

UPUTSTVO ZA LEK

Epclusa[®], 400 mg/100 mg, film tablete sofosbuvir/velpatasvir

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu ćete pročitati:

1. Šta je lek Epclusa i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Epclusa
3. Kako se uzima lek Epclusa
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Epclusa
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Epclusa i čemu je namenjen

Epclusa je lek koji sadrži aktivne supstance sofosbuvir i velpatasvir, u jednoj tableti. Daje se za lečenje hronične (dugotrajne) virusne infekcije jetre koja se zove hepatitis C kod odraslih osoba starosti 18 godina i starijih.

Aktivne supstance u ovom leku deluju zajedno tako što blokiraju dva različita proteina koja su virusu potrebna za rast i razmnožavanje i time omogućavaju trajno uklanjanje infekcije iz tela.

Lek Epclusa se ponekad uzima sa drugim lekom, ribavirinom.

Veoma je važno da takođe pročitate uputstva za druge lekove koje ćete uzimati sa lekom Epclusa. Ako imate pitanja o lekovima koje uzimate, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Epclusa

Lek Epclusa ne smete uzimati

- **Ako ste alergični** (preosetljivi) na sofosbuvir, velpatasvir ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **nemojte da uzimate lek Epclusa i odmah obavestite svog lekara.**
- **Ako trenutno uzimate neki od sledećih lekova:**
 - **rifampicin i rifabutin** (antibiotike koji se koriste za lečenje infekcija, uključujući i tuberkulozu);
 - **kantarion** (*Hypericum perforatum* – biljni lek koji se koristi za lečenje depresije);
 - **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lekove koji se koriste za lečenje epilepsije i sprečavanje pojave napada);

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što uzmete lek Epclusa:

- **ako imate probleme sa jetrom** osim hepatitisa C na primer
 - **ako trenutno imate ili ste imali infekciju hepatitis B virusom**, jer će Vaš lekar možda hteti da Vas prati pažljivije;
 - **ako ste imali transplantaciju jetre**
- **ako imate probleme sa bubrežima**, budući da lek Epclusa nije u potpunosti ispitan kod bolesnika sa teškim oboljenjima bubrega;
- **ako uzimate lekove za lečenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV infekcije)**, pošto će Vaš lekar možda hteti da Vas prati pažljivije.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek Epclusa ako:

- trenutno uzimate ili ste u poslednjih nekoliko meseci uzimali lek amjodaron za lečenje nepravilnih otkucaja srca (Vaš lekar može razmotriti drugu terapiju ako ste uzimali ovaj lek).

Odmah obavestite svog lekara ako uzimate bilo koje lekove za srčane probleme i tokom lečenja osetite:

- nedostatak vazduha
- ošamućenost
- lupanje srca
- nesvesticu

Analize krvi

Vaš lekar će tražiti da Vam se urade analize krvi pre, tokom i nakon lečenja lekom Epclusa. To se radi kako bi:

- Vaš lekar mogao da odluči da li treba da uzimate lek Epclusa i koliko dugo;
- Vaš lekar mogao da potvrdi da je lečenje delovalo i da više nemate virus hepatitisa C.

Deca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lek deci i adolescentima mladim od 18 godina. Primena leka Epclusa kod dece i adolescenata još uvek nije ispitana.

Drugi lekovi i Epclusa

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Varfarin i drugi slični lekovi koji se zovu antagonisti vitamina K i koji se koriste za razblaživanje krvi. Vaš lekar će možda povećati učestalost analiza krvi kako bi proverio kako se Vaša krv zgrušava.

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Neki lekovi ne smeju da se uzimaju sa lekom Epclusa.

- **Nemojte uzimati nijedan drugi lek koji sadrži sofosbuvir, jednu od aktivnih supstanci u leku Epclusa.**

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate bilo koji od navedenih lekova:

- **amjodaron** za lečenje nepravilnih otkucaja srca;
- **rifapentin** (antibiotik koji se koriste za lečenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
- **oksarbazepin** (lek koji se koristi za lečenje epilepsije i sprečavanje pojave napada)
- **tenofovirdizoproksil fumarat** ili bilo koji drugi lek koji sadrži tenofovirdizoproksil fumarat koji se koristi za lečenje HIV infekcije;
- **efavirenz** koji se koristi se za lečenje HIV infekcije;
- **digoksin** koji se koristi za lečenje oboljenja srca;
- **dabigatran** koji se koristi za razređivanje krvi;
- **modafinil** koji se koristi za poremećaje sna;
- **rosuvastatin** ili **druge statine** koji se koriste za lečenje visokog holesterola.

Uzimanje leka Epclusa sa bilo kojim od ovih lekova može da spreči pravilno delovanje Vaših lekova ili da pogorša neka neželjena dejstva. Vaš lekar će možda morati da Vam da drugi lek ili da prilagodi dozu leka koji uzimate. Ova promena može da se odnosu na lek Epclusa ili na drugi lek koji uzimate.

- **Posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom** ako uzimate lekove koji se koriste za lečenje čira na želucu, gorušice ili vraćanja želudačne kiseline jer mogu da smanje količinu velpatasvira u krvi. Ovi lekovi uključuju:
 - antacide (kao što su aluminijum/magnezijum hidroksid ili kalcijum karbonat). Njih treba uzeti najmanje 4 sata pre ili 4 sata posle leka Epclusa;
 - inhibitore protonske pumpe (kao što su omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol). Lek Epclusa treba da se uzima sa hranom 4 sata pre upotrebe inhibitora protonske pumpe.
 - antagoniste H₂ receptora (kao što su famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin). Ako su vam potrebne veće doze ovih lekova, Vaš lekar Vam može dati drugi lek ili prilagoditi dozu leka koji uzimate.

Ovi lekovi mogu da smanje količinu velpatasvira u Vašoj krvi. Ako uzimate neki od ovih lekova, Vaš lekar će Vam ili dati drugi lek za čir na želucu, gorušicu ili vraćanje želudačne kiseline, ili će Vam dati savet kako i kada da uzimate taj lek.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Trudnoća i kontracepcija

Efekti leka Epclusa tokom trudnoće nisu poznati.

Lek Epclusa se ponekad koristi zajedno sa ribavirinom. Ribavirin može da naškodi Vašoj nerođenoj bebi. Zato je veoma važno da Vi (ili Vaša partnerka) ne ostanete u drugom stanju tokom trajanja ovog lečenja i određen vremenski period nakon završetka lečenja. Morate veoma pažljivo da pročitate odeljak „Trudnoća” u uputstvu za lek ribavirin. Pitajte lekara koja efikasna metoda kontracepcije je pogodna za Vas i Vašeg partnera.

Dojenje

Nemojte da dojite tokom lečenja lekom Epclusa. Nije poznato da li se sofosbuvir ili velpatasvir, dve aktivne supstance u leku Epclusa, izlučuju u majčino mleko kod ljudi.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Epclusa ne bi trebalo da utiče na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

3. Kako se uzima lek Epclusa

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sasvim sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Preporučena doza

Preporučena doza je **jedna tableta jednom dnevno tokom 12 nedelja.**

Progutajte celu tabletu sa hranom ili bez nje. Nemojte žvakati, drobiti ili lomiti tabletu jer ima vrlo gorak ukus.

Ako uzimate antacid, uzmite ga najmanje 4 sata pre ili najmanje 4 sata nakon uzimanja leka Epclusa.

Ako uzimate inhibitor protonске pumpe, lek Epclusa uzmite sa hranom 4 sata pre uzimanja inhibitora protonске pumpe.

Ako povraćate nakon uzimanja leka Epclusa, to može da utiče na količinu leka Epclusa u Vašoj krvi. To može oslabiti delovanje leka Epclusa.

- Ako povraćate **u periodu kraćem od 3 sata nakon** uzimanja leka Epclusa, uzmite drugu tabletu.
- Ako povraćate **u periodu dužem od 3 sata nakon** uzimanja leka Epclusa, ne treba da uzmete drugu tabletu pre sledeće tablete prema rasporedu.

Ako ste uzeli više leka Epclusa nego što treba

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze, odmah treba da se obratite svom lekaru ili da odete u najbližu hitnu službu po savet. Ponesite bocu sa tabletama sa sobom kako biste mogli lako da objasnite šta ste uzeli.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Epclusa

Važno je da ne propustite da uzmete dozu ovog leka.

Ako propustite dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste poslednji put uzeli lek Epclusa:

- **Ako to primetite u roku od 18 sati** od vremena kad obično uzimate lek Epclusa, morate što pre uzeti tabletu. Zatim uzmite sledeću dozu u uobičajeno vreme.
- **Ako je prošlo 18 ili više sati** od vremena kad obično uzimate lek Epclusa, sačekajte i uzmite sledeću dozu u uobičajeno vreme. Nemojte uzimati duplu dozu (dve doze u kratkom vremenskom razmaku).

Ako naglo prestanete da uzimate lek Epclusa

Nemojte prestati da uzimate lek osim ako Vam to ne kaže Vaš lekar. Veoma je važno da završite ceo ciklus uzimanja leka kako bi leku pružili najbolju šansu za lečenje hepatitis C virusne infekcije koju imate.

Ako imate dodatnih pitanja u vezi sa upotrebom ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

→ Ako primetite neko neželjeno dejstvo, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilacu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Epclusa

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Epclusa posle isteka roka upotrebe naznačenog na boci i na kutiji nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja ostale informacije

Šta sadrži lek Epclusa

- **Aktivne supstance su** sofosbuvir i velpatasvir. Jedna film tableta sadrži 400 mg sofosbuvira i 100 mg velpatasvira.

- **Ostali sastojci su**

Jezgro tablete

Intragranularno

Kopovidon; celuloza, mikrokristalna; kroskarmeloza-natrijum; magnezijum-stearat

Ekstragranularno

Magnezijum-stearat

Film obloga Opadry II Pink 85F94644

Polivinil alkohol; titan-dioksid; polietilenglikol/makrogol 3350; talk; gvožđe(III)-oksid, crveni

Kako izgleda lek Epclusa i sadržaj pakovanja

Ružičaste, film tablete u obliku dijamanta, sa utisnutom oznakom „GSI” sa jedne i oznakom „7916” na drugoj strani.

Unutrašnje pakovanje leka Epclusa je boca (75mL) od polipropilena visoke gustine (HDPE), bele boje sa 28 film tableta i poliestarskom vaticom zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa Uputstvom za lek i 1 bocom (75mL) od polipropilena visoke gustine (HDPE), bele boje sa 28 film tableta i poliestarskom vaticom zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu.

Nosilac dozvole i proizvođač**Nosilac dozvole**

MEDICOPHARMACIA DOO BEOGRAD

Partizanske Avijacije 4

Beograd-Novi Beograd

Proizvođač

GILEAD SCIENCES IRELAND UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

Co. Cork

Irska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jul, 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-02088-17-001 od 06.07.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

Terapijske indikacije

Lek Epclusa je namenjen za lečenje hroničnog hepatitisa C (HCV) kod odraslih osoba (videti odeljke Doziranje i način primene, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Doziranje i način primene

Lečenje lekom Epclusa treba da započne i prati lekar iskusan u lečenju pacijenata sa HCV infekcijom.

Doziranje

Preporučena doza leka Epclusa je jedna tableta jednom dnevno sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Tabela 1: Preporučena terapija i njeno trajanje za sve HCV genotipove

Populacija pacijenta ^a	Terapija i trajanje terapije
Pacijenti bez ciroze i pacijenti sa kompenzovanom cirozom	Epclusa tokom 12 nedelja Dodavanje ribavirina može da se razmotri za pacijente inficirane genotipom 3 i kompenzovanom cirozom (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).
Pacijenti sa dekompenzovanom cirozom	Epclusa + ribavirin tokom 12 nedelja

a. Uključuje pacijente istovremeno inficirane virusom humane imunodeficijencije (HIV) i pacijente sa rekurentnom HCV infekcijom nakon transplantacije jetre (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kada se primenjuje u kombinaciji sa ribavirinom, pogledajte takođe Sažetak karakteristika leka za lek koji sadrži ribavirin.

Kada se ribavirin daje u dve podeljene dnevne doze i sa hranom preporučuje se sledeće doziranje:

Tabela 2: Vodič za doziranje ribavirina kada se daje sa lekom Epclusa pacijentima sa dekompenzovanom cirozom

Pacijent	Doza ribavirina
<i>Child-Pugh-Turcotte</i> (CPT) klasa B ciroza pre transplantacije	1000 mg dnevno za pacijente čija je telesna masa < 75 kg i 1200 mg za one čija je telesna masa ≥ 75 kg
CPT klasa C ciroza pre transplantacije CPT klasa B ili C nakon transplantacije	Ako se početna doza od 600 mg dobro podnosi, doza može da se poveća do najviše 1000/1200 mg (1000 mg za pacijente čija je telesna težina < 75 kg i 1200 mg za pacijente čija je telesna težina ≥ 75 kg). Ako se početna doza ne podnosi dobro, dozu je potrebno smanjiti kako je klinički indicirano na osnovu koncentracije hemoglobina

Ako se ribavirin koristi kod pacijenata inficiranih genotipom 3 sa kompenzovanom cirozom (pre ili nakon transplantacije) preporučena doza ribavirina je 1000/1200 mg (1000 mg za pacijente čija je telesna masa < 75 kg i 1200 mg za pacijente čija je telesna masa ≥ 75 kg).

Za promenu doze ribavirina, pogledajte Sažetak karakteristika leka za lek koji sadrži ribavirin.

Pacijente treba uputiti da, ako se javi povraćanje u roku od 3 sata nakon uzimanja leka, treba da uzmu dodatnu tabletu leka Epclusa. Ako se povraćanje javi nakon više od 3 sata od uzimanja leka, nije potrebna dodatna doza leka Epclusa (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Ako se doza leka Epclusa propusti u roku od 18 sati od normalnog vremena uzimanja, pacijente treba uputiti da uzmu tabletu čim pre i da sledeću dozu uzmu u uobičajeno vreme. Ako je prošlo više od

18 sati pacijente treba uputiti da sačekaju i da sledeću dozu leka Epclusa uzmu u uobičajeno vreme. Pacijente treba uputiti da ne uzimaju duplu dozu leka Epclusa.

Pacijenti kod kojih je prethodna terapija, koja je uključivala NS5A, bila neuspešna

Može da se razmotri Epclusa + ribavirin tokom 24 nedelje (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Bezbednost i efikasnost leka Epclusa nije procenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m²) ili završnim stadijumom bolesti bubrega (ESRD) koji zahteva hemodijalizu (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa A, B ili C) (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Bezbednost i efikasnost leka Epclusa procenjena je kod pacijenata sa cirozom CPT klase B, ali nije kod pacijenata sa cirozom CPT klase C (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Neželjena dejstva i odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Epclusa kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Pacijente treba uputiti da tabletu progutaju celu sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Zbog gorkog ukusa, ne preporučuje se žvakanje ili drobljenje film tablete.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Upotreba sa jakim P-gp i CYP induktorima

Lekovi koji su jaki induktori P-glikoproteina (Pgp) ili citohroma P450 (CYP)(rifampicin, rifabutin, kantarion [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital i fenitoin). Istovremena primena će značajno smanjiti koncentraciju leka sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi i može da dovede do gubitka efikasnosti leka Epclusa (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Epclusa se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže sofosbuvir.

Ozbiljna bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka zabeleženi su kada se sofosbuvir, u kombinaciji sa drugim direktno delujućim antivirusnim lekom (engl. *direct acting antiviral* - DAA), istovremeno koristio s amjodaronom i drugim lekovima koji smanjuju srčanu frekvenciju ili bez njih. Mehanizam nije utvrđen.

Istovremena primena amjodarona bila je ograničena tokom kliničkog razvoja sofosbuvira uz DAA. Slučajevi su potencijalno opasni po život, zato se amjodaron sme koristiti samo kod pacijenata koji uzimaju Epclusa u slučajevima kada se drugi alternativni antiaritmici ne podnose ili su kontraindikovani.

Ako se istovremena primena amjodarona smatra neophodnom, preporučuje se da se pacijent pažljivo prati na početku uzimanja leka Epclusa. Pacijente, za koje je utvrđeno da imaju visok rizik za pojavu bradikardije, treba kontinuirano pratiti tokom 48 sati u odgovarajućem kliničkom okruženju. Zbog dugog poluvreme eliminacije amjodarona, treba takođe sprovesti odgovarajuće praćenje pacijenata koji su prekinuli uzimanje amjodarona unutar nekoliko poslednjih meseci, a započeće terapiju lekom Epclusa.

Sve pacijente koji uzimaju lek Epclusa u kombinaciji sa amjodaronom i drugim lekovima koji smanjuju srčanu frekvenciju, ili bez njih, treba takođe upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te ih treba posavetovati da hitno potraže lekarski savet ukoliko osete te simptome.

Pacijenti kod kojih je prethodna terapija, koja je uključivala NS5A, bila neuspešna

Nema kliničkih podataka koji podržavaju efikasnost kombinacije sofosbuvir/velpatasvir u lečenju pacijenta kod kojih nije bio uspešan terapijski režim u čijem je sastavu bio drugi NS5A inhibitor. Međutim, na osnovu varijanti NS5A povezanih sa rezistencijom (engl. *resistance-associated variants*, RAVs) koje se obično viđaju kod pacijenata kod kojih nije bio uspešan terapijski režim koji u svom sastavu ima drugi NS5A inhibitor, *in vitro* farmakologije velpatasvira i ishoda lečenja režimom sofosbuvir/velpatasvir kod pacijenata koji nisu bili lečeni sa NS5A sa polaznim NS5A RAVs koji su bili uključeni u ASTRAL studije, može da se razmotri lečenje lekom Epclusa + RBV tokom 24 nedelje za pacijente kod kojih je prethodna terapija, koja je u svom sastavu imala NS5A, bila neuspešna i za koje se smatra da su u visokom riziku za kliničku progresiju bolesti i koji nemaju drugih terapijskih opcija.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Bezbednost leka Epclusa nije procenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <30 mL/min./1,73 m²) ili ESRD-om koji zahteva hemodijalizu. Kad se lek Epclusa primenjuje u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte takođe Sažetak karakteristika leka za ribavirin za pacijente sa klirensom kreatinina < 50 mL/min (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Upotreba sa umerenim P-gp ili CYP induktorima

Lekovi koji su umereni Pgp ili CYP induktori (npr. okskarbazepin, modafinil ili efavirenc) mogu da smanje koncentraciju sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi, što može dovesti do smanjenog terapijskog efekta leka Epclusa. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova i leka Epclusa (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Primena s određenim antiretrovirusnim režimima za lečenje HIV-a

Pokazalo se da lek Epclusa povećava izloženost tenofoviru, naročito kada se primenjuje zajedno sa kombinacijom lekova za lečenje HIV-a koja sadrži tenofovir disoproksil fumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Bezbednost tenofovir disoproksil fumarata kada se primenjuje uz Epclusa i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je uzeti u obzir moguće rizike i koristi povezane sa istovremenom primenom leka Epclusa i tablete sa fiksnom kombinacijom doza elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofovir disoproksil fumarata ili tenofovir disoproksil fumarata koji se daje zajedno sa pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. atazanavirom ili darunavirom), naročito kod pacijenata sa povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Pacijente koji uzimaju lek Epclusa istovremeno sa kombinacijom elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproksil fumarat ili tenofovir disoproksil fumaratom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze treba pratiti zbog neželjenih reakcija povezanih sa tenofovirom. Pročitajte sažetke karakteristika leka za tenofovir disoproksil fumarat, emtricitabin/tenofovir disoproksil fumarat ili

elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproksil fumarat za preporuke o praćenju funkcije bubrega.

Istovremena infekcija HCV/HBV (virusom hepatitisa B)

Tokom i nakon lečenja sa direktno delujućim antivirusnim lekovima prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B virusne infekcije (HBV), neke od njih sa smrtnim ishodom. Pre započinjanja terapije treba uraditi analize za skrining HBV-a. Pacijenti sa koinfekcijom HBV/HBC su u riziku od reaktivacije HBV infekcije i zato ih treba pratiti i lečiti u skladu sa trenutnim kliničkim smernicama.

CPT klasa C ciroza

Bezbednost i efikasnost leka Epclusa nije procenjena kod pacijenata sa cirozom CPT klase C (videti odeljke Neželjena dejstva i odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Pacijenti kojima je transplantirana jetra

Nije procenjena bezbednost i efikasnost leka Epclusa u lečenju pacijenata sa HCV infekcijom kojima je transplantirana jetra. Lečenje lekom Epclusa u skladu sa preporučenim doziranjem (videti odeljak Doziranje i način primene) treba da se sprovodi na osnovu procene dobrobiti i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Budući da lek Epclusa sadrži sofosbuvir i velpatasvir, sve interakcije koje su utvrđene sa ove dve aktivne supstance zasebno mogu nastati i sa lekom Epclusa.

Mogućnost uticaja leka Epclusa na druge lekove

Velpatasvir je inhibitor transportera leka P-gp, proteina rezistencije na lekove kod karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), transportnih polipeptida za organske anjone (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 i OATP1B3. Istovremena primena leka Epclusa sa lekovima koji su supstrat ovih transportnih proteina može dovesti do povećane izloženosti takvim lekovima. Pogledajte Tabelu 3 za primere interakcija sa supstratima za P-gp (digoksin), BCRP (rosuvastatin) i OATP (pravastatin).

Mogućnost uticaja drugih lekova na lek Epclusa

Sofosbuvir i velpatasvir su supstrati za transportere lekova P-gp i BCRP. Velpatasvir je takođe supstrat za transporter leka OATP1B. *In vitro* je zabeležena spora metabolička izmena velpatasvira putem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4. Lekovi koji su jaki Pgp induktori ili jaki induktori CYP2B6, CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, kantarion, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) mogu značajno da smanje koncentraciju sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi i tako da dovedu do smanjenog terapijskog efekta sofosbuvir/velpatasvira. Kontraindikovana je istovremena primena ovih lekova i leka Epclusa (videti odeljak Kontraindikacije). Lekovi koji su umereni Pgp ili CYP induktori (npr. okskarbazepin, modafinil ili efavirenc) mogu da smanje koncentraciju sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi, što može dovesti do smanjenog terapijskog efekta leka Epclusa. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova i leka Epclusa (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Istovremena primena sa lekovima koji inhibišu P-gp ili BCRP može povećati koncentraciju sofosbuvira ili velpatasvira u plazmi. Lekovi koji inhibiraju OATP, CYP2B6, CYP2C8 ili CYP3A4 mogu da povećaju koncentraciju velpatasvira u plazmi. Kada se primenjuje lek Epclusa ne očekuju se klinički značajne interakcije lekova posredovane inhibitorima proteina P-gp, BCRP, OATP ili CYP450; Epclusa može da se istovremeno primenjuje sa inhibitorima P-gp, BCRP, OATP ili CYP.

Pacijenti lečeni antagonistima vitamina K

Pošto se funkcija jetre može promeniti tokom lečenja lekom Epclusa, preporučuje se pažljivo praćenje INR-a (engl. *International Normalised Ratio*).

Interakcije leka Epclusa sa drugim lekovima

U tabeli 3 nalazi se spisak ustanovljenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija lekova (gde je 90% interval poverenja [IP] odnos geometrijske srednje vrednosti najmanjih kvadrata [engl. *geometric least squares mean*, GLSM] bio unutar „↔“, iznad „↑“, ili ispod „↓“ unapred određenih granica interakcije). Opisane interakcije lekova zasnivaju se na ispitivanjima sprovedenim sa sofosbuvikom/velpatasvirom ili velpatasvirom i sofosbuvikom kao pojedinačnim lekovima ili su predviđene interakcije lekova koje mogu da nastanu sa sofosbuvikom/velpatasvirom. Tabela nije konačna.

Tabela 3: Interakcije između leka Epclusa i drugih lekova

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a,b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
LEKOVI KOJI SMANJUJU KISELOST					
					Rastvorljivost velpatasvira smanjuje se sa povećanjem pH. Očekuje se da će lekovi koji povećavaju želudačnu pH smanjiti koncentraciju velpatasvira.
<i>Antacidi</i>					
Npr. aluminijum ili magnezijum hidroksid; kalcijum karbonat (Porast želudačne pH)	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Preporučuje se odvojena primena antacida i leka Epclusa u razmaku od 4 sata.
<i>Antagonisti H2-receptora</i>					
Famotidin (40 mg pojedinačna doza)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg pojedinačna doza) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti H2-receptora mogu se primenjivati istovremeno sa lekom Epclusa ili u nekom vremenskom razmaku od uzimanja leka Epclusa u dozi koja ne prelazi doze uporedive sa dozom famotidina od 40 mg dva puta dnevno.
Famotidin primenjen istovremeno sa lekom Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e					
(Povećanje želudačne pH)					
Famotidin (40 mg pojedinačna doza)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg pojedinačna doza) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidin primenjen 12 sati pre leka Epclusa ^d	Velpatasvir	↔	↔		
(Povećanje želudačne pH)					

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a,b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inhibitori protonске pumpe</i>					
Omeprazol (20 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg pojedinačna doza natašte) ^c Omeprazol primenjen istovremeno sa lekom Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Povećanje želudačne pH)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Ne preporučuje se istovremena primena sa inhibitorima protonске pumpe. Ako se smatra da je istovremena primena neophodna onda se lek Epclusa treba uzimati sa hranom i 4 sata pre inhibitora protonске pumpe u maksimalnim dozama koje su uporedive sa 20 mg omeprazola.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg pojedinačna doza na pun stomak) ^c Omeprazol primenjen 4 časa nakon leka Epclusa ^d (Povećanje želudačne pH)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARITMICI					
Amjodaron	Interakcije nisu ispitane. Efekat na koncentracije amjodarona, velpatasvira i sofosbuvira nije poznat.				Upotrebljavati samo ako nije dostupna alternativa. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lek primenjuje sa lekom Epclusa (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva).
Digoksin	Ispitivane su samo interakcije sa velpatasvirom. <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir				Istovremena primena leka Epclusa sa digoksinom može povećati koncentraciju digoksina. Potreban je oprez i preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija digoksina kad se primenjuje istovremeno s lekom Epclusa.
Digoxin (0,25 mg pojedinačna doza) ^f / velpatasvir (100 mg pojedinačna doza) (Inhibicija P-gp)	Nije ispitan efekat izloženosti velpatasviru <i>Očekivano:</i> ↔ Velpatasvir <i>Videno:</i> Digoksin				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a,b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKOAGULANSI					
Dabigatran eteksilat (Inhibicija P-gp)	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Kada se dabigatran eteksilat primenjuje istovremeno sa lekom Epclusa, preporučuje se kliničko praćenje u okviru koga se traže znakovi krvarenja i anemije. Pomoću testova koagulacije mogu se identifikovati pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja zbog povećane izloženosti dabigatranu.
Antagonisti vitamina K	Interakcije nisu ispitane				Prilikom primene svih antagonista vitamina K preporučuje se pažljivo praćenje INR-a. To se preporučuje jer tokom lečenja lekom Epclusa može doći do promene u funkciji jetre.
ANTIKONVULZIVI					
Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital (Indukcija P-gp i CYP)	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Primena leka Epclusa je kontraindikovana sa karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom, jakim induktorima P-gp i CYP (videti odeljak Kontraindikacije).
Okskarbazepin (Indukcija P-gp i CYP)	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Očekuje se da će istovremena primena leka Epclusa sa okskarbazepinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i velpatasvira što dovodi do smanjenog terapijskog efekta leka Epclusa. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
ANTIMIKOTICI					
Ketokonazol	Ispitivane su samo interakcije sa velpatasvirom <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir				Nije potrebno prilagodavanje doze leka Epclusa ili ketokonazola.
Ketokonazol (200 mg dvaput dnevno)/ velpatasvir (100 mg pojedinačna doza) ^d	Nije ispitan efekat izloženosti ketokonazolu. <i>Očekivano:</i> ↔ Ketokonazol				
(Inhibicija P-gp i CYP) Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Posakonazol ^e Isavukonazol ^e	<i>Videno:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a,b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LEKOVI					
Rifampicin (600 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir (400 mg pojedinačna doza) ^d (Indukcija P-gp i CYP)	Nije ispitan efekat izloženosti rifampicinu. <i>Očekivano:</i> ↔ Rifampicin <i>Videno:</i> Sofosbuvir				Primena leka Epclusa kontraindikovana je sa primenom rifampicina, jakim induktorom Pgp i CYP (videti odeljak Kontraindikacije).
		↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg jednom dnevno)/ velpatasvir (100 mg pojedinačna doza) (Indukcija P-gp i CYP)	Nije ispitan efekat izloženosti rifampicinu. <i>Očekivano:</i> ↔ Rifampicin <i>Videno:</i> Velpatasvir				
		↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutin Rifapentin (Indukcija P-gp i CYP)	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Primena leka Epclusa kontraindikovana je sa primenom rifabutina, jakim induktorom Pgp i CYP (videti odeljak Kontraindikacije). Očekuje se da će istovremena primena leka Epclusa sa rifabutinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i velpatasvira što dovodi do smanjenog terapijskog efekta leka Epclusa. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
ANTIVIRUSNI LEKOVI ZA LEČENJE HIV INFEKCIJE: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE					
Tenofovir disoproksil fumarat	Pokazano je da lek Epclusa povećava izloženost tenofovirusu (P-gp-inhibicija). Povećanje izloženosti tenofovirusu (AUC i C _{max}) bilo je oko 40-80% tokom istovremenog lečenja lekom Epclusa i sa tenofovir disoproksil fumaratom/emtricitabinom kao delom različitih anti HIV terapijskih režima. Pacijenta koji istovremeno prima tenofovir disoproksil fumarat i lek Epclusa treba pratiti u pogledu neželjenih efekata koji su povezani sa primenom tenofovir disoproksil fumarata. Za preporuke u vezi praćenja funkcije bubrega pogledajte Sažetak karakteristika leka za lek koji sadrži tenofovir disoproksil fumarat (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).				
Efavirenc/ emtricitabin/ tenofovir disoproksil fumarat	Efavirenc	↔	↔	↔	Očekuje se da će istovremena primena leka Epclusa sa efavirencem/ emtricitabinom/
	Sofosbuvir	↑ 1,2	↔		

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije (600/ 200/ 300 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno) ^{c, d}	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a, b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa tenofovir disoproksil fumaratom smanjiti koncentraciju velpatasvira Ne preporučuje se istovremena primena leka Epclusa sa kombinacijama koje sadrže efavirenc (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
		(1,1; 1,7)			
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir disoproksil fumarat (200/ 25/ 300 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili emtricitabina / rilpivirina / tenofovir disoproksil fumarata.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ANTIVIRUSNI LEKOVI ZA LEČENJE HIV INFEKCIJE: INHIBITORI HIV PROTEAZE					
Atazanavir pojačan ritonaviro (300 mg/ 100 mg jednom dnevno) + emtricitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/ 300 mg jednom dnevno)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa, atazanavira (pojačanog ritonaviro) ili emtricitabina / tenofovir disoproksil fumarata.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunavir pojačan ritonaviro (800 mg/ 100 mg jednom dnevno) + emtricitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/ 300 mg jednom dnevno)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa, darunavira (pojačanog ritonaviro) ili emtricitabina / tenofovir disoproksil fumarata.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir pojačan ritonaviro (4x200 mg/ 50 mg jednom dnevno) + emtricitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/ 300 mg jednom dnevno)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa, lopinavira (pojačanog ritonaviro) ili emtricitabina / tenofovir disoproksil fumarata.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a,b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRUSNI LEKOVİ ZA LEČENJE HIV INFEKCIJE: INHIBITORI INTEGRAZE					
Raltegravir (400 mg dvaput dnevno) ^g + emtricitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (200 mg/ 300 mg jednom dnevno)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa, raltegravira ili emtricitabina / tenofovir disoproksil fumarata.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir alafenamil fumarat (150/ 150/ 200/ 10 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili elvitegravira/ kobicistata/ emtricitabina/ tenofovir alafenamil fumarata.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir alafenamid	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (150/ 150/ 200/ 300 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili elvitegravira/ kobicistata/ emtricitabina/ tenofovir disoproksil fumarata.
	Kobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2; 1,3)	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg jednom dnevno)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednom dnevno)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili dolutegravira.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
BILJNI DODACI					
Kantarion (Indukcija P-gp i CYP)	Interakcije nisu ispitane. Očekivano: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Primena leka Epclusa je kontraindikovana sa primenom kantariona, jakim induktorom Pgp i CYP (videti odeljak Kontraindikacije).

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a,b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE					
Rosuvastatin	Ispitivane su samo interakcije sa velpatasvirom <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir				Istovremena primena leka Epclusa sa rosuvastatinom može značajno povećati koncentraciju rosuvastatina što je povezano s povećanim rizikom od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Rosuvastatin u dozi koja ne prelazi 10 mg može da se primenjuje sa lekom Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg pojedinačna doza)/ velpatasvir (100 mg jednom dnevno) ^d	<i>Viđeno:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Inhibicija OATP1B i BCRP)	Nije ispitan efekat izloženosti velpatasviru <i>Očekivano:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Ispitivane su samo interakcije sa velpatasvirom <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir				Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili pravastatina.
Pravastatin (40 mg pojedinačna doza)/ velpatasvir (100 mg jednom dnevno) ^d	<i>Viđeno:</i> Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Inhibicija OATP1B)	Nije ispitan efekat izloženosti velpatasviru <i>Očekivano:</i> ↔ Velpatasvir				
Drugi statini	<i>Očekivano:</i> ↑ Statini				Ne mogu se isključiti interakcije sa drugim inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Kad se primenjuju sa lekom Epclusa, potrebno je pažljivo praćenje zbog neželjenih dejstava statina i ako je potrebno treba smanjiti dozu statina.

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a,b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
OPIOIDNI ANALGETICI					
Metadon (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg/dnevno])/sofosbuvir (400 mg jednom dnevno) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili metadona.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadon	Ispitivane su samo interakcije sa sofosbuvikom <i>Očekivano:</i> ↔ Velpatasvir				
IMUNOSUPRESIVI					
Ciklosporin (600 mg pojedinačna doza)/sofosbuvir (400 mg pojedinačna doza) ^f	Ciklosporin	↔	↔		Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili ciklosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporin (600 mg pojedinačna doza) ^f / velpatasvir (100 mg pojedinačna doza) ^d	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili ciklosporina.
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrolimus (5 mg pojedinačna doza) ^f /sofosbuvir (400 mg pojedinačna doza) ^d	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Nije potrebno prilagođavanje doze leka Epclusa ili takrolimusa.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimus	Nije ispitan efekat izloženosti velpatasviru. <i>Očekivano:</i> ↔ Velpatasvir				

Lekovi prema terapijskim oblastima/Mogući mehanizam interakcije	Efekti na koncentracije lekova. Srednja vrednost odnosa (90% interval poverenja) ^{a,b}				Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Epclusa
	Aktivna	C _{max}	AUC	C _{min}	
ORALNI KONTRACEPTIVI					
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg jednom dnevno) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavanje doze oralnih kontraceptiva.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ velpatasvir (100 mg jednom dnevno) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Srednja vrednost odnosa (90% IP) farmakokinetike lekova istovremeno primenjenih sa jednim ispitivanim lekom ili u kombinaciji. Bez efekta = 1,00.

b. Sva ispitivanja interakcija sprovedena su kod zdravih dobrovoljaca.

c. Primenjen kao Epclusa.

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

e. Ovo su lekovi iz iste klase za koje se mogu predvideti slične interakcije.

f. Granica bioekvivalencije/ekvivalencije od 80-125%.

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

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni sofosbuvira, velpatasvira ili leka Epclusa kod trudnica ograničeni (manje od 300 iznetih trudnoća).

Sofosbuvir

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan efekat na reprodukciju (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Nije bilo moguće u potpunosti proceniti granice izloženosti sofosbuviru koje se postižu kod pacova u odnosu na izloženost kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Velpatasvir

Ispitivanja na životinjama pokazala su moguću vezu sa štetnim efektom na reprodukciju (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Kao mera opreza, ne preporučuje se primena leka Epclusa tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se sofosbuvir i njegovi metaboliti ili velpatasvir izlučuju u majčino mleko.

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

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Zato lek Epclusa ne treba koristiti tokom perioda dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju leka Epclusa na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neželjene reakcije sofosbuvira ili velpatasvira na plodnost.

Ako se ribavirin primenjuje istovremeno sa lekom Epclusa, pogledajte Sažetak karakteristika leka za ribavirin za detaljne preporuke u vezi trudnoće, kontracepcije i dojenja.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Epclusa nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Procena bezbednosti leka Epclusa zasnovana je na objedinjenim podacima iz kliničkih studija faze 3 u kojima su učestvovali pacijenti sa infekcijom HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 (sa ili bez kompenzovane ciroze) uključujući 1035 pacijenata koji su uzimali lek Epclusa tokom 12 nedelja.

Udeo pacijenata kod kojih je lečenje trajno prekinuto zbog neželjenih dejstava iznosio je 0,2%, a udeo pacijenata koji su iskusili bilo koja ozbiljna neželjena dejstva bio je 3,2% kod pacijenta koji su uzimali lek Epclusa tokom 12 nedelja. U studijama su glavobolja, umor i mučnina (incidencija $\geq 10\%$) bile najčešće neželjene reakcije koje su se javile tokom lečenja i koje su prijavljene kod pacijenata lečenih 12 nedelja lekom Epclusa. Prijavljeno je da su ovi i drugi neželjeni događaji imali sličnu učestalost javljanja i kod pacijenta koji su dobijali placebo u poređenju sa pacijentima koji su lečeni lekom Epclusa.

Pacijenti sa dekompenzovanom cirozom

Bezbednosni profil leka Epclusa procenjivan je u otvorenoj studiji u kojoj su pacijenti sa cirozom CPT klase B dobijali lek Epclusa tokom 12 nedelja (n=90), Epclusa + RBV tokom 12 nedelja (n=87) ili lek Epclusa tokom 24 nedelje (n=90). Zabeleženi neželjeni efekti bili su u skladu sa očekivanim kliničkim sekvelama dekompenzovane bolesti jetre ili poznatim profilom toksičnosti ribavirina za pacijente koji su uzimali lek Epclusa u kombinaciji sa ribavirinom.

Od 87 pacijenata koji su lečeni kombinacijom Epclusa + RBV tokom 12 nedelja kod 23% pacijenata došlo je do pada hemoglobina ispod 10 g/dL i kod 7% je došlo da pada ispod 8,5 g/dL tokom lečenja. Primena ribavirina je prekinuta kod 15% pacijenata lečenih kombinacijom Epclusa + RBV tokom 12 nedelja zbog pojave neželjenih događaja.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Srčane aritmije

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka zabeleženi su kada se sofosbuvir, u kombinaciji sa drugim direktno delujućim antivirusnim lekom, istovremeno koristio s amjodaronom i/ili sa drugim lekovima koji smanjuju srčanu frekvenciju (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilacu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0) 11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Najviše zabeležene doze sofosbuvira i velpatasvira bile su pojedinačne doze od 1200 mg i 500 mg, respektivno. U tim ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima nije bilo nepovoljnih efekata opaženih pri ovim dozama, a neželjeni događaji imali su sličnu učestalost i težinu kao i ona zabeležena u grupama koje su primale placebo. Efekti većih doza/ekspozicija nisu poznati.

Nije dostupan specifičan antidot za predoziranje lekom Epclusa. U slučaju predoziranja, pacijent se mora pratiti u pogledu znakova toksičnosti. Lečenje predoziranja lekom Epclusa sastoji se od opštih mera potpore uključujući praćenje vitalnih znakova kao i posmatranje kliničkog stanja pacijenta. Hemodijalizom se može efikasno odstraniti glavni cirkulišući metabolit sofosbuvira, GS-331007, uz procenat ekstrakcije od 53%. Hemodijaliza najverovatnije neće dovesti do značajnog uklanjanja velpatasvira jer je velpatasvir u visokom procentu vezan za proteine plazme.

Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Intragranularno

Kopovidon

Celuloza, mikrokristalna

Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat

Ekstragranularno

Magnezijum-stearat

Film obloga Opadry II Pink 85F94644

Polivinilni alkohol

Titan-dioksid

Polietilenglikol/Makrogol 3350

Talk

Gvožđe(III)-oksid, crveni

Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

Rok upotrebe

2 godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka Epclusa je boca (75mL) od polipropilena visoke gustine (HDPE), bele boje sa 28 film tableta i poliestarskom vaticom zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa Uputstvom za lek i 1 bocom (75mL) od polipropilena visoke gustine (HDPE), bele boje sa 28 film tableta i poliestarskom vaticom zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.