečna starost 106 zdravljenih bolnikov je bila 57 let (razpon: 25 do 72); 86 % bolnikov je bilo moških; 51 % je bilo belcev; 45 % je bilo črncev; 22 % bolnikov je imelo osnovni indeks telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 19 bolnikov (18 %) je imelo kompenzirano cirozo, 29 % bolnikov pa se je predhodno že zdravilo. Skupno povprečno število CD4+ je bilo 598 celic/ μl (razpon: 183–1.513 celic/ μl).

V preglednici 17 je predstavljen SVR12 za študijo ASTRAL-5 po genotipu HCV.

Preglednica 17: SVR12 v študiji ASTRAL-5 po genotipu HCV

	Zdravilo Epclusa 12 tednov (n = 106)						
	Skupaj (vsi 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)	Skupaj (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Izid za osebe brez SVR							
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relaps ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Drugo ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotip

a. Denominator za relaps je število bolnikov z HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale meril za virološki neuspeh.

SVR12 je doseglo vseh 19/19 bolnikov s cirozo. Med študijo ni pri nobenem bolniku prišlo do povrnitve HIV-1, vrednosti CD4+ pa so bile med zdravljenjem stabilne.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Epclusa za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

V klinične študije zdravila Epclusa je bilo vključenih 156 bolnikov, starih 65 let ali več (12 % skupnega števila bolnikov v kliničnih študijah 3. faze). Stopnje odziva, ki so jih opazili pri bolnikih, starih ≥ 65 let, so bile podobne kot pri bolnikih, starih < 65 let, v vseh skupinah zdravljenja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetične lastnosti sofosbuvirja, presnovka GS-331007 in velpatasvirja so ocenili pri zdravih odraslih osebah in pri osebah s kroničnim hepatitisom C. Po peroralni uporabi zdravila Epclusa se je sofosbuvir hitro absorbiral in dosegel najvišje koncentracije v plazmi 1 uro po odmerku. Mediano najvišje koncentracije GS-331007 v plazmi so opazili 3 ure po odmerku. Mediano najvišje koncentracije velpatasvirja so zabeležili 3 ure po odmerku.

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z okužbo s HCV so bile povprečne vrednosti AUC₀₋₂₄ v stanju dinamičnega ravnovesja za sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) in velpatasvir (n = 1.425), kot sledi: 1.260, 13.970 oz. 2.970 ng•h/ml. Vrednosti C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja so bile 566 ng/ml za sofosbuvir, 868 ng/ml za GS-331007 in 259 ng/ml za velpatasvir. Vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} za sofosbuvir in GS-331007 so bile podobne tako pri zdravih odraslih osebah kot bolnikih z okužbo s HCV. V primerjavi z zdravimi osebami (n = 331) sta bili vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} za velpatasvir pri bolnikih, okuženih s HCV, za 37 % oz. 41 % manjši.

Učinki hrane

V primerjavi s pogoji na tešče je dajanje enkratnega odmerka zdravila Epclusa z obrokom z zmerno vsebnostjo maščobe (~600 kcal, 30 % maščobe) ali visoko vsebnostjo maščobe (~800 kcal, 50 % maščobe) vrednost AUC_{0-inf} za velpatasvir povečalo za 34 % in 21 %, vrednost C_{max} pa za 31 % in 5 %. Obrok z zmerno ali visoko vsebnostjo maščobe je povečal vrednost AUC_{0-inf} za sofosbuvir za 60 % in 78 %, vendar ni imel večjega vpliva na vrednost C_{max} za sofosbuvir. Obrok z zmerno ali visoko vsebnostjo maščobe ni vplival na vrednost AUC_{0-inf} za GS-331007, vendar je povzročil zmanjšanje vrednosti C_{max}, za 25 % in 37 %. Stopnje odziva v študijah 3. faze so bile podobne pri bolnikih z okužbo s HCV, ki so zdravilo Epclusa prejeli s hrano ali brez nje. Zdravilo Epclusa se lahko daje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Vezava sofosbuvirja na humane beljakovine v plazmi je približno 61–65 %, ni pa odvisna od koncentracije zdravila v razponu 1–20 µg/ml. V plazmi pri človeku je bila vezava presnovka GS-331007 na beljakovine minimalna. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti [¹⁴C] v krvi in plazmi približno 0,7.

Velpatasvir se > 99,5-odstotno veže na humane beljakovine v plazmi, kar ni odvisno od koncentracije zdravila v razponu 0,09–1,8 µg/ml. Po enkratnem 100-miligramskem odmerku [¹⁴C]-velpatasvirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti [¹⁴C] v krvi in plazmi 0,52–0,67.

Biotransformacija

Sofosbuvir se obširno presnovi v jetrih, kjer tvori v farmakološko aktivni nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Pot presnovne aktivacije vključuje sekvenčno hidrolizo karboksil-esternege dela, ki jo katalizira humani katepsin A (CatA) ali karboksilesteraza 1 (CES1) in cepitev fosforamidata z nukleotid-vezajočo beljakovino s histidinsko triado 1 (HINT1, histidine triad nucleotide-binding protein 1), čemur sledi fosforilacija po biosintezni poti pirimidinskih nukleotidov. Defosforilacija povzroči nastanek nukleozidnega presnovka GS-331007, ki ga ni mogoče učinkovito ponovno refosforilati in ki *in vitro* ni aktiven proti HCV. Sofosbuvir in GS-331007 nista substrata ali zaviralca encimov UGT1A1 ali CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6. Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je GS-331007 prispeval približno > 90 % skupne sistemske izpostavljenosti.

Velpatasvir je substrat citokromov CYP2B6, CYP2C8 in CYP3A4 in se presnavlja počasi. Po enkratnem 100-miligramskem odmerku [¹⁴C]-velpatasvirja je večina (> 98 %) radioaktivnosti v plazmi posledica izhodiščne spojine. Monohidroksilirani in demetilirani velpatasvir sta bila presnovka, ugotovljena v plazmi pri človeku. Nespremenjeni velpatasvir je glavna vrsta, prisotna v blatu.

Izločanje

Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je bil povprečni skupni delež [¹⁴C]-radioaktivnosti, ki so jo izolirali, višji kot 92 %, pri čemer se je 80 % izoliralo v urinu, 14 % v blatu in 2,5 % v izdihanem zraku. Večina odmerka sofosbuvirja, izoliranega v urinu, je bila GS-331007 (78 %), medtem ko je bilo 3,5 % izoliranega kot sofosbuvir. Ti podatki kažejo, da je ledvični očištek glavna pot izločanja za GS-331007. Mediani končni razpolovni čas za sofosbuvir in GS-331007 po uporabi zdravila Eplusa je bil 0,5 ure oz. 25 ur.

Po enkratnem 100-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-velpatasvirja je bil povprečni skupni delež [¹⁴C]-radioaktivnosti, ki so jo izolirali, višji kot 95 %, pri čemer je bilo 94 % izolirane v blatu in 0,4 % v urinu. Nespremenjeni velpatasvir je bila glavna vrsta, prisotna v blatu, in je predstavljala povprečno 77 % uporabljenega odmerka, sledila pa sta mu monohidroksilirani velpatasvir (5,9 %) in demetilirani velpatasvir (3,0 %). Ti podatki kažejo, da je glavna pot izločanja velpatasvirja izločanje izhodiščne spojine skozi žolč. Mediani končni razpolovni čas za velpatasvir po uporabi zdravila Eplusa je bil približno 15 ur.

Linearnost/nelinearnost

Vrednost AUC za velpatasvir je skoraj sorazmerna z odmerkom v razponu odmerka 25–150 mg. Vrednosti AUC za sofosbuvir in GS-331007 sta skoraj sorazmerni z odmerkom v razponu odmerka 200–1.200 mg.

In vitro potencial za medsebojne interakcije med sofosbuvirjem in velpatasvirjem.

Sofosbuvir in velpatasvir sta substrata prenašalcev P-gp in BCRP, GS-331007 pa ni. Velpatasvir je prav tako substrat prenašalca OATP1B. *In vitro* so zabeležili počasno presnovo velpatasvirja s citokromi CYP2B6, CYP2C8 in CYP3A4.

Velpatasvir je zaviralec prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1 in OATP1B3, njegovo sodelovanje pri medsebojnem delovanju s temi prenašalci pa je primarno omejeno na proces absorpcije. V klinično pomembnih koncentracijah v plazmi velpatasvir ni zaviralec jetrnih prenašalcev izlivne črpalke

žolčnih soli (BSEP, bile salt export pump), beljakovine soprenašalcev za natrijev tavroholat (NTCP, sodium taurocholate cotransporter protein), OATP2B1, OATP1A2 ali prenašalcev organskih kationov (OCT, organic cation transporter) 1, ledvičnih prenašalcev OCT2, OAT1, OAT3, beljakovine, povezane z odpornostjo proti več zdravilom 2 (MRP2, multidrug resistance-associated protein 2), beljakovine za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE, multidrug and toxin extrusion protein) 1, encimov CYP ali uridin-difosfatglukuroniltransferaze (UGT, uridine glucuronosyltransferase) 1A1.

Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca prenašalcev P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, GS-331007 pa prav tako ni zaviralec OAT1, OCT2 in MATE1.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Rasa in spol

Klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik zaradi rase ali spola za sofosbuvir, GS-331007 ali velpatasvir niso ugotovili.

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da znotraj analiziranega starostnega razpona (18–82 let) starost ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju, GS-331007 ali velpatasvirju.

Ledvična okvara

Farmakokinetiko sofosbuvirja so preučili pri bolnikih, negativnih za HCV, z blago ($eGFR \geq 50$ in < 80 ml/min/1,73 m²), zmerno ($eGFR \geq 30$ in < 50 ml/min/1,73m²) in hudo ledvično okvaro ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) ter pri bolnikih z ESRD, zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo, po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²) je bila vrednost AUC_{0-inf} za sofosbuvir za 61 % višja pri osebah z blago, za 107 % pri osebah z zmerno in za 171 % s hudo ledvično okvaro, medtem ko je bila vrednost AUC_{0-inf} za GS-331007 višja za 55 %, 88 % oz. 451 %. Pri bolnikih z ESRD je bila vrednost AUC_{0-inf} sofosbuvirja za 28 % višja pri odmerjanju sofosbuvirja 1 uro pred hemodializo v primerjavi s 60 % višjo vrednostjo pri odmerjanju sofosbuvirja 1 uro po hemodializi. Vrednost AUC_{0-inf} GS-331007 pri bolnikih z ESRD pri dajanju sofosbuvirja 1 uro pred hemodializo je bila vsaj 10-krat večja, 1 uro po hemodializi pa vsaj 20-krat večja. GS-331007 se s hemodializo učinkovito odstrani z ekstrakcijskim razmerjem približno 53 %. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja se je s 4-urno hemodializo izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetiko velpatasvirja so preučili z enkratnim 100-miligramskim odmerkom velpatasvirja pri bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro ($eGFR < 30$ ml/min po metodi Cockcroft-Gault). V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic je bila vrednost AUC_{inf} za velpatasvir za 50 % višja pri osebah s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Farmakokinetiko sofosbuvirja so proučili po 7-dnevnom odmerjanju 400 mg sofosbuvirja pri bolnikih, okuženih s HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B ali C po CPT). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter je bila vrednost AUC_{0-24} za sofosbuvir za 126 % višja pri zmerni jetrni okvari in za 143 % višja pri hudi jetrni okvari, medtem ko je bila vrednost AUC_{0-24} za GS-331007 višja za 18 % oz. 9 %. Analiza populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da ciroza (vključno z dekompenzirano cirozo) ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju in GS-331007.

Farmakokinetiko velpatasvirja so proučili z enkratnim 100-miligramskim odmerkom velpatasvirja pri bolnikih, negativnih za HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B in C po CPT). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter je bila skupna izpostavljenost velpatasvirju v plazmi (AUC_{inf}) pri bolnikih z zmerno in hudo jetrno okvaro podobna. Analiza populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da ciroza (vključno z dekompenzirano cirozo) ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost velpatasvirju (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

Glede na analizo populacijske farmakokinetike telesna masa ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost sofosbuvirju ali velpatasvirju.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike sofosbuvirja, GS-331007 in velpatasvirja pri pediatričnih bolnikih niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sofosbuvir

Izpostavljenost sofosbuvirju v študijah pri glodavcih ni bilo mogoče zaznati, verjetno zaradi visoke aktivnosti esteraze in izpostavljenosti glavnemu presnovku GS-331007, ki je bil namesto tega uporabljen za ocenitev meja izpostavljenosti.

Sofosbuvir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri miših. V študijah razvojne toksičnosti s sofosbuvirjem pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov. V razvojni študiji pri podganah pred kotitvijo in po njej sofosbuvir ni povzročil nobenih neželenih učinkov na vedenje, razmnoževanje ali razvoj potomcev.

Sofosbuvir ni bil karcinogen v 2-letnih študijah kancerogenosti pri miših in podganah ob izpostavljenostih GS-331007, ki so bile do 15-krat in 9-krat večje od izpostavljenosti pri človeku.

Velpatasvir

Velpatasvir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri podganah.

Velpatasvir v 6-mesečni študiji kancerogenosti pri transgeni miši rasH2 in 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah ob izpostavljenosti, ki je bila vsaj 50-krat in 5-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku, ni bil karcinogen.

Velpatasvir nima neželenih učinkov na parjenje in plodnost. V študijah razvojne toksičnosti z velpatasvirjem pri izpostavljenostih na podlagi AUC, ki so bile približno 31-krat večje pri miših in 6-krat večje pri podganah od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku, niso zabeležili nobenih teratogenih učinkov. Vendar pa je bil indiciran morebiten teratogeni učinek pri kuncih, kjer je bilo pri izpostavljenih živalih z do 0,7-kratno izpostavljenostjo na podlagi AUC kot pri človeški izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku opaženo zvečanje skupnih visceralnih malformacij. Pomembnost tega odkritja za ljudi ni znana. V študiji razvoja pri podganah pred kotitvijo in po njej pri izpostavljenosti vrednostim na podlagi AUC, ki so bile približno 5-krat večje od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku, velpatasvir ni povzročil nobenih neželenih učinkov na vedenje, razmnoževanje ali razvoj potomcev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kopovidon
mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga
polivinilalkohol
titanov dioksid
polietilenglikol
smukec
rdeči železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Epclusa so dobavljene v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz polipropilena in poliestrskim navojem, ki vsebujejo 28 filmsko obloženih tablet.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle, ki vsebujejo 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1116/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Da bi lahko ugotovili ponovitev hepatocelularnega karcinoma, povezanega z zdravilom Epclusa, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne študije varnosti s podatki, ugotovljenimi v kohortah natančno določenih skupin bolnikov, dogovorjenih v protokolu. Končno poročilo o študiji mora biti predloženo do:	Q2 2021

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja in 100 mg velpatasvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1116/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Epclusa [samo zunanja ovojnina]

17. ENOLIČNI IDENTIFIKATOR – ČRTNA KODA 2D

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z enoličnim identifikatorjem.

18. ENOLIČNI IDENTIFIKATOR – PODATKI V ČLOVEKU BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Epclusa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epclusa
3. Kako jemati zdravilo Epclusa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Epclusa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Epclusa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Epclusa je zdravilo, ki vsebuje učinkovini sofosbuvir in velpatasvir v eni sami tableti. Daje se za zdravljenje kronične (dolgotrajne) okužbe jeter, imenovane hepatitis C, pri odraslih, starih 18 let in več.

Učinkovini v zdravilu delujeta skupaj tako, da zavirata dve različni beljakovini, ki ju virus potrebuje za svojo rast in razmnoževanje, kar omogoča, da se okužba trajno odstrani iz telesa.

Zdravilo Epclusa se včasih jemlje s še enim zdravilom, ribavirinom.

Zelo pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih boste jemali skupaj z zdravilom Epclusa. Če imate dodatna vprašanja glede zdravil, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epclusa

Ne jemljite zdravila Epclusa:

- če ste **alergični** na sofosbuvir, velpatasvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).

→ Če to velja za vas, **ne jemljite zdravila Epclusa in se takoj posvetujte z zdravnikom.**

- Če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:

- **rifampicin** in **rifabutin** (antibiotika, ki se uporabljata za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo);

- **šentjanževko** (*Hypericum perforatum* – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije);
- **karbamazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).

Opozorila in previdnostni ukrepi

S svojim zdravnikom se posvetujte, če:

- **imate težave z jetri** razen hepatitisa C, na primer
 - če imate ali ste imeli okužbo z virusom **hepatitisa B**, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal;
 - če ste imeli **presaditev jeter**;
- **imate težave z ledvicami**, saj učinkov zdravila Epclusa pri bolnikih s hudimi težavami z ledvicami niso v celoti preučili;
- **se zdravite za okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)**, ker vas bo morda zdravnik spremljal bolj skrbno.

Pred začetkom jemanja zdravila Epclusa se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali zdravilo amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa (če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja).
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Epclusa morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Epclusa, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Takoj obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- zasoplost;
- omotico;
- palpitacije (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca);
- omedlevico.

Krvne preiskave

Zdravnik vam bo pred zdravljenjem z zdravilom Epclusa, med njim in po njem opravil krvne preiskave. Razlog za to je:

- da se lahko odloči, ali naj jemljete zdravilo Epclusa in kako dolgo;
- da lahko potrdi, da je bilo pri vas zdravljenje učinkovito in da ste brez virusa hepatitisa C.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporabe zdravila Epclusa pri otrocih in mladostnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Epclusa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Varfarin in druga podobna zdravila, imenovana antagonisti vitamina K, ki se uporabljajo za redčenje krvi. Zdravnik bo morda moral povečati pogostnost krvnih preiskav, da bo lahko spremljal, kako dobro se lahko vaša kri strjuje.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nekaterih zdravil ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Epclusa.

- **Ne jemljite nobenih drugih zdravil, ki vsebujejo sofosbuvir, ki je ena od učinkovin v zdravilu Epclusa.**

Zdravnika ali farmacevta obvestite, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil:

- **amiodaron**, ki se uporablja za zdravljenje nerednega srčnega utripa;
- **rifapentin** (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo);
- **okskarbazepin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov);
- **dizoproksiltenofovirijev fumarat** ali katero koli zdravilo, ki vsebuje dizoproksiltenofovirijev fumarat, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- **efavirenz**, ki se uporablja se za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- **digoksin**, ki se uporablja za zdravljenje bolezni srca;
- **dabigatran**, ki se uporablja za redčenje krvi;
- **modafinil**, ki se uporablja za zdravljenje motenj spanja;
- **rosuvastatin** ali **druge statine**, ki se uporabljajo za zdravljenje visokih ravni holesterola.

Jemanje zdravila Epclusa s katerim koli od teh zdravil lahko povzroči, da vaša zdravila morda ne bodo pravilno delovala ali pa se bodo neželeni učinki okrepili. Vaš zdravnik vam bo morda moral predpisati drugo zdravilo ali prilagoditi odmerek zdravila, ki ga uporabljate. Ta sprememba se lahko nanaša na zdravilo Epclusa ali drugo zdravilo, ki ga jemljete.

- Če jemljete zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **želodčnih razjed, zgage ali refluksa kisline, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**, saj lahko znižajo količino velpatasvirja v krvi. Ta zdravila vključujejo:
 - antacide (kot so aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat). Te je treba vzeti vsaj 4 ure pred uporabo zdravila Epclusa ali 4 ure po tem;
 - zaviralce protonske črpalke (kot so omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol). Če uporabljate zaviralec protonske črpalke, je treba zdravilo Epclusa vzeti s hrano 4 ure pred zaviralcem protonske črpalke;
 - antagonist receptorjev H₂ (kot so famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin). Če potrebujete velike odmerke teh zdravil, vam lahko vaš zdravnik predpiše drugo zdravilo ali prilagodi odmerek zdravila, ki ga že jemljete.

Ta zdravila lahko zmanjšajo količino velpatasvirja v krvi. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik predpisal drugo zdravilo za razjede želodca, zgago ali refluks kisline ali priporočil, kako in kdaj naj zdravilo vzamete.

Nosečnost in kontracepcija

Učniki zdravila Epclusa med nosečnostjo niso znani. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Epclusa se včasih uporablja skupaj z ribavirinom. Ribavirin lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zato je zelo pomembno, da vi (ali vaša partnerica) med tem zdravljenjem ali za določen čas po zaključku zdravljenja ne zanosite. Natančno preberite poglavje „Nosečnost“ v navodilu za uporabo ribavirina. O načinu kontracepcije, ki je za vas ali vašega partnerja oz. partnerico najprimernejši, se posvetujte z zdravnikom.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Epclusa ne smete dojiti. Ni znano, ali sofosbuvir ali velpatasvir, dve učinkovini v zdravilu Epclusa, prehajata v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Epclusa ne bi smelo vplivati na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

3. Kako jemati zdravilo Epclusa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek je **ena tableta enkrat na dan 12 tednov**.

Tableto pogoltnite celo s hrano ali brez nje. Tablete ne žvečite, drobite ali delite, saj ima zelo grenak okus.

Če jemljete antacid, ga vzemite vsaj 4 ure pred zdravilom Epclusa ali najmanj 4 ure po tem.

Če uporabljate zaviralec protonske črpalke, morate zdravilo Epclusa vzeti s hrano 4 ure pred zaviralcem protonske črpalke.

Če bruhate po uporabi zdravila Epclusa, lahko to vpliva na količino zdravila Epclusa v vaši krvi. Zaradi tega bo morda zdravilo Epclusa slabše delovalo.

- Če bruhate **manj kot 3 ure po** uporabi zdravila Epclusa, vzemite še eno tableto.
- Če bruhate **več kot 3 ure po** uporabi zdravila Epclusa, ne vzemite še ene tablete do naslednje načrtovane tablete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Epclusa, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek od priporočenega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite na najbližji oddelek nujne pomoči. Plastenko s tabletami imejte s seboj, da boste znali opisati, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Epclusa

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

Če pozabite vzeti odmerek, določite, koliko časa je minilo od takrat, ko ste zdravilo Epclusa nazadnje vzeli:

- **Če se tega spomnite v roku 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Epclusa, morate tableto vzeti takoj, ko je mogoče. Naslednji odmerek vzemite ob svojem običajnem času.
- **Če se tega spomnite več kot 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Epclusa, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov blizu skupaj).

Ne prenehajte jemati zdravila Epclusa

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam to naroči vaš zdravnik. Zelo pomembno je, da zaključite polni cikel zdravljenja, saj ima tako zdravilo največ možnosti, da ozdravi vašo okužbo z virusom hepatitisa C.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

→ Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Epclusa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Epclusa

- **Učinkovini sta** sofosbuvir in velpatasvir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja in 100 mg velpatasvirja.
- **Druge sestavine zdravila so**
Jedro tablete:
kopovidon, mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat.

Filmska obloga:
polivinilalkohol, titanov dioksid, polietilenglikol, smukec, rdeči železov oksid.

Izgled zdravila Epclusa in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so rožnate tablete v obliki romba, z vtisnjeno oznako „GSI“ na eni in „7916“ na drugi strani. Tableta je dolga 20 mm in široka 10 mm.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatle, ki vsebujejo 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irška

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 262 8702

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.

Tel: + 44 (0) 8000 113700

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.