

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epclusa 400 mg/100 mg филмирани таблетки
Epclusa 200 mg/50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Epclusa 400 mg/100 mg филмирани таблетки

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

Epclusa 200 mg/50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg софосбувир (sofosbuvir) и 50 mg велпатасвир (velpatasvir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Epclusa 400 mg/100 mg филмирани таблетки

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

Epclusa 200 mg/50 mg филмирани таблетки

Розови филмирани таблетки с овална форма, с размери 14 mm x 7 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „S/V“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Epclusa е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при пациенти на възраст на и над 3 години (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Препоръчителната доза Epclusa при възрастни е една 400 mg/100 mg таблетка, приемана перорално, веднъж дневно, със или без храна (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза Epclusa при педиатрични пациенти на възраст на и над 3 години е базирана на теглото, както е описано в таблица 3.

Предлага се форма на Epclusa като гранули за лечение на хронична инфекция с HCV при педиатрични пациенти на възраст на и над 3 години, за които е трудно да гълтат филмираните таблетки. При пациенти с тегло < 17 kg вижте кратката характеристика на продукта Epclusa 200 mg/50 mg или 150 mg/37,5 mg гранули.

Таблица 1: Препоръчително лечение и продължителност при възрастни, независимо от генотиповете на HCV

Популация на възрастни пациенти ^a	Лечение и продължителност
Пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза	Epclusa за 12 седмици При пациенти с компенсирана цироза, инфектирани с генотип 3, може да се обмисли добавяне на рибавирин. (вж. точка 5.1)
Пациенти с декомпенсирана цироза	Epclusa + рибавирин за 12 седмици

а. Включва пациенти с коинфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) и пациенти с рецидив на HCV след чернодробна трансплантация (вж. точка 4.4).

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

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

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

Възрастен пациент	Доза рибавирин
Child-Pugh-Turcotte (CPT) клас В цироза преди трансплантация	1 000 mg дневно при пациенти < 75 kg и 1 200 mg при пациенти ≥ 75 kg
CPT клас С цироза преди трансплантация	Начална доза 600 mg, която може да бъде титрирана до максимум 1 000/1 200 mg (1 000 mg при пациенти с тегло < 75 kg и 1 200 mg при пациенти с тегло ≥ 75 kg), ако има добра поносимост. Ако началната доза не се понася добре, дозата трябва да се понижи според клиничните показания, на база на нивата на хемоглобин
CPT клас В или С след трансплантация	

Ако рибавирин се използва при възрастни пациенти, инфектирани с генотип 3, с компенсирана цироза (преди или след трансплантацията), препоръчителната доза рибавирин е 1 000/1 200 mg (1 000 mg за възрастни пациенти с тегло < 75 kg и 1 200 mg за възрастни пациенти с тегло ≥ 75 kg).

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

Таблица 3: Препоръчително лечение и продължителност при педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 18 години, независимо от генотипа на HCV, с използване на Epclusa таблетки*

Телесно тегло (kg)	Прием на Epclusa таблетки	Дневна доза софосбувир/велпатасвир	Препоръчителна схема на лечение
≥ 30	една 400 mg/100 mg таблетка веднъж дневно или две 200 mg/50 mg таблетки веднъж дневно	400 mg/100 mg на ден	Epclusa за 12 седмици
от 17 до < 30	една 200 mg/50 mg таблетка веднъж дневно	200 mg/50 mg на ден	

* Epclusa също така се предлага като гранули за педиатрични пациенти с хронична инфекция с HCV на възраст на и над 3 години. За пациенти с тегло < 17 kg вижте кратката характеристика на продукта Epclusa 200 mg/50 mg или 150 mg/37,5 mg гранули.

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

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

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

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата Epclusa при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), налагаща хемодиализа. Epclusa може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата Epclusa при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (клас А, В или С по СРТ) (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на Epclusa са оценени при пациенти с цироза клас В по СРТ, но не са оценявани при пациенти с цироза клас С по СРТ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Epclusa при деца на възраст под 3 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да гълтат таблетката(ите) цяла(ели), със или без храна (вж. точка 5.2). Препоръчва се филмираните таблетки да не се дъвчат или разтрошават поради горчивия вкус.

4.3 Противопоказания

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

Лекарствени продукти, които са силни индуктори на Р-гликопротеина (Р-gr) и/или силни индуктори на цитохром Р450 (СYP) (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са животозастрашаващи случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир, в комбинация с амиодарон. Брадикардия обикновено възниква в рамките на часове до дни, но са наблюдавани случаи с по-дълго време до появата ѝ, предимно до 2 седмици след започване на лечение за HCV.

Амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Еpclusa, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказни.

Ако съпътстващото приложение на амиодарон се счита за необходимо, се препоръчва пациентите да бъдат подложени на проследяване на сърдечната функция в болнична среда за първите 48 часа на едновременно приложение, след което сърдечната честота трябва ежедневно да се наблюдава амбулаторно или самостоятелно в продължение поне на първите 2 седмици от лечението.

Поради дългия полуживот на амиодарон при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на Еpclusa, също трябва да се проследява сърдечната функция, както е посочено по-горе.

Всички пациенти с едновременно или скорошен прием на амиодарон трябва да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

Коинфекция с HCV/HBV (вирус на хепатит В)

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

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

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

Бъбречно увреждане

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и при ТСББ, налагаща хемодиализа. Epclusa може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точки 5.1 и 5.2). Когато Epclusa се използва в комбинация с рибавирин, вижте също кратката характеристика на продукта за рибавирин при пациенти с креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min}$ (вж. точка 5.2).

Употреба с умерени индуктори на P-гр и/или CYP

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

Употреба с някои антиретровирусни схеми за лечение на HIV

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

Употреба при пациенти с диабет

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

трябва да бъде информиран при започване на терапия с директно действащо антивирусно средство.

СРТ клас С цироза

Безопасността и ефикасността на Epclusa не са оценени при пациенти с СРТ клас С цироза (вж. точка 5.1).

Пациенти с чернодробна трансплантация

Безопасността и ефикасността на Epclusa при лечение на инфекция с HCV при пациенти след чернодробна трансплантация все още не са оценени. Лечението с Epclusa в съответствие с препоръчителната дозировка (вж. точка 4.2) трябва да се базира на оценка на потенциалните ползи и рискове за всеки отделен пациент.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Възможност Epclusa да повлияе действието на други лекарствени продукти

Велпатасвир е инхибитор на лекарствения транспортер P-gr, протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), транспортиращ полипептид на органични аниони (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1 и OATP1B3. Едновременното приложение на Epclusa с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, може да увеличи експозицията на такива лекарствени продукти. Вижте таблица 4 за примери на взаимодействия с чувствителни субстрати на P-gr (дигоксин), BCRP (розувастатин) и OATP (правастатин).

Възможност други лекарствени продукти да повлияят действието на Epclusa

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

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

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

Влияние на лечението с ДДАС върху лекарствени продукти, които се метаболизират в черния дроб

Фармакокинетиката на лекарствените продукти, които се метаболизират в черния дроб (напр. имуносупресивни лекарствени продукти, като инхибитори на калциневрин), може да бъде повлияна от промени в чернодробната функция по време на лечение с ДДАС, свързани с изчистване на HCV вируса.

Взаимодействия между Epclusa и други лекарствени продукти

Таблица 4 предоставя списък на установени или потенциални клинично значими лекарствени взаимодействия (където 90% доверителен интервал [ДИ] на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати [GLSM] е в рамките на „↔“, по-голям „↑“ или по-малък „↓“ от предварително определените граници на взаимодействие). Описаните лекарствени взаимодействия се базират на проучвания, проведени със софосбувир/велпатасвир или велпатасвир и софосбувир като отделни средства, или са предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да се проявят при употреба на софосбувир/велпатасвир. Таблицата не е изчерпателна.

Таблица 4: Взаимодействия между Epclusa и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Epclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
СРЕДСТВА, ПОНИЖАВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА					
					Разтворимостта на велпатасвир се намалява при повишаване на рН. Очаква се лекарствените продукти, които повишават стомашното рН, да намаляват концентрацията на велпатасвир.
Антиацидни средства					
напр. алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид; калциев карбонат (повишение на стомашното рН)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Препоръчва се да има интервал от 4 часа между приема на Epclusa и на антиацидното средство.

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-рецепторни антагонисти</i>					
Фамотидин (40 mg единична доза)/ софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза) ^b Едновременно приложение на фамотидин и Eprclusa ^c Циметидин ^d Низатидин ^d Ранитидин ^d (повишение на стомашното pH)	Софосбувир	↔	↔		Възможно е H ₂ -рецепторните антагонисти да се прилагат по едно и също или различно време с Eprclusa при доза, която не надвишава дозите, сравними с фамотидин 40 mg два пъти дневно.
	Велпатасвир	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Фамотидин (40 mg единична доза)/ софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза) ^b Прием на фамотидин 12 часа преди Eprclusa ^c (повишение на стомашното pH)	Софосбувир	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Велпатасвир	↔	↔		
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>					
Омепразол (20 mg веднъж дневно)/ софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза на гладно) ^b Едновременно приложение на омепразол и Eprclusa ^c Ланзопразол ^d Рабепразол ^d Пантопризол ^d Езомепразол ^d (повишение на стомашното pH)	Софосбувир	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Едновременното приложение с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва. Ако се счита за необходимо да се прилагат едновременно, Eprclusa трябва да се прилага с храна 4 часа преди инхибитора на протонната помпа при максимални дози, сравними с омепразол 20 mg.
	Велпатасвир	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Омепразол (20 mg веднъж дневно)/ софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза след хранене) ^b Прием на омепразол 4 часа след Eprclusa ^c (повишение на стомашното pH)	Софосбувир	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Велпатасвир	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА					
Амиодарон	Не е известен ефектът върху концентрациите на амиодарон, велпатасвир и софосбувир.				Едновременното приложение на амиодарон със схема на лечение, съдържаща софосбувир, може да доведе до сериозна симптоматична брадикардия. Да се използва само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт с Eprclusa (вж. точки 4.4 и 4.8).
Дигоксин	Проучено е взаимодействие само с велпатасвир. Очаквано: ↔ Софосбувир				Едновременното приложение на Eprclusa с дигоксин може да увеличи концентрацията на дигоксин. Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин при едновременно приложение с Eprclusa.
Дигоксин (0,25 mg единична доза) ^c /велпатасвир (100 mg единична доза)	Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен Очаквано: ↔ Велпатасвир				
(инхибиране на P-gr)	Наблюдавано: Дигоксин	↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
АНТИКОАГУЛАНТИ					
Дабигатран етексилат	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ Дабигатран ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир				Препоръчва се клинично наблюдение и търсене на признаци на кървене и анемия, когато дабигатран етексилат се прилага съвместно с Eprclusa. Изследването на коагулацията помага за откриване на пациенти с повишен риск от кървене, дължащ се на увеличена експозиция на дабигатран.
(инхибиране на P-gr)					
Антагонисти на витамин К	Взаимодействието не е проучено.				При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението с Eprclusa.
АНТИКОНВУЛСАНТИ					
Фенитоин Фенобарбитал	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Eprclusa е противопоказан с фенобарбитал и фенитоин (вж. точка 4.3).
(индуциране на P-gr и CYP)					

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
Карбамазепин (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Велпатасвир				Eprclusa е противопоказан с карбамазепин (вж. точка 4.3).
	Наблюдавано: Софосбувир	↓0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Окскарбазепин (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Очаква се едновременното приложение на Eprclusa с окскарбазепин да понижи концентрацията на софосбувир и велпатасвир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Eprclusa. Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
ПРОТИВОГЪБИЧНИ					
Кетоконазол	Проучено е взаимодействие само с велпатасвир Очаквано: ↔ Софосбувир				Не се налага корекция на дозата Eprclusa или кетоконазол.
Кетоконазол (200 mg два пъти дневно)/велпатасвир (100 mg единична доза) ^f (инхибиране на P-gr и CYP) Интраконазол ^d Вориконазол ^d Позаконазол ^d Изавуконазол ^d	Ефектът върху експозицията на кетоконазол не е проучен. Очаквано: ↔ Кетоконазол				
	Наблюдавано: Велпатасвир	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА					
Рифампицин (600 mg веднъж дневно)/софосбувир (400 mg единична доза) ^f (индуциране на P-gr и CYP)	Ефектът върху експозицията на рифампицин не е проучен. Очаквано: ↔ Рифампицин				Eprclusa е противопоказан с рифампицин (вж. точка 4.3).
	Наблюдавано: Софосбувир	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Рифампицин (600 mg веднъж дневно)/велпатасвир (100 mg единична доза) (индуциране на P-gr и CYP)	Ефектът върху експозицията на рифампицин не е проучен. Очаквано: ↔ Рифампицин				
	Наблюдавано: Велпатасвир	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
Рифабутин (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Велпатасвир Наблюдавано: Софосбувир				Eprclusa е противопоказан с рифабутин (вж. точка 4.3).
		↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Рифапентин (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Очаква се едновременното приложение на Eprclusa с рифапентин да понижи концентрацията на софосбувир и велпатасвир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Eprclusa. Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА					
Тенофовир дизопроксил фумарат	Доказано е, че Eprclusa увеличава експозицията на тенофовир (инхибиране на P-gr). Увеличението на експозиция на тенофовир (AUC и C _{max}) е около 40-80% по време на едновременно лечение с Eprclusa и тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин като част от различни лечебни схеми срещу HIV. Пациенти, съпътстващо получаващи тенофовир дизопроксил фумарат и Eprclusa, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир нежелани реакции. Вижте кратката характеристика на продукта, съдържащ тенофовир дизопроксил фумарат, за препоръки относно наблюдението на бъбречната функция. (вж. точка 4.4).				
Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (600/200/300 mg/веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Ефавиренц	↔	↔	↔	Очаква се едновременното приложение на Eprclusa ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат да понижи концентрацията на велпатасвир. Не се препоръчва едновременно приложение на Eprclusa със схеми на лечение, съдържащи ефавиренц (вж. точка 4.4).
	Софосбувир	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Велпатасвир	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Емтрицитабин/рилпивирин/тенфовир дизопроксил фумарат (200/25/300 mg/веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Рилпивирин	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Eprclusa или емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир дизопроксил фумарат.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{а,б}				Препоръки относно едновременно приложение с Epclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ					
Атазанавир, усилен с ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100mg веднъж дневно) ^{в, г}	Атазанавир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Не се налага корекция на дозата Epclusa или атазанавир (усилен с ритонавир) или емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир дизопроксил фумарат.
	Ритонавир	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Дарунавир, усилен с ритонавир (800 mg/100 mg веднъж дневно) + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Дарунавир	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Epclusa, дарунавир (усилен с ритонавир) или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Велпатасвир	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Лопинавир, усилен с ритонавир (4 x 200 mg/50 mg веднъж дневно) + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Лопинавир	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Epclusa, лопинавир (усилен с ритонавир) или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Велпатасвир	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ					
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно) ^ж + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Ралтегравир	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Не се налага корекция на дозата Epclusa, ралтегравир или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б}				Препоръки относно едновременно приложение с Epclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат (150/150/200 mg/10 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Елвитегравир	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Epclusa или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Тенофовир алафенамид	↔	↔		
	Софосбувир	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Велпатасвир	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (150/150/200 mg/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Елвитегравир	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Epclusa или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Долутегравир (50 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно)	Долутегравир	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Epclusa или долутегравир.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ					
Жълт кантарион (индуциране на P-гр и CYP)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Epclusa е противопоказан с жълт кантарион (вж. точка 4.3).
HMG-CoA РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ					
Аторвастатин (40 mg единична доза) + софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^г	Наблюдавано: Аторвастатин	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		Не се налага корекция на дозата Epclusa или аторвастатин.
Розувастатин	Проучено е взаимодействие само с велпатасвир Очаквано: ↔ Софосбувир				Едновременното приложение на Epclusa с розувастатин може значително да повиши концентрацията на розувастатин, което се свързва с повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Розувастатин при доза, непревишаваща 10 mg, може да се прилага с Epclusa.
Розувастатин (10 mg единична доза)/велпатасвир (100 mg веднъж дневно) ^г	Наблюдавано: Розувастатин	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
(инхибиране на OATP1B и BCRP)	Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен Очаквано: ↔ Велпатасвир				

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

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{а,б}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
Такролимус (5 mg единична доза) ^е /софосбувир (400 mg единична доза) ^г	Такролимус	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Не се налага корекция на дозата Eprclusa или такролимус при започване на едновременно приложение. След това може да е необходимо внимателно проследяване и потенциална корекция на дозата циклоспорин.
	Софосбувир	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Такролимус	Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен. Очаквано: ↔ Велпатасвир				
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ					
Норгестимат/етинилестрадиол (норгестимат 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/етинилестрадиол 0,025 mg)/софосбувир (400 mg веднъж дневно) ^г	Норелгестромин	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата на пероралните контрацептиви.
	Норгестрел	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Етинилестрадиол	↔	↔	↔	
Норгестимат/етинилестрадиол (норгестимат 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/етинилестрадиол 0,025 mg)/велпатасвир (100 mg веднъж дневно) ^г	Норелгестромин	↔	↔	↔	
	Норгестрел	↔	↔	↔	
	Етинилестрадиол	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

- а. Средно съотношение (90% ДИ) на фармакокинетичните параметри на лекарствата, прилагани едновременно с едното от двете изпитвани лекарства или с комбинацията им. Липса на ефект = 1,00.
- б. Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци.
- в. Прилаган като Eprclusa.
- г. Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 70 – 143%.
- д. Това са лекарствени продукти от един клас, при които могат да се предвидят сходни взаимодействия.
- е. Граници на биоеквивалентност/еквивалентност 80 – 125%.
- ж. Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 50 – 200%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Софосбувир

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

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

Велпатасвир

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

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

Кърмене

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

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

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

Фертилитет

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Epclusa е установен в сборни клинични проучвания фаза 3 при пациенти с HCV инфекция с генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и в постмаркетингови условия. Не са идентифицирани нежелани лекарствени реакции при Epclusa от клинични проучвания. В постмаркетингови условия са наблюдавани случаи на тежка брадикардия и сърдечен блок, когато продукти, съдържащи софосбувир, се използват в комбинация с амиодарон, а реактивация на HBV е наблюдавана при пациенти, коинфектирани с HCV/HBV след лечение с ДДАС (вж. точка 4.4).

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Оценката на нежеланите реакции за Epclusa се основава на данните за безопасност от клинични проучвания и постмаркетинговият опит. Всички нежелани реакции са представени в таблица 5. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите се определят както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани при Epclusa

Честота	Нежелана лекарствена реакция
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	повръщане ^а
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести	обрив ^б
Нечести	ангиоедем ^б

а. Нежеланата реакция е наблюдавана при педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години

б. Нежелана реакция, идентифицирана при постмаркетинговото наблюдение на продуктите, съдържащи софосбувир/велпатасвир.

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир в комбинация с амиодарон и/или други лекарствени продукти, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нарушения на кожата

С неизвестна честота: синдром на Stevens-Johnson

Педиатрична популация

Наблюдаваните нежелани реакции съответстват на реакциите, наблюдавани в клинични проучвания на Epclusa при възрастни. Повръщане е наблюдавано като много честа нежелана лекарствена реакция при Epclusa при педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години. Оценката на безопасността на Epclusa при педиатрични пациенти на възраст на и над 3 години е базирана на данни от открито клинично проучване фаза 2 (проучване 1143), в което са включени 216 пациенти, които са лекувани със софосбувир/велпатасвир за 12 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Най-високите документираните дози софосбувир и велпатасвир са съответно единична доза 1 200 mg и единична доза 500 mg. При тези проучвания, проведени при здрави възрастни доброволци, не са наблюдавани неблагоприятни ефекти при тези дозови нива. Не е установен ефектът при по-високи дози/експозиции.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба; директно действащо антивирусно средство, АТС код: J05AP55

Механизъм на действие

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

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

Антивирусна активност

Стойностите на 50% ефективната концентрация (EC₅₀) за софосбувир и велпатасвир срещу пълноверижни или химерни репликони, кодиращи NS5B и NS5A секвенции от лабораторни щамове, са представени в таблица 6. EC₅₀ стойностите за софосбувир и велпатасвир срещу клинични изолати са представени в таблица 7.

Таблица 6: Активност на софосбувир и велпатасвир срещу пълноверижни или химерни лабораторни репликони

Репликон генотип	Софосбувир EC ₅₀ , nM ^a	Велпатасвир EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^b
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^b
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^г
6a	14 ^b	0,006-0,009
6c	NA	0,130 ^г

NA = Неприложимо

- а. Средна стойност от множество експерименти със същия лабораторен репликон.
- б. За изследването са използвани стабилни химерни 1b репликони, носещи NS5B гени от генотип 2b, 5a или 6a.
- в. Данни от различни щамове пълноверижни NS5A репликони или химерни NS5A репликони, носещи пълноверижни NS5A гени, които съдържат L31 или M31 полиморфизми.
- г. Данни от химерен NS5A репликон, носещ NS5A аминокиселини 9-184.

Таблица 7: Активност на софосбувир и велпатасвир срещу преходни репликони, съдържащи NS5A или NS5B от клинични изолати

Репликон генотип	Репликони, съдържащи NS5B от клинични изолати		Репликони, съдържащи NS5A от клинични изолати	
	Брой на клиничните изолати	Медиана на софосбувир EC ₅₀ , пМ (диапазон)	Брой на клиничните изолати	Медиана на велпатасвир EC ₅₀ , пМ (диапазон)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)
6c	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)

NA = Неприложимо

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

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

Резистентност

В клетъчна култура

В клетъчна култура са селектирани HCV репликони с намалена чувствителност към софосбувир на множество генотипове, включително 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Намалената чувствителност към софосбувир е асоциирана с първичната субституция S282T в NS5B във репликационните на всички изследвани генотипове. Място-специфичната мутагенеза на субституцията S282T в репликони на генотип 1 до 6 обуславя 2 до 18 пъти намалена чувствителност към софосбувир и намален репликационен вирусен капацитет с 89% до 99% в сравнение със съответния див тип. При биохимични анализи способността на активния метаболит на софосбувир (GS-461203) да инхибира рекомбинантната NS5B полимераза от генотипове 1b, 2a, 3a и 4a, експресираща субституцията S282T, е понижена в сравнение със способността му да инхибира рекомбинантна NS5B полимераза от див тип, което е засвидетелствано от 8,5- до 24-кратното увеличаване на 50% инхибираща концентрация (IC₅₀).

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

В клинични проучвания

Проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза

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

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

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

Проучвания при пациенти с декомпенсирана цироза

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

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

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

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

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

Проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза

Анализите са проведени с цел да се проучи връзката между вече съществуващи на изходното ниво NS5A RAV и резултата от лечението при пациенти без цироза или с компенсирана цироза в три клинични проучвания фаза 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3). От 1 035 пациенти, лекувани със софосбувир/велпатасвир в три клинични проучвания фаза 3, 1 023 пациенти са били включени в анализа на NS5A RAV; 7 пациенти са били изключени, тъй като нито са постигнали траен вирусологичен отговор (TBO12), нито са били с вирусологичен неуспех, и още 5-има пациенти са били изключени поради неуспешно NS5A генно секвениране. В сборния анализ на данни от проучванията фаза 3 380/1023 (37%) от пациентите са били с вирус с NS5A RAV на изходното ниво. Пациентите с инфекция с HCV генотип 2, 4 и 6 са били с по-високо разпространение от NS5A RAV (съответно 70%, 63% и 52%) в сравнение с пациентите с инфекция с HCV генотип 1 (23%), генотип 3 (16%) и генотип 5 (18%).

Базовите RAV не са оказали значително влияние върху стойностите на TBO12 при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4, 5 и 6 HCV, както показват обобщените данни в таблица 8. Пациентите с инфекция с генотип 3 с NS5A RAV Y93H при изходното ниво са били с по-ниски стойности за TBO12, отколкото пациентите без Y93H, след лечение с Epclusa за 12 седмици, както показват обобщените данни в таблица 9. В проучването ASTRAL-3 Y93H RAV на изходното ниво са установени при 9% от пациентите, лекувани с Epclusa.

Таблица 8: TBO12 при пациенти със или без базови NS5A RAV по HCV генотип (проучвания ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3)

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

Таблица 9: TBO12 при пациенти със или без базов Y93H, 1% граница (Анализ на популация за резистентност) ASTRAL 3

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

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

Проучвания при пациенти с декомпенсирана цироза (CPT клас B)

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

Стойностите за TBO12 при пациентите със или без NS5A RAV при изходното ниво в групата на лечение с Epclusa + RBV за 12 седмици за това проучване са представени в таблица 10.

Таблица 10: TBO12 при пациенти със или без базови NS5A RAV по HCV генотип (проучване ASTRAL-4)

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

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

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

Педиатрична популация

Наличието на NS5A и NS5B RAV не оказва влияние върху резултата от лечението; всички пациенти с изходни NS5A (n = 29) или NS5B NI (n = 6) RAV постигат TBO след 12 седмици лечение с Epclusa.

Кръстосана резистентност

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

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Epclusa е оценена в три проучвания фаза 3 при пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6, със или без компенсирана цироза, едно проучване фаза 3 при пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6 с декомпенсирана цироза, едно проучване фаза 3 при коинфектирани с HCV/HIV-1 пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6 и едно проучване фаза 2 при пациенти с HCV инфекция и ТСББ, налагаща диализа, данните от които са обобщени в таблица 11.

Таблица 11: Проучвания с Epclusa при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6

Проучване	Популация	Рамена на проучването (Брой лекувани пациенти)
ASTRAL-1	Генотипове 1, 2, 4, 5 и 6 НП и ЛП без цироза или с компенсирана цироза	Epclusa за 12 седмици (624) Плацебо за 12 седмици (116)
ASTRAL-2	Генотип 2 НП и ЛП без цироза или с компенсирана цироза	Epclusa за 12 седмици (134) SOF+RBV за 12 седмици (132)
ASTRAL-3	Генотип 3 НП и ЛП без цироза или с компенсирана цироза	Epclusa за 12 седмици (277) SOF+RBV за 24 седмици (275)
ASTRAL-4	Генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6 НП и ЛП с декомпенсирана цироза клас В по CPT	Epclusa за 12 седмици (90) Epclusa + RBV за 12 седмици (87) Epclusa за 24 седмици (90)
ASTRAL-5	Генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6 НП и ЛП без цироза или с компенсирана цироза, с HCV/HIV-1 коинфекция	Epclusa 12 седмици (106)
GS-US-342-4062	НП и ЛП със или без цироза, с ТСББ, налагаща диализа	Epclusa 12 седмици (59)

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

Дозата рибавирин е била определена въз основа на телесното тегло (1000 mg дневно, приложена в два отделни приема, при пациенти < 75 kg и 1200 mg при пациенти ≥ 75 kg) и приложена в два отделни приема, когато е използвана в комбинация със софосбувир в проучванията ASTRAL-2 и ASTRAL-3 или в комбинация с Epclusa в проучването ASTRAL-4. Корекциите на дозата рибавирин са правени в съответствие с кратката характеристика на

рибавирин. Серумните стойности на HCV РНК са измерени по време на клиничните проучвания чрез теста COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV (версия 2.0) с долна граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ) 15 IU/ml. Траен вирусологичен отговор (ТВО12), дефиниран като HCV РНК под LLOQ 12 седмици след края на лечението, е бил първичната крайна точка за определяне на степента на излекуване от HCV.

Клинични проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза

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

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

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между групата на Epclusa и групата на плацебо. За лекуваните 740 пациенти медианата на възрастта е била 56 години (диапазон: 18 до 82); 60% от пациентите са били мъже; 79% са били от бяла раса, 9% са били чернокожи; 21% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m²; съотношението на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4, 5 или 6 е било съответно 53%, 17%, 19%, 5% и 7%; 69% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 74% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 19% са имали компенсирана цироза; и 32% са били лекувани преди.

Таблица 12 представя стойностите за ТВО12 за проучването ASTRAL-1 по HCV генотипове. Нито един от пациентите в групата на плацебо не е постигнал ТВО12.

Таблица 12: ТВО12 в проучване ASTRAL-1 по HCV генотип

	Epclusa за 12 седмици (n = 624)							
	Общо (всички 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)	Общо (n = 328)				
ТВО12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Изход при пациенти без ТВО12								
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Рецидив ^а	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Други ^б	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = генотип

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

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

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

ASTRAL-2 е рандомизирано, открито проучване за оценка на 12-седмично лечение с Epclusa в сравнение с 12-седмично лечение със SOF+RBV при пациенти с инфекция с HCV генотип 2. Пациентите са рандомизирани при съотношение 1:1 да приемат Epclusa за 12 седмици или

SOF+RBV за 12 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по наличие или липса на цироза и предходно лечение (нелекувани преди пациенти *спрямо* лекувани преди пациенти).

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между двете групи на лечение. За лекуваните 266 пациенти медианата на възрастта е била 58 години (диапазон: 23 до 81); 59% от пациентите са били мъже; 88% са били от бяла раса, 7% са били чернокожи; 33% при изходното ниво са били с индекс на телесна маса от най-малко 30 kg/m²; 62% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 80% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 14% са имали компенсирана цироза; и 15% са били лекувани преди.

Таблица 13 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-2.

Таблица 13: TBO12 в проучване ASTRAL-2 (HCV генотип 2)

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

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

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

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

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

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

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между двете групи на лечение. За лекуваните 552 пациенти медианата на възрастта е била 52 години (диапазон: 19 до 76); 62% от пациентите са били мъже; 89% са били от бяла раса, 9% са били азиатци; 1% са били чернокожи; 20% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m²; 61% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 70% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 30% са имали компенсирана цироза; и 26% са били лекувани преди.

Таблица 14 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-3.

Таблица 14: TBO12 в проучване ASTRAL-3 (HCV генотип 3)

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

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

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

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

Стойностите за TBO12 за избрани подгрупи са представени в Таблица 15.

Таблица 15: TBO12 за избрани подгрупи в проучване ASTRAL-3 (HCV генотип 3)

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

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

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

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

Рандомизацията е стратифицирана по HCV генотип (1, 2, 3, 4, 5, 6 и неопределени).

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между групите на лечение. За лекуваните 267 пациенти медианата на възрастта е била 59 години (диапазон: 40 до 73); 70% от пациентите са били мъже; 90% са били от бяла раса; 6% са били чернокожи; 42% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m². Съотношението на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4 или 6 е било съответно 78%, 4%, 15%, 3% и < 1%

(1 пациент). Не са били включени пациенти с инфекция с HCV генотип 5. 76% от пациентите са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 56% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml, 55% са били лекувани преди; 90% и 95% от пациентите да били съответно с цироза клас В по CPT и скор по модел за терминален стадий на чернодробна болест (Model for End Stage Liver Disease, MELD) ≤ 15 на изходното ниво.

Таблица 16 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-4 по HCV генотип.

Таблица 16: TBO12 в проучване ASTRAL-4 по HCV генотип

	Epclusa за 12 седмици (n = 90)	Epclusa + RBV за 12 седмици (n = 87)	Epclusa за 24 седмици (n = 90)
Общо TBO12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Генотип 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Генотип 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Генотип 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Генотип 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Генотипове 2, 4 и 6	100% (8/8) ^a	100% (6/6) ^b	86% (6/7) ^b

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

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

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

Таблица 17 представя вирусологичния резултат при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 или 3 в проучването ASTRAL-4.

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

Таблица 17: Вирусологичен резултат при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 и 3 в проучването ASTRAL-4.

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

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

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

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

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

Промени в скората по CPT при пациентите, постигнали TBO 12 в ASTRAL-4 (всички 3 схеми) са показани в таблица 18

Таблица 18: Промени в скората по CPT от изходно ниво до седмица 12 и 25 след лечението при пациентите, постигнали TBO12, ASTRAL-4

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

	Албумин	Билирубин	INR	Асцит	Енцефалопатия
Без скор	23	23	23	23	23

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

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

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

Таблица 19 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-5 по HCV генотип.

Таблица 19: TBO12 в проучване ASTRAL-5 по HCV генотип

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

GT = генотип

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

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

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

Клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане – проучване 4062

Проучване 4062 е открито клинично проучване, което оценява 12-седмично лечение с Epclusa при 59 пациенти с HCV инфекция с ТСББ, налагаща диализа. Дяловете на пациентите с генотип 1, 2, 3, 4, 6 или неопределена HCV инфекция са съответно 42%, 12%, 27%, 7%, 3% и 9%. На изходно ниво 29% от пациентите са имали цироза, 22% са били лекувани, 32% са имали бъбречна трансплантация, 92% са били на хемодиализа, а 8% са били на перитонеална диализа; средната продължителност на диализата е била 7,3 години (диапазон: 0 до 40 години). Общата честота на TBO е 95% (56/59); от тримата пациенти, които не са постигнали TBO12, един е завършил лечението с Epclusa и е имал рецидив, а двама не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех.

Педиатрична популация

Ефикасността на 12-седмично лечение със софосбувир/велпатасвир при инфектирани с HCV педиатрични пациенти на възраст на и над 3 години е оценена в открито клинично проучване фаза 2 при 214 пациенти с инфекция с HCV.

Пациенти на възраст от 12 до < 18 години:

Софосбувир/велпатасвир е оценен при 102 пациенти на възраст от 12 до < 18 години с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4 или 6. Общо 80 пациенти (78%) са били нелекувани и 22 пациенти (22%) са били лекувани преди това. Медианата на възрастта е била 15 години (диапазон: от 12 до 17); 51% от пациентите са били жени; 73% са били от бялата раса, 9% са били чернокожи, а 11% са били азиатци; 14% са били испано/латиноамериканци; среден индекс на телесна маса $22,7 \text{ kg/m}^2$ (диапазон: от $12,9$ до $48,9 \text{ kg/m}^2$); средното тегло е било 61 kg (диапазон от 22 до 147 kg); 58% са имали изходни нива на HCV РНК по-високи или равни на 800 000 IU/ml; дяловете на участниците с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4 или 6 са били съответно 74%, 6%, 12%, 2% и 6%; няма пациенти с известна цироза. По-голямата част от пациентите (89%) са инфектирани чрез вертикално предаване.

Честотата на ТВО е 95% общо (97/102), 93% (71/76) при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 и 100% при пациенти с инфекция с HCV генотип 2 (6/6), генотип 3 (12/12), генотип 4 (2/2) и генотип 6 (6/6). Един пациент, който е прекратил лечението по-рано, е получил рецидив; другите четири пациенти, които не са постигнали ТВО12, не са отговорили на критерия за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяването).

Пациенти на възраст от 6 до < 12 години:

Софосбувир/велпатасвир е оценен при 71 пациенти на възраст от 6 до < 12 години с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 и 4. Общо 67 пациенти (94%) са били нелекувани и 4 пациенти (6%) са били лекувани преди това. Медианата на възрастта е 8 години (диапазон: 6 до 11); 54% от пациентите са били жени; 90% са били от бялата раса, 6% са били чернокожи, а 1% са били азиатци; 10% са били испано/латиноамериканци; среден индекс на телесна маса $17,4 \text{ kg/m}^2$ (диапазон: от $12,8$ до $30,9 \text{ kg/m}^2$); средното тегло е било 30 kg (диапазон 18 до 78 kg); 48% са имали изходни нива на HCV РНК, по-големи или равни на 800 000 IU/ml; дяловете на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 или 4 са били съответно 76%, 3%, 15% и 6%; няма пациенти с известна цироза. По-голямата част от пациентите (94%) са инфектирани чрез вертикално предаване.

Честотата на ТВО е 93% общо (66/71), 93% (50/54) при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 91% (10/11) при пациенти с инфекция с HCV генотип 3 и 100% при пациентите с инфекция с HCV генотип 2 (2/2) и генотип 4 (4/4). Един участник е имал вирусологичен неуспех по време на лечение; другите четири пациенти, които не са постигнали ТВО12, не са отговорили на критерия за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяването).

Пациенти на възраст от 3 до < 6 години:

Софосбувир/велпатасвир е оценен при 41 нелекувани преди това пациенти с инфекция с HCV на възраст от 3 до < 6 години с генотип 1, 2, 3 и 4. Медианата на възрастта е 4 години (диапазон: от 3 до 5); 59% от пациентите са жени; 78% са бели и 7% са чернокожи; 10% са испано- или латиноамериканци; средният индекс на телесна маса е $17,0 \text{ kg/m}^2$ (диапазон: от $13,9$ до $22,0 \text{ kg/m}^2$); средното тегло е 19 kg (диапазон: 13 до 35 kg); 49% са с изходни нива на HCV РНК $\geq 800\,000 \text{ IU/ml}$; дяловете на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 или 4 са съответно 78%, 15%, 5% и 2%; няма пациенти с известна цироза. Повечето от пациентите (98%) са инфектирани чрез вертикално предаване на инфекцията.

Честотата на ТВО е общо 83% (34/41), 88% (28/32) при пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 50% (3/6) при пациентите с инфекция с HCV генотип 2 и 100% при пациентите с инфекция с HCV генотип 3 (2/2) и генотип 4 (1/1). При никой от пациентите не се наблюдава вирусологичен неуспех или рецидив по време на лечението. Седемте пациенти, които не са

постигнали ТВО12, не са отговорили на критерия за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяването).

Старческа възраст

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, средната AUC_{0-24} в стационарно състояние за софосбувир ($n = 982$), GS-331007 ($n = 1\,428$) и велпатасвир ($n = 1\,425$) е съответно 1260, 13 970 и 2970 ng•h/ml. C_{max} в стационарно състояние за софосбувир, GS-331007 и велпатасвир е съответно 566, 868 и 259 ng/ml. AUC_{0-24} и C_{max} за софосбувир и GS-331007 са сходни при здрави възрастни и пациенти с инфекция с HCV. В сравнение със здрави индивиди ($n = 331$) AUC_{0-24} и C_{max} за велпатасвир са съответно 37% и 41% по-ниски при инфектирани с HCV пациенти.

Влияние на храната

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

Разпределение

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

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

Биотрансформация

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

Велпатасвир е субстрат на CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 с бавен метаболизъм. След единична доза 100 mg [¹⁴C]-велпатасвир, основната част (> 98%) от радиоактивността в плазмата е основното вещество. Идентифицираните в човешката плазма метаболити са монохидроксилиран и деметилиран велпатасвир. Във фецеса велпатасвир се открива главно в непроменен вид.

Елиминиране

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

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

Линейност/нелинейност

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

In vitro потенциал на софосбувир/велпатасвир за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

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

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

лекарства и токсини (MATE), или CYP или ензимите на уридин глюкуронилтрансферазата (UGT) 1A1.

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

Фармакокинетика при специални популации

Раса и пол

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

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Обобщение на ефекта на различните степени на бъбречно увреждане (БУ) върху експозициите на компонентите на Epclusa в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, описани в текста по-долу, е представено в Таблица 20.

Таблица 20: Ефект на различните степени на бъбречно увреждане върху експозициите (AUC) на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир в сравнение с участници с нормална бъбречна функция

	Участници, отрицателни за HCV					Участници, инфектирани с HCV	
	Леко БУ (eGFR $\geq$ 50 и < 80 ml/min/1,73 m ²)	Умерено БУ (eGFR $\geq$ 30 и < 50 ml/min/1,73 m ²)	Тежко БУ (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ТСББ, налагаща диализа		Тежко БУ (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ТСББ, налагаща диализа
				Прием 1 час преди диализа	Прием 1 час след диализа		
Софосбувир	1,6-кратно ↑	2,1-кратно ↑	2,7-кратно ↑	1,3-кратно ↑	1,6-кратно ↑	~ 2-кратно ↑	1,8-кратно ↑
GS-331007	1,6-кратно ↑	1,9-кратно ↑	5,5-кратно ↑	$\geq$ 10-кратно ↑	$\geq$ 20-кратно ↑	~ 7-кратно ↑	18-кратно ↑
Велпатасвир	-	-	1,5-кратно ↑	-	-	-	1,4-кратно ↑

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена при HCV-отрицателни възрастни пациенти, с лека (eGFR $\geq$ 50 и < 80 ml/min/1,73 m²), умерена (eGFR $\geq$ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) и тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) и при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), налагаща хемодиализа, след прилагане на единична доза 400 mg софосбувир в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 ефективно се отстранява чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 53%. След единична доза 400 mg софосбувир 4-часова хемодиализа отстранява 18% от приложената доза.

При пациенти, инфектирани с HCV, с тежка степен на бъбречно увреждане, лекувани със софосбувир 200 mg с рибавирин (n = 10) или софосбувир 400 mg с рибавирин (n = 10) за 24 седмици, или ледипасвир/софосбувир 90/400 mg (n = 18) за 12 седмици, фармакокинетиката на софосбувир и GS-331007 съответства на наблюдаваната при HCV-отрицателни възрастни пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на велпатасвир е проучена при прилагане на единична доза 100 mg велпатасвир при HCV-отрицателни пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min по Cockcroft-Gault).

Фармакокинетиката на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир е проучена при пациенти, инфектирани с HCV, с ТСББ, налагаща диализа, лекувани с Epclusa (n = 59) за 12 седмици, и е сравнена с тази при пациенти без бъбречно увреждане в проучванията фаза 2/3 на софосбувир/велпатасвир.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена след 7-дневно приложение на 400 mg софосбувир при инфектирани с HCV възрастни пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (клас В и С по СРТ). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция AUC₀₋₂₄ за софосбувир е 126% и 143% по-висока при умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, докато AUC₀₋₂₄ за GS-331007 е съответно 18% и 9% по-висока. Фармакокинетичният анализ на популациите при инфектирани с HCV възрастни пациенти показва, че цирозата (включително декомпенсирана цироза) няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир и GS-331007.

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

Телесно тегло

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

Педиатрична популация

Експозициите на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир при педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години, получаващи перорално веднъж дневно дози софосбувир/велпатасвир 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg или 150 mg/37,5 mg на ден, са сходни с тези при възрастни, получаващи веднъж дневно дози софосбувир/велпатасвир 400 mg/100 mg.

Фармакокинетиката на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир при педиатрични пациенти на възраст под 3 години не е установена (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Софосбувир

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

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

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

Велпатасвир

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

Велпатасвир не показва канцерогенност в 6-месечното проучване при rasH2 трансгенни мишки и 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове, съответно при експозиции най-малко 50 пъти и 5 пъти по-високи от експозицията при хора.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Коповидон (E1208)
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Талк (E553b)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова запушалка с полиестерна спирала, съдържащи 28 филмирани таблетки.

Опаковка с 1 бутилка, съдържаща 28 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 06 юли 2016 г.
Дата на последно подновяване: 22 Март 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epclusa 200 mg/50 mg обвити гранули в саше
Epclusa 150 mg/37,5 mg обвити гранули в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Epclusa 200 mg/50 mg обвити гранули в саше

Всяко саше съдържа 200 mg софосбувир (sofosbuvir) и 50 mg велпатасвир (velpatasvir).

Помощно вещество с известно действие:

Всяко саше съдържа 304 mg лактоза (като монохидрат).

Epclusa 150 mg/37,5 mg обвити гранули в саше

Всяко саше съдържа 150 mg софосбувир (sofosbuvir) и 37,5 mg велпатасвир (velpatasvir).

Помощно вещество с известно действие:

Всяко саше съдържа 228 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити гранули

Epclusa 200 mg/50 mg перорални гранули, саше с единична доза (всяко саше съдържа 100 перорални гранули от 2,0/0,5 mg/гранула)

Бели до почти бели обвити гранули с диаметър 2 mm в саше.

Epclusa 150 mg/37,5 mg перорални гранули, саше с единична доза (всяко саше съдържа 75 перорални гранули от 2,0/0,5 mg/гранула)

Бели до почти бели обвити гранули с диаметър 2 mm в саше.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Epclusa е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при пациенти на възраст на и над 3 години (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Препоръчителната доза Epclusa при педиатрични пациенти на и над 3 години е базирана на теглото (както е посочено в таблица 3) и може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Предлага се таблетна форма на Epclusa за лечение на пациенти с хронична инфекция с HCV. Вижте кратката характеристика на продукта Epclusa 400 mg/100 mg или 200 mg/50 mg филмирани таблетки.

Таблица 1: Препоръчително лечение и продължителност при възрастни, независимо от генотиповете на HCV

Популация на възрастни пациенти ^a	Лечение и продължителност
Пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза	Epclusa за 12 седмици При пациенти с компенсирана цироза, инфектирани с генотип 3, може да се обмисли добавяне на рибавирин (вж. точка 5.1)
Пациенти с декомпенсирана цироза	Epclusa + рибавирин за 12 седмици

а. Включва пациенти с коинфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) и пациенти с рецидив на HCV след чернодробна трансплантация (вж. точка 4.4).

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

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

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

Възрастен пациент	Доза рибавирин
Child-Pugh-Turcotte (CPT) клас В цироза преди трансплантация	1 000 mg дневно при пациенти < 75 kg и 1 200 mg при пациенти ≥ 75 kg
CPT клас С цироза преди трансплантация	Начална доза 600 mg, която може да бъде титрирана до максимум 1 000/1 200 mg (1 000 mg при пациенти с тегло < 75 kg и 1 200 mg при пациенти с тегло ≥ 75 kg), ако има добра поносимост. Ако началната доза не се понася добре, дозата трябва да се понижи според клиничните показания, на база на нивата на хемоглобин
CPT клас В или С след трансплантация	

Ако рибавирин се използва при възрастни пациенти, инфектирани с генотип 3, с компенсирана цироза (преди или след трансплантацията), препоръчителната доза рибавирин е 1 000/1 200 mg (1 000 mg за възрастни пациенти с тегло < 75 kg и 1 200 mg за възрастни пациенти с тегло ≥ 75 kg).

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

Таблица 3: Препоръчително лечение и продължителност при педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 18 години, независимо от генотипа на HCV, с Epclusa перорални гранули*

Телесно тегло (kg)	Прием на Epclusa гранули	Дневна доза софосбувир/велпатасвир	Препоръчителна схема на лечение
≥ 30	две 200 mg/50 mg сашета с гранули веднъж дневно	400 mg/100 mg на ден	Epclusa за 12 седмици
От 17 до < 30	едно 200 mg/50 mg саше с гранули веднъж дневно	200 mg/50 mg на ден	
< 17	едно 150 mg/37,5 mg саше с гранули веднъж дневно	150 mg/37,5 mg на ден	

* Предлага се таблетна форма на Epclusa за лечение на пациенти с хронична инфекция с HCV. Вижте кратката характеристика на продукта Epclusa 400 mg/100 mg или 200 mg/50 mg таблетка.

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

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

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

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата Epclusa при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), налагаща хемодиализа. Epclusa може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата Epclusa при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (клас А, В или С по СРТ) (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на Epclusa са оценени при пациенти с цироза клас В по СРТ, но не са оценявани при пациенти с цироза клас С по СРТ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Epclusa при деца на възраст под 3 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Epclusa може да се приема със или без храна.

За подпомагане на гълтането на Eprclusa перорални гранули можете да използвате храна или вода, както е посочено по-долу. Eprclusa перорални гранули може да се гълта и без храна или вода.

Приемане на Eprclusa гранули с храна за подпомагане на гълтането

За приложение с храна с цел подпомагане на гълтането на гранулите пациентите трябва да бъдат инструктирани да поръсят гранулите върху една или повече лъжици с некиселинна мека храна със или по-ниска от стайна температура. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат Eprclusa перорални гранули в рамките на 15 минути след внимателно смесване с храна и да гълтат цялото съдържание без дъвчене, за да се избегне горчивият вкус. Примерите за некиселинни храни включват шоколадов сироп и сладолед.

Приемане на Eprclusa гранули с вода за подпомагане на гълтането

За приложение с вода пациентите трябва да бъдат инструктирани, че гранулите могат да се поставят директно в устата и да се гълтат с вода. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да гълтат цялото съдържание на сашето(тата) без дъвчене.

Приемане на Eprclusa перорални гранули без храна или вода

За приложение без храна или вода пациентите трябва да бъдат инструктирани, че гранулите могат да се поставят директно в устата и да се глътнат. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да гълтат цялото съдържание на сашето(тата) без дъвчене (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

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

Лекарствени продукти, които са силни индуктори на Р-гликопротеина (P-gp) и/или силни индуктори на цитохром Р450 (CYP) (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са животозастрашаващи случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир, в комбинация с амиодарон. Брадикардия обикновено възниква в рамките на часове до дни, но са наблюдавани случаи с по-дълго време до появата ѝ, предимно до 2 седмици след започване на лечение за HCV.

Амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Eprclusa, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказни.

Ако съпътстващото приложение на амиодарон се счита за необходимо, се препоръчва пациентите да бъдат подложени на проследяване на сърдечната функция в болнична среда за първите 48 часа на едновременно приложение, след което сърдечната честота трябва ежедневно да се наблюдава амбулаторно или самостоятелно в продължение поне на първите 2 седмици от лечението.

Поради дългия полуживот на амиодарон при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на Eprclusa, също трябва да се проследява сърдечната функция, както е посочено по-горе.

Всички пациенти с едновременно или скорошен прием на амиодарон трябва да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

Коинфекция с HCV/HBV (вирус на хепатит В)

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

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

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

Бъбречно увреждане

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и при ТСББ, налагаща хемодиализа. Epclusa може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точки 5.1 и 5.2). Когато Epclusa се използва в комбинация с рибавирин, вижте също кратката характеристика на продукта за рибавирин при пациенти с креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min}$ (вж. точка 5.2).

Употреба с умерени индуктори на P-гр и/или CYP

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

Употреба с някои антиретровирусни схеми за лечение на HIV

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

дизопроксил фумарат или елвитегравирир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат за препоръки относно наблюдението на бъбречната функция.

Употреба при пациенти с диабет

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

СРТ клас С цироза

Безопасността и ефикасността на Epclusa не са оценени при пациенти с СРТ клас С цироза (вж. точка 5.1).

Пациенти с чернодробна трансплантация

Безопасността и ефикасността на Epclusa при лечение на инфекция с HCV при пациенти след чернодробна трансплантация все още не са оценени. Лечението с Epclusa в съответствие с препоръчителната дозировка (вж. точка 4.2) трябва да се базира на оценка на потенциалните ползи и рискове за всеки отделен пациент.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Възможност Epclusa да повлияе действието на други лекарствени продукти

Велпатасвир е инхибитор на лекарствения транспортер P-гр, протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), транспортиращ полипептид на органични аниони (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1 и OATP1B3. Едновременното приложение на Epclusa с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, може да увеличи експозицията на такива лекарствени продукти. Вижте таблица 4 за примери на взаимодействия с чувствителни субстрати на P-гр (дигоксин), BCRP (розувастатин) и OATP (правастатин).

Възможност други лекарствени продукти да повлияят действието на Epclusa

Софосбувир и велпатасвир са субстрати на лекарствените транспортери P-гр и BCRP. Велпатасвир е също субстрат и на лекарствения транспортер OATP1B. *In vitro* е наблюдаван бавен метаболизъм на велпатасвир чрез CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Лекарствени продукти, които са силни индуктори на P-гр и/или на CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион), могат да

намалят плазмените концентрации на софосбувир или велпатасвир, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на софосбувир/велпатасвир. Приложението на такива лекарствени продукти с Epclusa е противопоказно (вж. точка 4.3). Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-гр и/или CYP (напр. ефавиренц, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могат да намалят плазмените концентрации на софосбувир или велпатасвир, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Epclusa. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с Epclusa не се препоръчва (вж. точка 4.4). Едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират P-гр или BCRP, може да увеличи плазмените концентрации на софосбувир или велпатасвир. Лекарствени продукти, които инхибират OATP, CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 могат да увеличат плазмените концентрации на велпатасвир. Не се очакват клинично значими взаимодействия на лекарствени продукти с Epclusa, медиранни от инхибитори на P-гр, BCRP, OATP или CYP450. Epclusa може да се прилага едновременно с инхибитори на P-гр, BCRP, OATP и CYP.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

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

Влияние на лечението с ДДАС върху лекарствени продукти, които се метаболизират в черния дроб

Фармакокинетиката на лекарствените продукти, които се метаболизират в черния дроб (напр. имunosupресивни лекарствени продукти, като инхибитори на калциневрин), може да бъде повлияна от промени в чернодробната функция по време на лечение с ДДАС, свързани с изчистване на HCV вируса.

Взаимодействия между Epclusa и други лекарствени продукти

Таблица 4 предоставя списък на установени или потенциални клинично значими лекарствени взаимодействия (където 90% доверителен интервал [ДИ] на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати [GLSM] е в рамките на „↔“, по-голям „↑“ или по-малък „↓“ от предварително определените граници на взаимодействие). Описаните лекарствени взаимодействия се базират на проучвания, проведени със софосбувир/велпатасвир или велпатасвир и софосбувир като отделни средства, или са предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да се проявят при употреба на софосбувир/велпатасвир. Таблицата не е изчерпателна.

Таблица 4: Взаимодействия между Epclusa и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Epclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
СРЕДСТВА, ПОНИЖАВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА					
					Разтворимостта на велпатасвир се намалява при повишаване на рН. Очаква се лекарствените продукти, които повишават стомашното рН, да намаляват концентрацията на велпатасвир.

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,6}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa	
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}		
Антиацидни средства						
напр. алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид; калциев карбонат (повишение на стомашното pH)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано. ↔ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Препоръчва се да има интервал от 4 часа между приема на Eprclusa и на антиацидното средство.	
H ₂ -рецепторни антагонисти						
Фамотидин (40 mg единична доза)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза) ^b Едновременно приложение на фамотидин и Eprclusa ^f Циметидин ^d Низатидин ^d Ранитидин ^d (повишение на стомашното pH)	Софосбувир	↔	↔		Възможно е H ₂ -рецепторните антагонисти да се прилагат по едно и също или различно време с Eprclusa при доза, която не надвишава дозите, сравними с фамотидин 40 mg два пъти дневно.	
	Велпатасвир	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)			
Фамотидин (40 mg единична доза)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза) ^b Прием на фамотидин 12 часа преди Eprclusa ^f (повишение на стомашното pH)	Софосбувир	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)			
	Велпатасвир	↔	↔			
Инхибитори на протонната помпа						
Омепразол 20 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза на гладно) ^b Едновременно приложение на омепразол и Eprclusa ^f Ланзопразол ^d Рабепразол ^d Пантопризол ^d Езомепразол ^d (повишение на стомашното pH)	Софосбувир	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Едновременното приложение с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва. Ако се счита за необходимо да се прилагат едновременно, Eprclusa трябва да се прилага с храна 4 часа преди инхибитора на протонната помпа при максимални дози, сравними с омепразол 20 mg.	
	Велпатасвир	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)			

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Epclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
Омепразол (20 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg единична доза след хранене) ^b	Софосбувир	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
Прием на омепразол 4 часа след Epclusa ^c (повишение на стомашното рН)	Велпатасвир	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА					
Амиодарон	Не е известен ефектът върху концентрациите на амиодарон, велпатасвир и софосбувир.				Едновременното приложение на амиодарон със схема на лечение, съдържаща софосбувир, може да доведе до сериозна симптоматична брадикардия. Да се използва само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт с Epclusa (вж. точки 4.4 и 4.8).
Дигоксин	Проучено е взаимодействие само с велпатасвир. Очаквано: ↔ Софосбувир				Едновременното приложение на Epclusa с дигоксин може да увеличи концентрацията на дигоксин. Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин при едновременно приложение с Epclusa.
Дигоксин (0,25 mg единична доза) ^c /велпатасвир (100 mg единична доза) (инхибиране на P-gp)	Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен Очаквано: ↔ Велпатасвир				
	Наблюдавано: Дигоксин	↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
АНТИКОАГУЛАНТИ					
Дабигатран етексилат (инхибиране на P-gp)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ Дабигатран ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир				Препоръчва се клинично наблюдение и търсене на признаци на кървене и анемия, когато дабигатран етексилат се прилага съвместно с Epclusa. Изследването на коагулацията помага за откриване на пациенти с повишен риск от кървене, дължащ се на увеличена експозиция на дабигатран.
Антагонисти на витамин К	Взаимодействието не е проучено.				При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението с Epclusa.

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Epclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
АНТИКОНВУЛСАНТИ					
Фенитоин Фенобарбитал (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Epclusa е противопоказан с фенобарбитал и фенитоин (вж. точка 4.3).
Карбамазепин (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Велпатасвир				Epclusa е противопоказан с карбамазепин (вж. точка 4.3).
	Наблюдавано: Софосбувир	↓0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Окскарбазепин (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Очаква се едновременното приложение на Epclusa с окскарбазепин да понижи концентрацията на софосбувир и велпатасвир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Epclusa. Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
ПРОТИВОГЪБИЧНИ					
Кетоконазол	Проучено е взаимодействие само с велпатасвир Очаквано: ↔ Софосбувир				Не се налага корекция на дозата Epclusa или кетоконазол.
Кетоконазол (200 mg два пъти дневно)/велпатасвир (100 mg единична доза) ^г	Не се налага корекция на дозата Epclusa или кетоконазол. Очаквано: ↔ Кетоконазол				
(инхибиране на P-gr и CYP) Интраконазол ^д Вориконазол ^д Позаконазол ^д Изавуконазол ^д	Наблюдавано: Велпатасвир	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА					
Рифампицин (600 mg веднъж дневно)/софосбувир (400 mg единична доза) ^г (индуциране на P-gr и CYP)	Ефектът върху експозицията на рифампицин не е проучен. Очаквано: ↔ Рифампицин Наблюдавано: Софосбувир				Eprclusa е противопоказан с рифампицин (вж. точка 4.3).
	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)			
Рифампицин (600 mg веднъж дневно)/велпатасвир (100 mg единична доза) (индуциране на P-gr и CYP)	Ефектът върху експозицията на рифампицин не е проучен. Очаквано: ↔ Рифампицин Наблюдавано: Велпатасвир				
	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)			
Рифабутин (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↓ Велпатасвир Наблюдавано: Софосбувир				Eprclusa е противопоказан с рифабутин (вж. точка 4.3).
	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)			
Рифапентин (индуциране на P-gr и CYP)	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Очаква се едновременното приложение на Eprclusa с рифапентин да понижи концентрацията на софосбувир и велпатасвир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Eprclusa. Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА					
Тенофовир дизопроксил фумарат	Доказано е, че Eprclusa увеличава експозицията на тенофовир (инхибиране на P-gr). Увеличението на експозиция на тенофовир (AUC и C _{max}) е около 40-80% по време на едновременно лечение с Eprclusa и тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин като част от различни лечебни схеми срещу HIV. Пациенти, съпътстващо получаващи тенофовир дизопроксил фумарат и Eprclusa, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир нежелани реакции. Вижте кратката характеристика на продукта, съдържащ тенофовир дизопроксил фумарат, за препоръки относно наблюдението на бъбречната функция. (вж. точка 4.4).				

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

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ					
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно) ^ж + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Ралтегравир	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Не се налага корекция на дозата Eprclusa, ралтегравир или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат (150/150/200 /10 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Елвитегравир	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Eprclusa или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Тенофовир алафенамид	↔	↔		
	Софосбувир	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Велпатасвир	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (150/150/200/10 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{в, г}	Елвитегравир	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Eprclusa или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Долутегравир (50 mg веднъж дневно)/софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно)	Долутегравир	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Eprclusa или долутегравир.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ					
Жълт кантарион (индуциране на P-gp и CYP)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Eprclusa е противопоказан с жълт кантарион (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б}				Препоръки относно едновременно приложение с Eprclusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
HMG-CoA РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ					
Аторвастатин (40 mg единична доза) + софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^г	Наблюдавано: Аторвастатин	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1, 6)		Не се налага корекция на дозата Eprclusa или аторвастатин.
Розувастатин	Проучено е взаимодействие само с велпатасвир Очаквано: ↔ Софосбувир				
Розувастатин (10 mg единична доза)/велпатасвир (100 mg веднъж дневно) ^г (инхибиране на OATP1B и BCRP)	Наблюдавано: Розувастатин	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		Едновременното приложение на Eprclusa с розувастатин може значително да повиши концентрацията на розувастатин, което се свързва с повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Розувастатин при доза, непревишаваща 10 mg, може да се прилага с Eprclusa.
	Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен Очаквано: ↔ Велпатасвир				
Правастатин	Проучено е взаимодействие само с велпатасвир Очаквано: ↔ Софосбувир				Не се налага корекция на дозата Eprclusa или правастатин.
Правастатин (40 mg единична доза)/велпатасвир (100 mg веднъж дневно) ^г (инхибиране на OATP1B)	Наблюдавано: Правастатин	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен Очаквано: ↔ Велпатасвир				
Други статини	Очаквано: ↑ Статини				Не могат да бъдат изключени взаимодействия с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При едновременно приложение с Eprclusa трябва да се предприеме внимателно проследяване за поява на нежелани реакции към статини и да се обмисли прилагане на намалена доза статини, ако е необходимо.
ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ					
Метадон (Поддържаща терапия с метадон [30 до 130 mg дневно])/софосбувир (400 mg веднъж дневно) ^г	R-метадон	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата Eprclusa или метадон.
	S-метадон	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Метадон	Проучено е взаимодействие само със софосбувир Очаквано: ↔ Велпатасвир				

Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b}				Препоръки относно едновременно приложение с Epcusa
	Активно	C _{max}	AUC	C _{min}	
ИМУНОСУПРЕСОРИ					
Циклоспорин (600 mg единична доза)/софосбувир (400 mg единична доза) ^c	Циклоспорин	↔	↔		Не се налага корекция на дозата Epcusa или циклоспорин при започване на едновременно приложение. След това може да е необходимо внимателно проследяване и потенциална корекция на дозата на циклоспорин.
	Софосбувир	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Циклоспорин (600 mg единична доза) ^c /велпатасвир (100 mg единична доза) ^f	Циклоспорин	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Велпатасвир	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Такролимус (5 mg единична доза) ^c /софосбувир (400 mg единична доза) ^f	Такролимус	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Не се налага корекция на дозата Epcusa или такролимус при започване на едновременно приложение. След това може да е необходимо внимателно проследяване и потенциална корекция на дозата на циклоспорин.
	Софосбувир	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Такролимус	Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен. Очаквано: ↔ Велпатасвир				
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ					
Норгестимат/етинилестрадиол (норгестимат 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/етинилестрадиол 0,025 mg)/софосбувир (400 mg веднъж дневно) ^f	Норелгестроми н	↔	↔	↔	Не се налага корекция на дозата на пероралните контрацептиви.
	Норгестрел	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Етинилестрадиол	↔	↔	↔	
Норгестимат/етинилестрадиол (норгестимат 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/етинилестрадиол 0,025 mg)/велпатасвир (100 mg веднъж дневно) ^f	Норелгестроми н	↔	↔	↔	
	Норгестрел	↔	↔	↔	
	Етинилестрадиол	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

- а. Средно съотношение (90% ДИ) на фармакокинетичните параметри на лекарствата, прилагани едновременно с едното от двете изпитвани лекарства или с комбинацията им. Липса на ефект = 1,00.
- б. Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци.
- в. Прилаган като Epcusa.
- г. Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 70 – 143%.
- д. Това са лекарствени продукти от един клас, при които могат да се предвидят сходни взаимодействия.
- е. Граници на биоеквивалентност/еквивалентност 80 – 125%.
- ж. Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 50 – 200%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Софосбувир

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

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

Велпатасвир

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

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

Кърмене

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

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

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

Фертилитет

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Epclusa е установен в сборни клинични проучвания фаза 3 при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и при постмаркетингови условия. Не са идентифицирани нежелани лекарствени реакции при Epclusa в клинични проучвания. При постмаркетингови условия са наблюдавани случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато продукти, съдържащи SOF, са използвани в комбинация с амиодарон, а реактивация на HBV е наблюдавана при пациенти с коинфекция с HCV/HBV след лечение с ДДАС (вж. точка 4.4).

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Оценката на нежеланите реакции за Erclusa се основава на данните за безопасност от клинични проучвания и постмаркетинговият опит. Всички нежелани реакции са представени в таблица 5. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите се определят както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани при Erclusa

Честота	Нежелана лекарствена реакция
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	повръщане ^а
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести	обрив ^б
Нечести	ангиоедем ^б

а. Нежеланата реакция е наблюдавана при педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години

б. Нежелана реакция, идентифицирана при постмаркетинговото наблюдение за продуктите, съдържащи софосбувир/велпатасвир.

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир в комбинация с амиодарон и/или други лекарствени продукти, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нарушения на кожата

С неизвестна честота: синдром на Stevens-Johnson

Педиатрична популация

Наблюдаваните нежелани реакции съответстват на реакциите в клиничните проучвания на Erclusa при възрастни. Повръщане е наблюдавано като много честа нежелана лекарствена реакция при Erclusa при педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години. Оценката на безопасността на Erclusa при педиатрични пациенти на възраст на и над 3 години е базирана на данни от открито клинично проучване фаза 2 (проучване 1143), в което са включени 216 пациенти, които са лекувани със софосбувир/велпатасвир за 12 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Най-високите документираните дози софосбувир и велпатасвир са съответно единична доза 1 200 mg и единична доза 500 mg. В тези проучвания, проведени при здрави възрастни доброволци, не са наблюдавани неблагоприятни ефекти при тези дозови нива. Не е установен ефектът при по-високи дози/експозиции.

Няма специфичен антидот при предозиране с Erclusa. В случай на предозиране пациентът трябва да се следи за признаци на интоксикация. Лечението при предозиране с Erclusa се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента. С хемодиализа може ефективно да бъде

премахнат от циркулацията основният метаболит на софосбувир, GS-331007, със степен на екстракция 53%. Малко вероятно е хемодиализата да доведе до значимо отстраняване на велпатасвир, тъй като велпатасвир се свързва във висока степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба; директно действащо антивирусно средство, АТС код: J05AP55

Механизъм на действие

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

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

Антивирусна активност

Стойностите на 50% ефективната концентрация (EC₅₀) за софосбувир и велпатасвир срещу пълноверижни или химерни репликони, кодиращи NS5B и NS5A секвенции от лабораторни щамове, са представени в таблица 6. EC₅₀ стойностите за софосбувир и велпатасвир срещу клинични изолати са представени в таблица 7.

Таблица 6: Активност на софосбувир и велпатасвир срещу пълноверижни или химерни лабораторни репликони

Репликон генотип	Софосбувир EC ₅₀ , nM ^a	Велпатасвир EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^b
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^b
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^г
6a	14 ^b	0,006-0,009
6c	NA	0,130 ^г

NA = Неприложимо

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

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

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

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

Таблица 7: Активност на софосбувир и велпатасвир срещу преходни репликони, съдържащи NS5A или NS5B от клинични изолати

Репликон генотип	Репликони, съдържащи NS5B от клинични изолати		Репликони, съдържащи NS5A от клинични изолати	
	Брой на клиничните изолати	Медиана на софосбувир EC ₅₀ , пМ (диапазон)	Брой на клиничните изолати	Медиана на велпатасвир EC ₅₀ , пМ (диапазон)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)
6c	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)

NA = Неприложимо

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

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

Резистентност

В клетъчна култура

В клетъчна култура са селектирани HCV репликони с намалена чувствителност към софосбувир на множество генотипове, включително 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Намалената чувствителност към софосбувир е асоциирана с първичната субституция S282T в NS5B във репликоните на всички изследвани генотипове. Място-специфичната мутагенеза на субституцията S282T в репликони на генотип 1 до 6 обуславя 2 до 18 пъти намалена чувствителност към софосбувир и намален репликационен вирусен капацитет с 89% до 99% в сравнение със съответния див тип. При биохимични анализи способността на активния метаболит на софосбувир (GS-461203) да инхибира рекомбинантната NS5B полимераза от генотипове 1b, 2a, 3a и 4a, експресираща субституцията S282T, е понижена в сравнение със способността му да инхибира рекомбинантна NS5B полимераза от див тип, което е засвидетелствано от 8,5- до 24-кратното увеличаване на 50% инхибираща концентрация (IC₅₀).

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

В клинични проучвания

Проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза

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

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

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

Проучвания при пациенти с декомпенсирана цироза

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

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

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

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

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

Проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза

Анализите са проведени с цел да се проучи връзката между вече съществуващи на изходното ниво NS5A RAV и резултата от лечението при пациенти без цироза или с компенсирана цироза в три клинични проучвания фаза 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3). От 1 035 пациенти, лекувани със софосбувир/велпатасвир в три клинични проучвания фаза 3, 1 023 пациенти са били включени в анализа на NS5A RAV; 7 пациенти са били изключени, тъй като нито са постигнали траен вирусологичен отговор (TBO12), нито са били с вирусологичен неуспех, и още 5-има пациенти са били изключени поради неуспешно NS5A генно секвениране. В сборния анализ на данни от проучванията фаза 3 380/1023 (37%) от пациентите са били с вирус с NS5A RAV на изходното ниво. Пациентите с инфекция с HCV генотип 2, 4 и 6 са били с по-високо разпространение от NS5A RAV (съответно 70%, 63% и 52%) в сравнение с пациентите с инфекция с HCV генотип 1 (23%), генотип 3 (16%) и генотип 5 (18%).

Базовите RAV не са оказали значително влияние върху стойностите на TBO12 при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4, 5 и 6 HCV, както показват обобщените данни в таблица 8. Пациентите с инфекция с генотип 3 с NS5A RAV Y93H при изходното ниво са били с по-ниски стойности за TBO12, отколкото пациентите без Y93H, след лечение с Epclusa за 12 седмици, както показват обобщените данни в таблица 9. В проучването ASTRAL-3 Y93H RAV на изходното ниво са установени при 9% от пациентите, лекувани с Epclusa.

Таблица 8: TBO12 при пациенти със или без базови NS5A RAV по HCV генотип (проучвания ASTRAL 1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3)

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

Таблица 9: TBO12 при пациенти със или без базов Y93H, 1% граница (Анализ на популация за резистентност) ASTRAL-3

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

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

Проучвания при пациенти с декомпенсирана цироза (CPT клас B)

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

Стойностите за TBO12 при пациентите със или без NS5A RAV при изходното ниво в групата на лечение с Epclusa + RBV за 12 седмици за това проучване са представени в таблица 10.

Таблица 10: TBO12 при пациенти със или без базови NS5A RAV по HCV генотип (проучване ASTRAL-4)

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

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

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

Педиатрична популация

Наличието на NS5A и NS5B RAV не оказва влияние върху резултата от лечението; всички пациенти с изходни NS5A (n = 29) или NS5B NI (n = 6) RAV постигат TBO след 12 седмици лечение с Epclusa.

Кръстосана резистентност

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

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Epclusa е оценена в три проучвания фаза 3 при пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6, със или без компенсирана цироза, едно проучване фаза 3 при пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6 с декомпенсирана цироза, едно проучване фаза 3 при коинфектирани с HCV/HIV-1 пациенти с HCV инфекция с генотип 1 до 6 и едно проучване фаза 2 при пациенти с HCV инфекция и ТСББ, налагаща диализа, данните от които са обобщени в таблица 11.

Таблица 11: Проучвания с Epclusa при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6

Проучване	Популация	Рамена на проучването (Брой лекувани пациенти)
ASTRAL-1	Генотип 1, 2, 4, 5 и 6 НП и ЛП без цироза или с компенсирана цироза	Epclusa за 12 седмици (624) Плацебо за 12 седмици (116)
ASTRAL-2	Генотип 2 НП и ЛП без цироза или с компенсирана цироза	Epclusa за 12 седмици (134) SOF+RBV за 12 седмици (132)
ASTRAL-3	Генотип 3 НП и ЛП без цироза или с компенсирана цироза	Epclusa за 12 седмици (277) SOF+RBV за 24 седмици (275)
ASTRAL-4	Генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6 НП и ЛП с декомпенсирана цироза клас В по CPT	Epclusa за 12 седмици (90) Epclusa + RBV за 12 седмици (87) Epclusa за 24 седмици (90)
ASTRAL-5	Генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6 НП и ЛП без цироза или с компенсирана цироза, с HCV/HIV-1 коинфекция	Epclusa за 12 седмици (106)
GS-US-342-4062	НП и ЛП със или без цироза, с ТСББ, налагаща диализа	Epclusa за 12 седмици (59)

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

Дозата рибавирин е била определена въз основа на телесното тегло (1000 mg дневно, приложена в два отделни приема, при пациенти < 75 kg и 1200 mg при пациенти ≥ 75 kg) и приложена в два отделни приема, когато е използвана в комбинация със софосбувир в проучванията ASTRAL-2 и ASTRAL-3 или в комбинация с Epclusa в проучването ASTRAL-4. Корекциите на дозата рибавирин са правени в съответствие с кратката характеристика на рибавирин. Серумните стойности на HCV РНК са измерени по време на клиничните проучвания чрез теста COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (версия 2.0) с долна граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ) 15 IU/ml. Траен вирусологичен отговор (ТВО12), дефиниран като HCV РНК под LLOQ 12 седмици след края на лечението, е бил първичната крайна точка за определяне на степента на излекуване от HCV.

Клинични проучвания при пациенти без цироза и пациенти с компенсирана цироза

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

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

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между групата на Epclusa и групата на плацебо. За лекуваните 740 пациенти медианата на възрастта е била 56 години (диапазон: 18 до 82); 60% от пациентите са били мъже; 79% са били от бяла раса, 9% са били чернокожи; 21% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m²; съотношението на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 4, 5 или 6 е било съответно 53%, 17%, 19%, 5% и 7%; 69% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 74% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 19% са имали компенсирана цироза; и 32% са били лекувани преди.

Таблица 12 представя стойностите за ТВО12 за проучването ASTRAL-1 по HCV генотипове. Нито един от пациентите в групата на плацебо не е постигнал ТВО12.

Таблица 12: ТВО12 в проучване ASTRAL-1 по HCV генотип

	Epclusa за 12 седмици (n = 624)							
	Общо (всички 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)	Общо (n = 328)				
ТВО12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Изход при пациенти без ТВО12								
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Рецидив ^а	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Други ^б	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = генотип

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

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

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

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

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между двете групи на лечение. За лекуваните 266 пациенти медианата на възрастта е била 58 години (диапазон: 23 до 81); 59% от пациентите са били мъже; 88% са били от бяла раса, 7% са били чернокожи; 33% при изходното ниво са били с индекс на телесна маса от най-малко 30 kg/m²; 62% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 80% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 14% са имали компенсирана цироза; и 15% са били лекувани преди.

Таблица 13 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-2.

Таблица 13: TBO12 в проучване ASTRAL-2 (HCV генотип 2)

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

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

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

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

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

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

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между двете групи на лечение. За лекуваните 552 пациенти медианата на възрастта е била 52 години (диапазон: 19 до 76); 62% от пациентите са били мъже; 89% са били от бяла раса, 9% са били азиатци; 1% са били чернокожи; 20% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m²; 61% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 70% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml; 30% са имали компенсирана цироза; и 26% са били лекувани преди.

Таблица 14 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-3.

Таблица 14: TBO12 в проучване ASTRAL-3 (HCV генотип 3)

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

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

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

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

Стойностите за TBO12 за избрани подгрупи са представени в Таблица 15.

Таблица 15: TBO12 за избрани подгрупи в проучване ASTRAL-3 (HCV генотип 3)

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

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

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

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

Рандомизацията е стратифицирана по HCV генотип (1, 2, 3, 4, 5, 6 и неопределени).

Демографските и базовите характеристики са били балансирани между групите на лечение. За лекуваните 267 пациенти медианата на възрастта е била 59 години (диапазон: 40 до 73); 70% от пациентите са били мъже; 90% са били от бяла раса; 6% са били чернокожи; 42% на изходното ниво са били с индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m². Съотношението на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4 или 6 е било съответно 78%, 4%, 15%, 3% и < 1% (1 пациент). Не са били включени пациенти с инфекция с HCV генотип 5. 76% от пациентите са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); 56% на изходното ниво са имали HCV РНК нива най-малко 800 000 IU/ml, 55% са били лекувани преди; 90% и 95% от пациентите да били съответно с цироза клас В по CPT и скор по модел за терминален стадий на чернодробна болест (Model for End Stage Liver Disease, MELD) ≤ 15 на изходното ниво.

Таблица 16 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-4 по HCV генотип.

Таблица 16: TBO12 в проучване ASTRAL-4 по HCV генотип

	Epclusa за 12 седмици (n = 90)	Epclusa + RBV за 12 седмици (n = 87)	Epclusa за 24 седмици (n = 90)
Общо TBO12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Генотип 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Генотип 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Генотип 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Генотип 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Генотипове 2, 4 и 6	100% (8/8) ^a	100% (6/6) ^b	86% (6/7) ^b

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

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

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

Таблица 17 представя вирусологичния резултат при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 или 3 в проучването ASTRAL-4.

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

Таблица 17: Вирусологичен резултат при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 и 3 в проучването ASTRAL-4

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

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

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

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

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

Промени в скората по системата CPT при пациентите, постигнали TBO12 в ASTRAL-4 (всички 3 схеми) са показани в таблица 18

Таблица 18: Промени в скората по CPT от изходно ниво до седмица 12 и 24 след лечението при пациентите, постигнали TBO12, ASTRAL-4

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

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

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

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

Таблица 19 представя стойностите за TBO12 за проучването ASTRAL-5 по HCV генотип.

Таблица 19: TBO12 в проучване ASTRAL-5 по HCV генотип

	Ерclusa за 12 седмици (n = 106)						
	Общо (всички 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)	Общо (n = 78)			
TBO12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Изход при пациенти без TBO							
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Рецидив ^а	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Други ^б	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = генотип

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

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

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

Клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане – проучване 4062

Проучване 4062 е открито клинично проучване, което оценява 12-седмично лечение с Ерclusa при 59 пациенти с HCV инфекция с ТСББ, налагаща диализа. Дяловете на пациентите с генотип 1, 2, 3, 4, 6 или неопределена HCV инфекция са съответно 42%, 12%, 27%, 7%, 3% и 9%. На изходно ниво 29% от пациентите са имали цироза, 22% са били лекувани, 32% са имали бъбречна трансплантация, 92% са били на хемодиализа, а 8% са били на перитонеална диализа; средната продължителност на диализата е била 7,3 години (диапазон: 0 до 40 години). Общата честота на TBO е 95% (56/59); от тримата пациенти, които не са постигнали TBO12, един е завършил лечението с Ерclusa и е имал рецидив, а двама не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех.

Педиатрична популация

Ефикасността на 12-седмично лечение със софосбувир/велпатасвир при инфектирани с HCV педиатрични пациенти на възраст на и над 3 години е оценена в открито клинично проучване фаза 2 при 214 пациенти с инфекция с HCV.

Пациенти на възраст от 12 до < 18 години:

Софосбувир/велпатасвир е оценен при 102 пациенти на възраст от 12 до < 18 години с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4 или 6. Общо 80 пациенти (78%) са били нелекувани и 22 пациенти (22%) са били лекувани преди това. Медианата на възрастта е била 15 години (диапазон: от 12 до 17); 51% от пациентите са били жени; 73% са били от бялата раса, 9% са били чернокожи, а 11% са били азиатци; 14% са били испано/латиноамериканци; среден индекс на телесна маса 22,7 kg/m² (диапазон: от 12,9 до 48,9 kg/m²); средното тегло е било 61 kg (диапазон от 22 до 147 kg); 58% са имали изходни нива на HCV РНК по-високи или равни на 800 000 IU/ml; дяловете на участниците с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4 или 6 са били съответно 74%, 6%, 12%, 2% и 6%; няма пациенти с известна цироза. По-голямата част от пациентите (89%) са инфектирани чрез вертикално предаване.

Честотата на ТВО е 95% общо (97/102), 93% (71/76) при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 и 100% при пациенти с инфекция с HCV генотип 2 (6/6), генотип 3 (12/12), генотип 4 (2/2) и генотип 6 (6/6). Един пациент, който е прекратил лечението по-рано, е получил рецидив; другите четири пациенти, които не са постигнали ТВО12, не са отговорили на критерия за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяването).

Пациенти на възраст от 6 до < 12 години:

Софосбувир/велпатасвир е оценен при 71 пациенти на възраст от 6 до < 12 години с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 и 4. Общо 67 пациенти (94%) са били нелекувани и 4 пациенти (6%) са били лекувани преди това. Медианата на възрастта е 8 години (диапазон: 6 до 11); 54% от пациентите са били жени; 90% са били от бялата раса, 6% са били чернокожи, а 1% са били азиатци; 10% са били испано/латиноамериканци; среден индекс на телесна маса 17,4 kg/m² (диапазон от: 12,8 до 30,9 kg/m²); средното тегло е било 30 kg (диапазон 18 до 78 kg); 48% са имали изходни нива на HCV РНК, по-големи или равни на 800 000 IU/ml; дяловете на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 или 4 са били съответно 76%, 3%, 15% и 6%; няма пациенти с известна цироза. По-голямата част от пациентите (94%) са инфектирани чрез вертикално предаване.

Честотата на ТВО е 93% общо (66/71), 93% (50/54) при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 91% (10/11) при пациенти с инфекция с HCV генотип 3 и 100% при пациентите с инфекция с HCV генотип 2 (2/2) и генотип 4 (4/4). Един участник е имал вирусологичен неуспех по време на лечение; другите четири пациенти, които не са постигнали ТВО12, не са отговорили на критерия за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяването).

Пациенти на възраст от 3 до < 6 години:

Софосбувир/велпатасвир е оценен при 41 нелекувани преди това пациенти с инфекция с HCV на възраст от 3 до < 6 години с генотип 1, 2, 3 и 4. Медианата на възрастта е 4 години (диапазон: от 3 до 5); 59% от пациентите са жени; 78% са бели и 7% са чернокожи; 10% са испано- или латиноамериканци; средният индекс на телесна маса е 17,0 kg/m² (диапазон: от 13,9 до 22,0 kg/m²); средното тегло е 19 kg (диапазон: 13 до 35 kg); 49% са с изходни нива на HCV РНК $\geq$ 800 000 IU на ml; дяловете на пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 или 4 са съответно 78%, 15%, 5% и 2%; няма пациенти с известна цироза. Повечето от пациентите (98%) са инфектирани чрез вертикално предаване на инфекцията.

Честотата на ТВО е общо 83% (80% (34/41), 88% (28/32) при пациентите с инфекция с HCV генотип 1, 50% (3/6) при пациентите с инфекция с HCV генотип 2 и 100% при пациентите с инфекция с HCV генотип 3 (2/2) и генотип 4 (1/1). При никой от пациентите не се наблюдава вирусологичен неуспех или рецидив по време на лечението. Седемте пациенти, които не са постигнали ТВО12, не са отговорили на критерия за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяването).

Старческа възраст

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, средната AUC_{0-24} в стационарно състояние за софосбувир ($n = 982$), GS-331007 ($n = 1\,428$) и велпатасвир ($n = 1\,425$) е съответно 1260, 13 970 и 2970 ng•h/ml. C_{max} в стационарно състояние за софосбувир, GS-331007 и велпатасвир е съответно 566, 868 и 259 ng/ml. AUC_{0-24} и C_{max} за софосбувир и GS-331007 са сходни при здрави възрастни и пациенти с инфекция с HCV. В сравнение със здрави индивиди ($n = 331$) AUC_{0-24} и C_{max} за велпатасвир са съответно 37% и 41% по-ниски при инфектирани с HCV пациенти.

Влияние на храната

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

Разпределение

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

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

Биотрансформация

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

Велпатасвир е субстрат на CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 с бавен метаболизъм. След единична доза 100 mg [^{14}C]-велпатасвир, основната част (> 98%) от радиоактивността в плазмата е основното вещество. Идентифицираните в човешката плазма метаболити са монохидроксилиран и дезметилиран велпатасвир. Във фекаса велпатасвир се открива главно в непроменен вид.

Елиминиране

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

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

Линейност/нелинейност

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

In vitro потенциал на софосбувир/велпатасвир за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

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

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

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

Фармакокинетика при специални популации

Раса и пол

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

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Обобщение на ефекта на различните степени на бъбречно увреждане (БУ) върху експозициите на компонентите на Epclusa в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, описани в текста по-долу, е представено в Таблица 20.

Таблица 20: Ефект на различните степени на бъбречно увреждане върху експозициите (AUC) на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир в сравнение с участници с нормална бъбречна функция

	Участници, отрицателни за HCV					Участници, инфектирани с HCV	
	Леко БУ (eGFR $\geq$ 50 и < 80 ml/min / 1,73m ²)	Умерено БУ (eGFR $\geq$ 30 и < 50 ml/min / 1,73m ²)	Тежко БУ (eGFR < 30 ml/min / 1,73m ²)	ТСББ, налагаща диализа		Тежко БУ (eGFR < 30 ml/min / 1,73m ²)	ТСББ, налагаща диализа
				Прием 1 час преди диализа	Прием 1 час след диализа		
Софосбувир	1,6-кратно↑	2,1-кратно↑	2,7-кратно↑	1,3-кратно↑	1,6-кратно↑	~2-кратно↑	1,8-кратно↑
GS-331007	1,6-кратно↑	1,9-кратно↑	5,5-кратно↑	$\geq$ 10-кратно↑	$\geq$ 20-кратно↑	~7-кратно↑	18-кратно↑
Велпатасвир	-	-	1,5-кратно↑	-	-	-	1,4-кратно↑

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена при HCV-отрицателни възрастни пациенти, с лека (eGFR $\geq$ 50 и < 80 ml/min/1,73 m²), умерена (eGFR $\geq$ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) и тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) и при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), налагаща хемодиализа, след прилагане на единична доза 400 mg софосбувир в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 ефективно се отстранява чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 53%. След единична доза 400 mg софосбувир 4-часова хемодиализа отстранява 18% от приложената доза.

При пациенти, инфектирани с HCV, с тежка степен на бъбречно увреждане, лекувани със софосбувир 200 mg с рибавирин (n = 10) или софосбувир 400 mg с рибавирин (n = 10) за 24 седмици, или ледипасвир/софосбувир 90/400 mg (n = 18) за 12 седмици, фармакокинетиката на софосбувир и GS-331007 съответства на наблюдаваната при HCV-отрицателни възрастни пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на велпатасвир е проучена при прилагане на единична доза 100 mg велпатасвир при HCV-отрицателни пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min по Cockcroft-Gault).

Фармакокинетиката на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир е проучена при пациенти, инфектирани с HCV, с ТСББ, налагаща диализа, лекувани с Epclusa (n = 59) за 12 седмици, и е сравнена с тази при пациенти без бъбречно увреждане в проучванията фаза 2/3 на софосбувир/велпатасвир.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена след 7-дневно приложение на 400 mg софосбувир при инфектирани с HCV възрастни пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (клас В и С по CPT). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция AUC₀₋₂₄ за софосбувир е 126% и 143% по-висока при умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, докато AUC₀₋₂₄ за GS-331007 е съответно 18% и 9% по-висока. Фармакокинетичният анализ на популациите при инфектирани с HCV възрастни пациенти показва, че цирозата (включително декомпенсирана цироза) няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир и GS-331007.

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

Телесно тегло

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

Педиатрична популация

Експозициите на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир при педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години, получаващи перорално веднъж дневно дози софосбувир/велпатасвир 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg или 150 mg/37,5 mg, са сходни с тези при възрастни, получаващи веднъж дневно дози софосбувир/велпатасвир 400 mg/100 mg.

Фармакокинетиката на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир при педиатрични пациенти на възраст под 3 години не е установена (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Софосбувир

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

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

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

Велпатасвир

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

Велпатасвир не показва канцерогенност в 6-месечното проучване при rasH2 трансгенни мишки и 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове, съответно при експозиции най-малко 50 пъти и 5 пъти по-високи от експозицията при хора.

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

експозицията при хора при препоръчителната клинична доза. Значението за хората на тази находка не е известно. При проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове велпатасвир не показва нежелани ефекти върху поведението, репродукцията или развитието на потомството при експозиции (AUC) приблизително 5 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на гранулите

Коповидон (E1208)
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Основен бутилметакрилатен съполимер (E1205)
Талк (E553b)
Стеаринова киселина (E570)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
L-винена киселина (E334)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сашета от полиестерно/алуминиево/полиетиленово фолио в картонени опаковки. Всяка опаковка съдържа 28 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1116/004
EU/1/16/1116/003

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

Дата на първо разрешаване: 06 юли 2016 г.
Дата на последно подновяване: 22 Март 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. След това притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ерclusa 400 mg/100 mg филмирани таблетки
софосбувир/велпатасвир

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1116/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erclusa 400 mg/100 mg таблетки [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ерclusa 200 mg/50 mg филмирани таблетки
софосбувир/велпатасвир

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg софосбувир и 50 mg велпатасвир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1116/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erclusa 200 mg/50 mg таблетки [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epclusa 200 mg/50 mg обвити гранули в саше
софосбувир/велпатасвир

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

Всяко саше съдържа 200 mg софосбувир и 50 mg велпатасвир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 сашета, съдържащи обвити гранули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1116/004 28 сашета

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Erclusa 200 mg/50 mg обвити гранули в саше [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epclusa 200 mg/50 mg обвити гранули в саше
софосбувир/велпатасвир
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

GILEAD

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epclusa 150 mg/37,5 mg обвити гранули в саше
софосбувир/велпатасвир

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

Всяко саше съдържа 150 mg софосбувир и 37,5 mg велпатасвир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 сашета, съдържащи обвити гранули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1116/003 28 сашета

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Erclusa 150 mg/37,5 mg обвити гранули в саше [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epclusa 150 mg/37,5 mg обвити гранули в саше
софосбувир/велпатасвир
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

GILEAD

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Epclusa 400 mg/100 mg филмирани таблетки

Epclusa 200 mg/50 mg филмирани таблетки

софосбувир/велпатасвир
(sofosbuvir/velpatasvir)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

Ако Epclusa е предписан за Вашето дете, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е адресирана до Вашето дете (в този случай четете „Вашето дете“ вместо „Вие“).

1. Какво представлява Epclusa и за какво се използва

Epclusa е лекарство, което съдържа активните вещества софосбувир и велпатасвир. Epclusa се прилага за лечение на хронична (продължителна) инфекция с вируса на хепатит С при възрастни и деца на възраст на и над 3 години.

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Epclusa

Не приемайте Epclusa

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

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

- **Ако в момента приемате някое от следните лекарства:**
 - **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използвани за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
 - **жълт кантарион** (лекарство от растителен произход, използвано за лечение на депресия);

- **карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, ако:

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

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

- понастоящем приемате или през последните няколко месеца сте приемали лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм, тъй като това може да доведе до животозастрашаващо забавяне на сърдечния пулс. Вашият лекар може да обмисли различни лечения, ако сте приемали това лекарство. Ако е необходимо лечение с Epclusa, може да се наложи допълнително проследяване на Вашата сърдечна дейност.
- имате диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или адаптиране на противодиабетните Ви лекарства след започване на лечение с Epclusa. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Epclusa.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако понастоящем приемате или през последните месеци сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и ако по време на лечението получите:

- бавен или неравномерен пулс или проблеми със сърдечния ритъм;
- задух или влошаване на съществуващ задух;
- болка в гърдите;
- прималяване;
- сърцебиене;
- състояние, близко до припадък, или припадък.

Кръвни изследвания

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

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

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 3-годишна възраст. Употребата на Epclusa при пациенти на възраст под 3 години не е проучена.

Други лекарства и Epclusa

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

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

Чернодробната функция може да се промени при лечение на хепатит С и следователно може да окаже влияние върху други лекарства (напр. лекарства, използвани за потискане на имунната

система и т.н.). Може да е необходимо Вашият лекар внимателно да наблюдава лечението Ви с другите лекарства, които приемате, и да направи корекции след започване на Eprclusa.

Ако не сте сигурни говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства не трябва да се приемат едновременно с Eprclusa.

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

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от посочените по-долу лекарства:

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

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

- **Посъветвайте се с лекар или фармацевт**, ако вземате лекарства, използвани за лечение на **стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс**, тъй като могат да увеличат количеството белпатасвир в кръвта Ви. Тези лекарства включват:
 - антиацидни средства (като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат). Тези средства трябва да се приемат поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Eprclusa;
 - инхибитори на протонната помпа (като омепразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и езомепразол). Eprclusa трябва да се приема с храна, 4 часа преди приема на инхибитор на протонната помпа.
 - H₂-рецепторни антагонисти (като фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин). Ако се нуждаете от високи дози от тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство вместо това или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

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

Бременност и контрацепция

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

Eprclusa понякога се използва заедно с рибавирин. Рибавирин може да увреди плода. Затова е много важно Вие (или ако сте мъж – Вашата партньорка) да не забременявате по време на тази терапия или известно време след приключване на лечението. Трябва да прочетете много

внимателно точка „Бременност“ в листовката на рибавирин. Попитайте Вашия лекар за ефикасен метод против забременяване, който да е подходящ за Вас и партньора Ви.

Кърмене

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

Шофиране и работа с машини

Epclusa не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Epclusa съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Epclusa

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

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза Epclusa при възрастни е една 400 mg/100 mg таблетка веднъж дневно за 12 седмици.

Препоръчителната доза Epclusa при пациенти на възраст от 3 до по-малко от 18 години е базирана на теглото. Приемайте Epclusa, както Ви е казал Вашият лекар.

Гълтайте таблетката(ите) цяла(ели), със или без храна. Не дъвчете, разтрошавайте или разчупвайте таблетката, тъй като е много горчива.

Ако приемате антиацидно средство (лекарства, използвани за облекчаване на киселини в стомаха), приемайте го поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Epclusa.

Ако приемате инхибитор на протонната помпа (лекарства, използвани за намаляване на производството на киселини), приемайте Epclusa с храна, 4 часа преди приема на инхибитор на протонната помпа.

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

- Ако повърнете до 3 часа след приема на Epclusa, приемете още една доза.
- Ако повърнете след 3 часа след приема на Epclusa, не е необходимо да приемате друга доза до времето за следващата Ви редовно назначена доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Epclusa

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

Ако сте пропуснали да приемете Epclusa

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

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

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

Не спирайте приема на Eprclusa

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повръщане (наблюдавано е при педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години)

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- оток на лицето, устните, езика или гърлото (ангиоедем)

Други реакции, които може да се наблюдават по време на лечение със софосбувир:

Честотата на следните нежелани реакции не е известна (не може да бъде преценена въз основа на наличните данни).

- обширен тежък обрив с белене на кожата, който може да бъде придружен от треска, грипоподобни симптоми, мехури в устата, очите, и/или гениталиите (синдром на Стивънс-Джонсън).

➔ **Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Eprclusa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Epclusa

- **Активни вещества:** софосбувир и велпатасвир. Всяка филмирана таблетка съдържа или 400 mg софосбувир и 100 mg велпатасвир, или 200 mg софосбувир и 50 mg велпатасвир.

- **Други съставки:**

Ядро на таблетката:

Коповидон (E1208), микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468) (вижте точка 2 в тази листовка), магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Поли(винилов алкохол) (E1203), титанов диоксид (E 171), макрогол (E1521), талк (E553b), червен железен оксид (E 172)

Как изглежда Epclusa и какво съдържа опаковката

Epclusa 400 mg/100 mg филмираните таблетки са розови, с форма на диамант, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „7916“ от другата. Таблетката е с дължина 20 mm и ширина 10 mm.

Epclusa 200 mg/50 mg филмирани таблетки са розови, с овална форма, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „S/V“ от другата. Таблетката е с дължина 14 mm и ширина 7 mm.

Предлагат се следните видове опаковки за 400 mg/100 mg и 200 mg/50 mg филмирани таблетки:

- картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Листовка: информация за потребителя

Epclusa 200 mg/50 mg обвити гранули в саше
Epclusa 150 mg/37,5 mg обвити гранули в саше
софосбувир/велпатасвир (sofosbuvir/velpatasvir)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

Ако Epclusa е предписан за Вашето дете, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е адресирана до Вашето дете (в този случай четете „Вашето дете“ вместо „Вие“).

1. Какво представлява Epclusa и за какво се използва

Epclusa гранули е лекарство, което съдържа активните вещества софосбувир и велпатасвир, които се прилагат под формата на гранули. То се прилага за лечение на хронична (продължителна) вирусна инфекция на черния дроб, наречена хепатит С при възрастни и дена на възраст на и над 3 години.

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Epclusa

Не приемайте Epclusa

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

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

- **Ако понастоящем приемате някое от следните лекарства:**
 - **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използвани за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
 - **жълт кантарион** (лекарство от растителен произход, използвано за лечение на депресия);
 - **карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, ако:

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

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

- понастоящем приемате или през последните няколко месеца сте приемали лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм, тъй като това може да доведе до животозастрашаващо забавяне на сърдечния пулс. Вашият лекар може да обмисли различни лечения, ако сте приемали това лекарство. Ако е необходимо лечение с Epclusa, може да се наложи допълнително проследяване на Вашата сърдечна дейност.
- имате диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или адаптиране на противодиабетните Ви лекарства след започване на лечение с Epclusa. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Epclusa.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако понастоящем приемате или през последните месеци сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и ако по време на лечението получите:

- бавен или неравномерен пулс или проблеми със сърдечния ритъм;
- задух или влошаване на съществуващ задух;
- болка в гърдите;
- прималяване;
- сърцебиене;
- състояние, близко до припадък, или припадък.

Кръвни изследвания

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

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

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 3-годишна възраст. Употребата на Epclusa при пациенти на възраст под 3 години не е проучена.

Други лекарства и Epclusa

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

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

Чернодробната функция може да се промени при лечение на хепатит С и следователно може да окаже влияние върху други лекарства (напр. лекарства, използвани за потискане на имунната система и т.н.). Може да е необходимо Вашият лекар внимателно да наблюдава лечението Ви с другите лекарства, които приемате, и да направи корекции след започване на Epclusa.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства не трябва да се приемат едновременно с Epclusa.

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

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от посочените по-долу лекарства:

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

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

- **Посъветвайте се с лекар или фармацевт**, ако вземате лекарства, използвани за лечение на **стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс**, тъй като могат да увеличат количеството белпатасвир в кръвта Ви. Тези лекарства включват:
 - антиацидни средства (като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат). Тези средства трябва да се приемат поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Epclusa;
 - инхибитори на протонната помпа (като омепразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и езомепразол). Epclusa трябва да се приема с храна, 4 часа преди приема на инхибитор на протонната помпа.
 - H₂-рецепторни антагонисти (като фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин). Ако се нуждаете от високи дози от тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство вместо това или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

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

Бременност и контрацепция

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

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

Кърмене

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

Шофиране и работа с машини

Erclusa не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Erclusa гранули съдържат лактоза

- Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Erclusa гранули съдържат натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Erclusa

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

Препоръчителна доза

Erclusa трябва да се приема съгласно указанията на Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Erclusa и колко сашета трябва да приемате.

Препоръчителната доза е **цялото съдържание на сашето(тата), приемано веднъж дневно със или без храна.**

Приемане на Erclusa гранули с храна за подпомагане на гълтането:

1. Хванете сашето с линията за отваряне нагоре
2. Разклатете леко сашето за утаяване на съдържанието
3. Отворете сашето, като скъсате по линията за отваряне или използвате ножица за отрязване по линията за отваряне
4. Внимателно изсипете цялото съдържание на сашето върху една или повече лъжици с некиселинна мека храна, като шоколадов сироп или сладолед, със или по-ниска от стайна температура. **Не** използвайте базирани на плодове храни, като ябълков сос или шербет, тъй като те са киселинни
5. Уверете се, че в сашето не остават гранули
6. Приемете всички гранули в рамките на 15 минути след внимателно размесване с храна
7. Глътнете комбинацията на храна и гранули, без да дъвчете, за да избегнете горчивия вкус. Уверете се, че цялата храна е приета.

Прием на Erclusa гранули без храна или вода или с вода за подпомагане на гълтането:

1. Хванете сашето с линията за отваряне нагоре
2. Разклатете леко сашето за утаяване на съдържанието

3. Отворете сашето, като скъсате по линията за отваряне или използвайте ножица за отрязване по линията за отваряне
4. Гранулите могат да се поставят директно в устата и да се гълтат без дъвчене за избягване на горчивия вкус или със или без некиселинни течности, като вода. **Не** използвайте плодови сокове, например сок от ябълка, червена боровинка, грозде, портокал, ананас, тъй като те са киселинни
5. Уверете се, че в сашето не остават гранули
6. Глътнете всички гранули.

Ако приемате антиацидно средство (лекарства, използвани за облекчаване на киселини в стомаха), приемайте го поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Epclusa.

Ако приемате инхибитор на протонната помпа (лекарства, използвани за намаляване на производството на киселини), приемайте Epclusa с храна, 4 часа преди приема на инхибитор на протонната помпа.

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

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Epclusa

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

Ако сте пропуснали да приемете Epclusa

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

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

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

Не спирайте приема на Epclusa

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Много чести нежелани реакции

(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повръщане (наблюдавано е при педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години)

Чести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив

Нечести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 на 100 души)

- оток на лицето, устните, езика или гърлото (ангиоедем)

Други реакции, които може да се наблюдават по време на лечение със софосбувир:

Честотата на следните нежелани реакции не е известна (не може да бъде преценена въз основа на наличните данни).

- обширен тежък обрив с белене на кожата, който може да бъде придружен от треска, грипоподобни симптоми, мехури в устата, очите, и/или гениталиите (синдром на Стивънс-Джонсън).

➔ Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Eprclusa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eprclusa

Активни вещества: софосбувир и велпатасвир.

- Eprclusa 150 mg/37,5 mg обвити гранули в саше съдържа 150 mg софосбувир и 37,5 mg велпатасвир.

- **Erclusa 200 mg/50 mg обвити гранули в саше** съдържа 200 mg софосбувир и 50 mg велпатасвир.
- **Други съставки:** коповидон (E1208), лактоза монохидрат (вижте точка 2 в тази листовка), микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468) (вижте точка 2 в тази листовка), силициев диоксид, колоиден безводен (E551), магнезиев стеарат (E470b), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521), бутилметакрилатен съполимер (E1205), талк (E553b), стеаринова киселина (E570), *l*-винена киселина (E334).

Как изглежда Erclusa и какво съдържа опаковката

Гранулите са бели до почти бели и се намират в саше.

Предлагат се следните видове опаковки:

- картонени опаковки, съдържащи 28 сашета

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Ирландия

Производител

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Ирландия

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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