

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety
Epclusa 200 mg/50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg.

Epclusa 200 mg/50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 200 mg a velpatasvirum 50 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety

Růžové potahované tablety ve tvaru kosočtverce o velikosti 20 mm x 10 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „7916“ na druhé straně.

Epclusa 200 mg/50 mg potahované tablety

Růžové oválné potahované tablety o velikosti 14 mm x 7 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „S/V“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Epclusa je indikován k léčbě chronické virové hepatitidy C (HCV) u pacientů ve věku od 3 let (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Epclusa musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s HCV infekcí.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Epclusa u dospělých je jedna tableta o obsahu 400 mg/100 mg užívaná perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Epclusa u pediatrických pacientů ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce 3.

Přípravek Epclusa ve formě granulí je dostupný k léčbě chronické infekce HCV u pediatrických pacientů ve věku od 3 let, kteří mají potíže s polykáním potahovaných tablet. U pacientů s tělesnou

hmotností < 17 kg se nedoporučuje podávat tablety - viz souhrn údajů o přípravku pro Epclusa 200 mg/50 mg nebo 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku.

Tabulka 1: Doporučená léčba a doba léčby u dospělých bez ohledu na genotyp HCV

Populace dospělých pacientů ^a	Léčba a trvání
Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou	Epclusa po dobu 12 týdnů U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou lze zvážit přidání ribavirinu (viz bod 5.1).
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou	Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů

a. včetně pacientů současně infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV) a pacientů s rekurentní infekcí HCV po transplantaci jater (viz bod 4.4).

Při použití v kombinaci s ribavirinem si přečtěte také souhrn údajů o přípravku pro léčivý přípravek obsahující ribavirin.

Pokud je ribavirin podáván ve dvou dílčích dávkách denně spolu s jídlem, doporučuje se u dospělých následující dávkování:

Tabulka 2: Pokyny pro dávkování ribavirinu, je-li podáván s přípravkem Epclusa dospělým pacientům s dekompenzovanou cirhózou

Dospělý pacient	Dávka ribavirinu
Před transplantací jater s cirhózou třídy B podle Child-Pugh-Turcotta (CPT):	1 000 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg
Před transplantací jater s cirhózou třídy C dle CPT	Iniciální dávka 600 mg, kterou lze titrovat až na maximální dávku 1 000/1 200 mg (1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg), pokud je dobře snášena. Jestliže iniciální dávka není dobře tolerována, je nutno dávku snížit na základě klinické indikace podle hladin hemoglobinu.
Po transplantaci jater s cirhózou třídy B nebo C dle CPT	

Pokud se ribavirin používá u dospělých pacientů infikovaných genotypem 3 s kompenzovanou cirhózou (před transplantací nebo po transplantaci), doporučená dávka ribavirinu je 1 000/1 200 mg (1 000 mg u dospělých pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u dospělých pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg).

Pro úpravu dávky ribavirinu si přečtěte souhrn údajů o přípravku pro léčivé přípravky obsahující ribavirin.

Tabulka 3: Doporučená léčba a doba léčby u pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 18 let bez ohledu na genotyp HCV užívajících přípravek Epclusa ve formě tablet*

Tělesná hmotnost (kg)	Dávkování přípravku Epclusa ve formě tablet	Denní dávka sofosbuviru/velpatasviru	Doporučený léčebný režim
≥ 30	jedna tableta o obsahu 400 mg/100 mg jednou denně nebo dvě tablety o obsahu 200 mg/50 mg jednou denně	400 mg/100 mg/den	Přípravek Epclusa po dobu 12 týdnů
od 17 do < 30	jedna tableta o obsahu 200 mg/50 mg jednou denně	200 mg/50 mg/den	

*Přípravek Epclusa je rovněž dostupný ve formě granulí k léčbě pediatrických pacientů ve věku od 3 let s chronickou infekcí HCV. Pro pacienty s tělesnou hmotností < 17 kg viz souhrn údajů o přípravku pro Epclusa 200 mg/50 mg nebo 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku.

Pacienty je třeba poučit, že pokud zvrací do 3 hodin po užití přípravku, mají užít další tabletu přípravku Epclusa. Jestliže zvrací za více než 3 hodiny po užití přípravku, není potřebná další dávka přípravku Epclusa (viz bod 5.1).

V případě vynechání dávky přípravku Epclusa je třeba pacienty poučit, aby užili tabletu co nejdříve, pokud neuplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, a další dávku pak užili v obvyklou dobu. Pokud uplynulo více než 18 hodin, je třeba pacienty poučit, aby počkali a užili další dávku přípravku Epclusa v obvyklou dobu. Pacienti musí být poučeni, že nesmí užít dvojnásobnou dávku přípravku Epclusa.

Dospělí pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A

Lze zvážit podávání přípravku Epclusa + ribavirinu po dobu 24 týdnů (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování přípravku Epclusa.

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujících hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Epclusa může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (stupeň A, B nebo C podle Child-Pugha-Turcotta [CPT]) není potřebná úprava dávkování přípravku Epclusa (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa byly hodnoceny u pacientů s cirhózou třídy B podle CPT, ale nebyly hodnoceny u pacientů s cirhózou třídy C podle CPT (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa u dětí ve věku méně než 3 roky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je třeba poučit, že tabletu(y) je nutno polykat celou(é) s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahované tablety kousat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-glykoproteinu (P-gp) a/nebo silnými induktory cytochromu P450 (CYP) (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Epclusa nemá být podáván soubežně s jinými léčivými přípravky obsahujícími sofosbuvir.

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby infekce HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Epclusa používán pouze tehdy, jestliže jiná dostupná antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsaným způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahájili léčbu přípravkem Epclusa.

Všichni pacienti, kteří souběžně užívají nebo v nedávné době užívali amiodaron, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy C/B)

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antiviroty. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A

Nejsou k dispozici žádné údaje podporující účinnost sofosbuviru/velpatasviru při léčbě pacientů, u kterých selhala léčba režimem zahrnujícím jiný inhibitor NS5A. Nicméně může být zvažena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresu klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti a to na základě *in vitro* farmakologie velpatasviru a výsledků léčby sofosbuvirem/velpatasvirem u pacientů dosud neléčených NS5A s výchozími NS5A RAV zařazených do studií ASTRAL, kde NS5A rezistentní varianty (RAV) byly typicky pozorovány u pacientů, u kterých selhala léčba jinými režimy zahrnujícími inhibitor NS5A.

Porucha funkce ledvin

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Epclusa může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 5.1 a 5.2). Jestliže je přípravek Epclusa užíván v kombinaci s ribavirinem, přečtěte si také informace v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující ribavirin týkající se pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min (viz bod 5.2).

Užívání se středně silnými induktory P-gp a/nebo středně silnými induktory CYP

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp a/nebo středně silnými induktory CYP (např. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin nebo rifapentin), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést tak ke snížení terapeutického účinku

přípravku Epclusa. Souběžné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Epclusa se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV

Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro optimalizaci farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Epclusa a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky nebyla stanovena. Je třeba zvážit možná rizika a přínosy související se souběžným podáváním přípravku Epclusa spolu s tabletou obsahující fixní kombinaci dávek elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem podávaným spolu s potencovaným inhibítorem proteázy HIV (např. atazanavirem nebo darunavirem), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem poruchy funkce ledvin. U pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s elvitegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a potencovaným inhibítorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Doporučení ohledně sledování funkce ledvin viz souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát, emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát nebo elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antivirovými léky dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antivirovými léky, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antivirovými léky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Cirhóza třídy C dle CPT

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyly u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT (viz bod 5.1) stanoveny.

Pacienti po transplantaci jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyly hodnoceny. Léčba přípravkem Epclusa může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučeným dávkováním (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože přípravek Epclusa obsahuje sofosbuvir a velpatasvir, mohou se při užívání přípravku Epclusa vyskytnout jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto látek jednotlivě.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem Epclusa

Velpatasvir je inhibítorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu (OATP) 1B1 a OATP1B3. Souběžné podávání přípravku Epclusa s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Příklady interakcí s citlivými substráty P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin) a OATP (pravastatin) jsou uvedeny v tabulce 4.

Možnost ovlivnění přípravku Epclusa jinými léčivými přípravky

Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP. Velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. *In vitro* byl pozorován pomalý metabolismus velpatasviru působením CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp a/nebo silnými induktory CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital a fenytoin, rifampicin, rifabutin a třezalka tečkovaná), mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku sofosbuviru/velpatasviru. Souběžné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Epclusa je kontraindikováno (viz bod 4.3). Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp a/nebo CYP (např. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin nebo rifapentin), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Epclusa. Souběžné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Epclusa se nedoporučuje (viz bod 4.4). Souběžné podávání s léčivými přípravky, které inhibují P-gp nebo BCRP, může zvýšit plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru. Léčivé přípravky, které inhibují OATP, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace velpatasviru. Klinicky významné interakce léčivých přípravků s přípravkem Epclusa zprostředkované inhibitory P-gp, BCRP, OATP nebo CYP450 se nepředpokládají; přípravek Epclusa může být souběžně podáván s inhibitory P-gp, BCRP, OATP a CYP.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem Epclusa změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Vliv léčby přímo působícími antivirotyky na léčivé přípravky metabolizované játry

Farmakokinetika léčivých přípravků, které jsou metabolizovány játry (např. imunosupresiva, jako jsou inhibitory kalcineurinu), může být ovlivněna změnami funkce jater během léčby přímo působícími antivirotyky souvisejícími s clearance viru HCV.

Interakce mezi přípravkem Epclusa a jinými léčivými přípravky

Tabulka 4 obsahuje seznam zjištěných nebo potenciálně klinicky významných interakcí mezi léčivými přípravky (kde průměrná hodnota s 90 % intervalem spolehlivosti [CI] získaná metodou nejmenších čtverců [GLSM] je označena jako beze změny, „↔“, zvýšená „↑“ nebo snižená „↓“ k předem definované hodnotě). Popsané interakce mezi léčivými přípravky vycházejí ze studií provedených se sofosbuvirem/velpatasvirem nebo velpatasvirem a sofosbuvirem jako jednotlivými látkami, nebo se jedná o předpokládané interakce mezi léčivými přípravky, které se mohou vyskytnout u sofosbuviru/velpatasviru. Tato tabulka nezahrnuje všechny interakce.

Tabulka 4: Interakce mezi přípravkem Epclusa a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
LÁTKY SNIŽUJÍCÍ ŽALUDEČNÍ ACIDITU					
					Se stoupající hodnotou pH klesá rozpustnost velpatasviru. Lze očekávat, že léčivé přípravky zvyšující žaludeční pH budou snižovat koncentraci velpatasviru.
<i>Antacida</i>					
např. hydroxid hlinitý nebo hydroxid hořečnatý, uhličitan vápenatý (Zvýšení žaludečního pH)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Mezi podáním antacida a přípravku Epclusa se doporučuje odstup 4 hodin.
<i>Antagonisté H₂-receptorů</i>					
Famotidin (40 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka) ^c Famotidin podávaný simultánně s přípravkem Epclusa ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (Zvýšení žaludečního pH)	Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisty H ₂ -receptoru lze podávat simultánně s přípravkem Epclusa nebo postupně v dávce, která nepřekračuje dávky srovnatelné s dávkou famotidinu 40 mg dvakrát denně.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidin (40 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka) ^c Famotidin podávaný 12 hodin před přípravkem Epclusa ^d (Zvýšení žaludečního pH)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>					
Omeprazol (20 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka nalačno) ^c Omeprazol podávaný souběžně s přípravkem Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Zvýšení žaludečního pH)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Je-li souběžné podávání považováno za nezbytné, přípravek Epclusa je třeba podávat s jídlem a užít jej 4 hodiny před podáním inhibitoru protonové pumpy v max. dávkách odpovídajících 20 mg omeprazolu.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka po jídle) ^c Omeprazol podávaný 4 hodiny po přípravku Epclusa ^d (Zvýšení žaludečního pH)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Účinek na koncentrace amiodaronu, velpatasviru a sofosbuviru není znám.				Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatické bradykardii. Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Epclusa se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).
Digoxin	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Souběžné podávání přípravku Epclusa s digoxinem může zvyšovat koncentraci digoxinu. Při souběžném podávání přípravku Epclusa a digoxinu je nutná opatrnost a doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací digoxinu.
Digoxin (0,25 mg jednorázová dávka) ^f /velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) (Inhibice P-gp)	Účinek na expozici velpatasviru-nebyl studován <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir <i>Pozorováno:</i> Digoxin				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKOAGULANCIA					
Dabigatran-etexilát (Inhibice P-gp)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				V případech, kdy je dabigatran-etexilát podáván souběžně s přípravkem Epclusa, se doporučuje klinické monitorování pro sledování známek krvácení a anémie. Pacienty se zvýšeným rizikem krvácení následkem expozice dabigatran-etexilátu pomůže identifikovat test krevní srážlivosti.
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyly zkoumány.				Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Epclusa.
ANTIKNVULZIVA					
Fenytoin Fenobarbital (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s fenobarbitalem a fenytoinem (viz bod 4.3).
Karbamazepin (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s karbamazepinem (viz bod 4.3).
	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxkarbazepin (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Očekává se, že souběžné podávání přípravku Epclusa s oxkarbazepinem snižuje koncentraci sofosbuviru a velpatasviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Epclusa. Souběžné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIMYKOTIKA					
Ketokonazol	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa nebo ketokonazolu.
Ketokonazol (200 mg dvakrát denně)/ velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^d (Inhibice P-gp a CYP)	Účinek na expozici ketokonazolu nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Ketokonazol				
Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Posakonazol ^e Isavukonazol ^e	<i>Pozorováno:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eplusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY					
Rifampicin (600 mg jednou denně)/sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^d (Indukce P-gp a CYP)	Účinek na expozici rifampicinu nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Rifampicin <i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir				Přípravek Eplusa je kontraindikován s rifampicinem (viz bod 4.3).
	↓	↓			
	0,23 (0,19; 0,29)	0,28 (0,24; 0,32)			
Rifampicin (600 mg jednou denně)/velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) (Indukce P-gp a CYP)	Účinek na expozici rifampicinu nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Rifampicin <i>Pozorováno:</i> Velpatasvir				
	↓	↓			
	0,29 (0,23; 0,37)	0,18 (0,15; 0,22)			
Rifabutin (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Velpatasvir <i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir				Přípravek Eplusa je kontraindikován s rifabutinem (viz bod 4.3).
	↓	↓			
	0,64 (0,53; 0,77)	0,76 (0,63; 0,91)			
Rifapentin (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Očekává se, že souběžné podávání přípravku Eplusa s rifapentinem sníží koncentraci sofosbuviru a velpatasviru, což vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Eplusa. Souběžné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY					
Tenofovir-disoproxil-fumarát	Bylo prokázáno, že přípravek Eplusa zvyšuje expozici tenofoviru (inhibice P-gp). Expozice tenofoviru (AUC a C _{max}) se během současné léčby přípravkem Eplusa a tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem v rámci různých režimů léčby infekce HIV zvýšila přibližně o 40–80 %. Pacienti užívající souběžně tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek Eplusa musí být sledováni s ohledem na nežádoucí účinky související s tenofovir-disoproxil-fumarátem. Přečtěte si doporučení týkající se sledování funkce ledvin v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát (viz bod 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (600/200/300 mg/jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Souběžné podávání přípravku Eplusa s efavirenzem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem může snížit koncentraci velpatasviru. Souběžné podávání přípravku Eplusa s režimy zahrnujícími efavirenz není doporučeno (viz bod 4.4).
	Sofosbuvir	↑	↔		
	1,4 (1,1; 1,7)				
	Velpatasvir	↓	↓	↓	
	0,53 (0,43; 0,64)	0,47 (0,39; 0,57)	0,43 (0,36; 0,52)		

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/25/300 mg/jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY HIV PROTEÁZY					
Atazanavir potencionovaný (boosted) ritonavirem (300/100 mg jednou denně) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani atazanaviru (potencionovaného ritonavirem) nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	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 potencionovaný (boosted) ritonavirem (800 mg/100 mg jednou denně) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani darunaviru (potencionovaného ritonavirem) nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir potencionovaný (boosted) ritonavirem (4x200 mg/50 mg jednou denně) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani lopinaviru (potencionovaného ritonavirem) nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	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)	
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY INTEGRÁZY					
Raltegravir (400 mg dvakrát denně) ^g + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani raltegraviru nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát (150/150/200/10 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-alafenamid-fumarátu.
	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-disoproxil-fumarát (150/150/200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg/ jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa nebo dolutegraviru.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY					
Třezalka tečkovaná (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY					
Atorvastatin (40 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^d	<i>Pozorováno:</i> Atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa nebo atorvastatinu.
Rosuvastatin	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Souběžné podávání přípravku Epclusa s rosuvastatinem zvyšuje koncentraci rosuvastatinu, což je spojeno se zvýšeným rizikem myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Rosuvastatin v dávce, která nepřekračuje 10 mg, může být podáván s přípravkem Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka)/ velpatasvir (100 mg jednou denně) ^d (Inhibice OATP1B a BCRP)	<i>Pozorováno:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Účinek na expozici velpatasviru nebyl studován <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir				

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eplusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Pravastatin	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Eplusa nebo pravastatinu.
Pravastatin (40 mg jednorázová dávka)/ velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^d	<i>Pozorováno:</i> Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Inhibice OATP1B)	Účinek na expozici velpatasviru nebyl studován <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir				
Jiné statiny	<i>Očekává se:</i> ↑ Statiny				Nelze vyloučit interakce s jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Při souběžném podávání s přípravkem Eplusa musí být prováděno pečlivé sledování nežádoucích účinků statinů podle potřeby může být dávka statinů snížena.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA					
Methadon (Udržovací terapie methadonem [30 až 130 mg/denně])/sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	R-methadon	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Eplusa nebo methadonu.
	S-methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Methadon	Interakce byly studovány pouze se sofosbuvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir				
IMUNOSUPRESIVA					
Cyklosporin (600 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^f	Cyklosporin	↔	↔		Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Eplusa nebo cyklosporinu při zahájení souběžného podávání. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky cyklosporinu.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Cyklosporin (600 mg jednorázová dávka) ^f /velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^d	Cyklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Takrolimus (5 mg jednorázová dávka) ^f /sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^d	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa nebo tacrolimu při zahájení souběžného podávání. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky takrolimu.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimus	Účinek na expozici velpatasviru nebyl studován Očekává se: ↔ Velpatasvir				
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE					
Norgestimát/ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ethinylestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování perorální antikoncepce.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimát/ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ethinylestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg jednou denně) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

- a. Průměrný poměr (90 % CI) farmakokinetických parametrů ve studii souběžně podávaných léčivých přípravků samostatně nebo v kombinaci. Žádný účinek = 1,00.
- b. Všechny studie interakcí jsou prováděné u zdravých dobrovolníků.
- c. Podávaný jako přípravek Epclusa.
- d. Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, hranice 70–143 %.
- e. Tyto léčivé přípravky patří do třídy, kde lze předvídat podobné interakce.
- f. Hranice bioekvivalence/ekvivalence 80–125 %.
- g. Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, hranice 50–200 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání sofosbuviru, velpatasviru nebo přípravku Epclusa těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Sofosbuvir

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Nebylo možné plně odhadnout hranice expozice dosažené pro sofosbuvir u potkanů v porovnání s expozicí u člověka při doporučené klinické dávce (viz bod 5.3).

Velpatasvir

Studie na zvířatech prokázaly možnou souvislost s reprodukční toxicitou (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Epclusa v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se sofosbuvir, jeho metabolity nebo velpatasvir vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování velpatasviru a metabolitů sofosbuviru do mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Epclusa se proto během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Epclusa na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky sofosbuviru nebo velpatasviru na fertilitu.

Pokud je však souběžně s přípravkem Epclusa podáván ribavirin, přečtěte si podrobná doporučení ohledně těhotenství, antikoncepce a kojení v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující ribavirin.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Bezpečnostní profil přípravku Epclusa byl stanoven ve sdružených klinických studiích fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a po uvedení přípravku na trh. Z klinických studií nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky přípravku Epclusa. Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády, když byly přípravky obsahující SOF použity v kombinaci s amiodaronem, a byla pozorována reaktivace HBV u pacientů současně infikovaných HCV/HBV po léčbě DAA (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Vyhodnocení nežádoucích účinků přípravku Epclusa vychází z bezpečnostních údajů získaných v rámci klinických studií a ze zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh. Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 5. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 5: Nežádoucí účinky identifikované u přípravku Epclusa

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	zvracení ^a
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i>	
Časté	vyrážka ^b
Méně časté	angioedém ^b

a. Nežádoucí účinek byl pozorován u pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let

b. Nežádoucí účinek identifikovaný v rámci sledování přípravků obsahujících sofosbuvir/velpatasvir po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými přípravky snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

Poruchy kůže

Frekvence není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom

Pediatrická populace

Pozorované nežádoucí účinky byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích přípravku Epclusa u dospělých. U pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let bylo jako velmi častý nežádoucí účinek na přípravek Epclusa pozorováno zvracení. Hodnocení bezpečnosti přípravku Epclusa u pediatrických pacientů ve věku od 3 let je založeno na údajích z otevřené klinické studie fáze 2 (studie 1143), do které bylo zařazeno 216 pacientů, kteří byli léčeni sofosbuvirem/velpatasvirem po dobu 12 týdnů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejvyšší zdokumentované dávky byly 1200 mg sofosbuviru v jednorázové dávce a 500 mg velpatasviru v jednorázové dávce. V těchto studiích se zdravými dospělými dobrovolníky nebyly při těchto dávkách pozorovány žádné neobvyklé nežádoucí účinky. Účinky vyšších dávek nejsou známy.

Na předávkování přípravkem Epclusa neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování přípravkem Epclusa zahrnuje standardní podpůrná opatření, včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Hemodialýzou lze účinně z oběhu odstranit hlavní metabolit sofosbuviru, GS-331007, s extrakčním poměrem 53 %. Je nepravděpodobné, že by hemodialýza odstranila významné množství velpatasviru, protože velpatasvir se silně váže na proteiny plazmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AP55

Mechanismus účinku

Sofosbuvir je inhibitor RNA polymerázy NS5B viru HCV všech genotypů závislé na RNA, která je nezbytná pro replikaci viru. Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, který je intracelulárně metabolizován na farmakologicky účinný analog uridintrifosfát (GS-461203), který může být inkorporován do HCV RNA polymerázou NS5B a účinkuje jako ukončovací sekvence (terminátor) řetězce. GS-461203 (aktivní metabolit sofosbuviru) není ani inhibitorem lidské DNA a RNA polymerázy ani inhibitorem mitochondriální RNA polymerázy.

Velpatasvir je inhibitor HCV zaměřený na protein HCV NS5A, který je nezbytný pro replikaci RNA a sestavení virionů HCV. Studie *in vitro* selektivní rezistence a zkřížené rezistence ukazují, že mechanismus účinku velpatasviru je zaměřený na NS5A.

Antivirová aktivita

Hodnoty 50% efektivní koncentrace (EC_{50}) sofosbuviru a velpatasviru proti replikonům o úplné délce nebo chimérickým replikonům kódujícím sekvence NS5B a NS5A z laboratorních kmenů jsou uvedeny v Tabulce 6. Hodnoty EC_{50} pro sofosbuvir a velpatasvir proti klinickým izolátům jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 6: Aktivita sofosbuviru a velpatasviru proti laboratorním replikonům o úplné délce nebo chimérickým laboratorním replikonům

Genotyp replikonů	Aktivita sofosbuviru EC_{50} , nM ^a	Aktivita velpatasviru EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002–0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006–0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = Neuplatňuje se.

- Průměrná hodnota z více experimentů u stejného laboratorního replikonu.
- Pro testování byly použity stabilní chimérické 1b replikony nesoucí NS5B geny z genotypu 2b, 5a nebo 6a.
- Data z různých kmenů replikonů NS5A o úplné délce nebo chimérických replikonů NS5A nesoucích geny NS5A o celé délce, které obsahují L31 nebo M31 polymorfismy.
- Data z chimérického replikonu NS5A nesoucího NS5A aminokyseliny 9–184.

Tabulka 7: Aktivita sofosbuviru a velpatasviru proti přechodným replikonům obsahujícím NS5A nebo NS5B z klinických izolátů

Genotyp replikonů	Replikony obsahující NS5B z klinických izolátů		Replikony obsahující NS5A z klinických izolátů	
	Počet klinických izolátů	Medián EC_{50} sofosbuviru, nM (rozmezí)	Počet klinických izolátů	Medián EC_{50} velpatasviru, nM (rozmezí)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)
2a	15	29 (14–81)	8	0,011 (0,006–0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)

NA = Neuplatňuje se.

Přítomnost 40 % lidského séra neměla žádný vliv na aktivitu sofosbuviru proti HCV, avšak 13krát snížila aktivitu velpatasviru proti HCV ve srovnání s replikony HCV genotypu 1a.

Vyhodnocení sofosbuviru v kombinaci s velpatasvirem neprokázalo žádný antagonický účinek na snížení hladin HCV RNA v buňkách replikonu.

Rezistence

V buněčné kultuře

Replikony HCV se sníženou citlivostí na sofosbuvir byly vybrány v buněčné kultuře pro více genotypů včetně 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a. Snížená citlivost na sofosbuvir byla spojena s primární substitucí S282T v polymeráze NS5B u všech genotypů testovaných replikonů. Cílená bodová substituční mutagenese substituce S282T v replikonech 1 až 6 genotypů vedla ke 2 až 18násobnému snížení citlivosti na sofosbuvir a ke snížení replikační kapacity viru o 89 až 99 % ve srovnání s odpovídajícím divokým typem. V biochemických analýzách byla schopnost aktivního trifosfátu sofosbuviru (GS-461203) inhibovat rekombinantní NS5B polymerázu z genotypů 1b, 2a, 3a a 4a se substitucí S282T snížena v porovnání s jeho schopností inhibovat divoký typ rekombinantní NS5B polymerázy, což je naznačeno 8,5 až 24násobným zvýšením 50 % inhibiční koncentrace (IC₅₀).

In vitro byla provedena selekce replikonů HCV se sníženou citlivostí na velpatasvir v buněčné kultuře s více genotypy včetně 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a a 6a. Byly vybrány varianty NS5A spojené s rezistencí na pozicích 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 a 93. Pro 2 nebo více genotypy byly vybrány varianty spojené s rezistencí (RAV) F28S, L31I/V a Y93H. Cílená bodová mutagenese známých NS5A RAVs ukázala, že substituce vedoucí k > 100násobnému snížení citlivosti velpatasviru, jsou M28G, A92K a Y93H/N/R/W u genotypu 1a, A92K u genotypu 1b, C92T a Y93H/N u genotypu 2b, Y93H u genotypu 3 a L31V a P32A/L/Q/R u genotypu 6. Žádné individuální testované substituce u genotypů 2a, 4a nebo 5a nevedly k > 100násobnému snížení citlivosti na velpatasvir. Kombinace těchto variant často prokázaly vyšší snížení citlivosti na velpatasvir než samotné jednotlivé RAVs.

V klinických studiích

Studie u pacientů bez cirhózy a pacientů s kompenzovanou cirhózou

V souhrnné analýze pacientů bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří užívali přípravek Epclusa po dobu 12 týdnů ve třech studiích fáze 3, 12 pacientů (2 s genotypem 1 a 10 s genotypem 3) splnilo podmínky pro analýzu rezistence v důsledku virologického selhání. Jeden další pacient s HCV infekcí genotypu 3 měl na začátku reinfekci HCV genotypu 1a během virologického selhání a byl vyřazen z virologické analýzy. U žádného pacienta s HCV infekcí genotypu 2, 4, 5 nebo 6 nedošlo k virologickému selhání.

Ze 2 pacientů s genotypem 1 s virologickým selháním měl jeden pacient virus s přítomnou NS5A RAV Y93N a další pacient měl virus s přítomnými NS5A RAVs L31I/V a Y93H během virologického selhání. Oba pacienti měli virus při výchozích přítomných NS5A RAVs. U 2 pacientů nebyly pozorovány při selhání žádné RAVs na NS5B nukleosidový inhibitor (NI).

U 10 pacientů s genotypem 3 s virologickým selháním byla u všech 10 pacientů při selhání pozorována Y93H (6 mělo Y93H po léčbě a 4 pacienti měli Y93H na začátku i po léčbě).

U 10 pacientů nebyly pozorovány při selhání žádné NS5B NI RAVs.

Studie u pacientů s dekompenzovanou cirhózou

V jedné studii fáze 3 u pacientů s dekompenzovanou cirhózou, kteří užívali přípravek Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů, se 3 pacienti (1 s genotypem 1 a 2 s genotypem 3) splnili podmínky pro analýzu rezistence v důsledku virologického selhání. U žádného pacienta s HCV infekcí genotypu 2 nebo 4 ve skupině léčené přípravkem Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů nedošlo k virologickému selhání.

Jeden pacient s virologickým selháním s HCV genotypu 1 neměl žádné NS5A nebo NS5B RAVs během selhání.

U jednoho ze 2 pacientů s genotypem 3 s virologickým selháním byl pozorován výskyt NS5A RAV Y93H během selhání. Další pacient měl na začátku studie virus s Y93H a virologické selhání a během selhání se u něj také vyvinuly nízké hladiny (< 5 %) NS5B NI RAVs N142T a E237G. Farmakokinetická data tohoto pacienta odpovídala nedodržením léčby.

V této studii měli 2 pacienti léčení přípravkem Epclusa po dobu 12 nebo 24 týdnů bez ribavirinu přítomnou NS5B S282T při nízkých hladinách (< 5 %) spolu s L159F.

Účinek počáteční přítomnosti variant HCV spojených s rezistencí na výsledek léčby

Studie u pacientů bez cirhózy a pacientů s kompenzovanou cirhózou

Ve třech klinických studiích fáze 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 a ASTRAL-3) byly provedeny analýzy zjišťující souvislost mezi stávajícími výchozími NS5A RAV a výsledkem léčby u pacientů bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou. Z 1 035 pacientů léčených sofosbuvirem/velpatasvirem ve třech klinických studiích fáze 3 bylo 1 023 pacientů zařazeno do analýzy NS5A RAVs; 7 pacientů bylo vyřazeno, protože ani nedosáhli trvalé virologické odpovědi (SVR12) ani u nich nedošlo k virologickému selhání a 5 dalších pacientů bylo vyřazeno, protože se nepodařilo genové sekvenování NS5A. V souhrnné analýze studií fáze 3 mělo 380/1 023 (37 %) virů pacientů výchozí NS5A RAVs. Pacienti s HCV infekcí genotypu 2, 4 a 6 měli vyšší prevalenci NS5A RAVs (70 %, 63 %, resp. 52 %) v porovnání s pacienty s HCV infekcí genotypu 1 (23 %), genotypu 3 (16 %) a genotypu 5 (18 %).

Výchozí RAV neměly žádný dopad na četnosti SVR12 u pacientů infikovaných HCV genotypu 1, 2, 4, 5 a 6, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 8. Infikovaní pacienti s genotypem 3 s NS5A RAV Y93H na začátku studie měli nižší četnost SVR12 než pacienti bez Y93H po léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 9. Ve studii ASTRAL-3 byla Y93H RAV detekována při výchozím stavu u 9 % pacientů léčených přípravkem Epclusa.

Tabulka 8: SVR12 u pacientů s nebo bez výchozích NS5A RAVs podle HCV genotypu (studie ASTRAL-1, ASTRAL-2 a ASTRAL-3)

	Epclusa po dobu 12 týdnů			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2, 4, 5 nebo 6	Celkem
S jakoukoli výchozí NS5A RAV	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Bez výchozí NS5A RAV	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabulka 9: SVR12 u pacientů s a bez výchozí Y93H, 1 % hraniční hodnota (soubor populace pro analýzu rezistence) ASTRAL 3

	Epclusa po dobu 12 týdnů		
	Všichni pacienti (n = 274)	S cirhózou (n = 80)	Bez cirhózy (n = 197)
Celkem	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 % CI	92,9 % až 98,0 %	82,8 % až 96,4 %	92,8 % až 98,6 %
SVR s Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 % CI	63,9 % až 95,5 %	6,8 % až 93,2 %	69,6 % až 98,8 %
SVR bez Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 % CI	94,3 % až 98,9 %	85,3 % až 97,8 %	95,9 % až 99,9 %

NS5B NI RAV S282T nebyla zjištěna ve výchozí sekvenci NS5B u žádného pacienta ve studiích fáze 3. SVR12 byla dosažena u všech 77 pacientů, kteří měli výchozí NS5B NI RAVs, včetně N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I a S282G+V321I.

Studie u pacientů s dekompenzovanou cirhózou (třída B dle CPT)

V jedné studii fáze 3 (ASTRAL-4) byly provedeny analýzy zkoumající souvislosti mezi stávajícími výchozími NS5A RAVs a výsledkem léčby u pacientů s dekompenzovanou cirhózou. Z 87 pacientů léčených přípravkem Epclusa + RBV bylo 85 pacientů zařazených do analýzy NS5A RAVs; 2 pacienti byli vyřazeni, protože ani nedosáhli SVR12 ani u nich nedošlo k virologickému selhání. Z pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů, mělo 29 % (25/85) výchozí virus s NS5A RAVs 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) a 50 % (1/2) pro pacienty s HCV genotypu 1, 2, 3, resp 4.

SVR12 u pacientů s nebo bez výchozích NS5A RAVs ve skupině přípravku Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů pro tuto studii jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: SVR12 u pacientů s nebo bez výchozích NS5A RAVs podle HCV genotypu (studie ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotypy 2 nebo 4	Celkem
S jakoukoli výchozí NS5A RAV	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Bez výchozí NS5A RAV	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Jeden pacient s genotypem 3, který měl výchozí NS5A RAVs a nedosáhl SVR12, měl NS5A substituci Y93H na začátku studie; farmakokinetická data tohoto pacienta odpovídala nedodržením léčby.

Tři pacienti ve skupině přípravku Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů měli výchozí NS5B NI RAVs (N142T a L159F) a všichni tři pacienti dosáhli SVR12.

Pediatrická populace

Přítomnost NS5A RAV a NS5B RAV neměla vliv na výsledek léčby; všichni pacienti s výchozími NS5A (n=29) nebo NS5B NI (n=6) RAV dosáhli SVR po 12týdenní léčbě přípravkem Epclusa.

Zkřížená rezistence

In vitro data ukazují, že většina NS5A RAVs, které nesou rezistenci proti ledipasviru a daklastaviru, zůstávají citlivé na velpatasvir. Velpatasvir byl plně aktivní proti substituci S282T v NS5B spojené s rezistencí na sofosbuvir, přičemž si všechny substituce v NS5A spojené s rezistencí na velpatasvir zachovaly plnou citlivost na sofosbuvir. Sofosbuvir a velpatasvir byly plně aktivní proti substitucím spojeným s rezistencí na jiné antivirové přípravky s přímým účinkem, které mají jiný mechanismus účinku, jako jsou například nenukleosidové inhibitory NS5B a inhibitory proteázy NS3. Účinnost přípravku Epclusa nebyla hodnocena u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba jinými režimy, které zahrnují NS5A inhibitor.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Epclusa byla hodnocena ve třech studiích fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 až 6 s nebo bez kompenzované cirhózy, v jedné studii fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 až 6 s dekompenzovanou cirhózou, v jedné studii fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 až 6 s koinfekcí HCV/HIV-1 a v jedné studii fáze 2 u pacientů s infekcí HCV a s ESRD vyžadující hemodialýzu, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 11.

Tabulka 11: Studie provedené s přípravkem Epclusa u pacientů HCV infekcí genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6

Studie	Populace	Skupiny léčených pacientů (Počty léčených pacientů)
ASTRAL-1	Genotyp 1, 2, 4, 5 a 6 TN a TE bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa po dobu 12 týdnů (624) Placebo po dobu 12 týdnů (116)
ASTRAL-2	Genotyp 2 TN a TE bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa po dobu 12 týdnů (134) SOF+RBV po dobu 12 týdnů (132)
ASTRAL-3	Genotyp 3 TN a TE bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa po dobu 12 týdnů (277) SOF+RBV po dobu 24 týdnů (275)

Studie	Populace	Skupiny léčených pacientů (Počty léčených pacientů)
ASTRAL-4	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 a 6 TN a TE s dekompenzovanou cirhózou třídy B dle CPT	Epclusa po dobu 12 týdnů (90) Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů (87) Epclusa po dobu 24 týdnů (90)
ASTRAL-5	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 a 6 TN a TE bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, s koinfekcí HCV/HIV-1	Epclusa po dobu 12 týdnů (106)
GS-US-342-4062	TN a TE s cirhózou nebo bez cirhózy, s ESRD vyžadujícím dialýzu	Epclusa po dobu 12 týdnů (59)

TN = dosud neléčení pacienti; TE = dříve léčení pacienti (včetně pacientů, u kterých selhal režim léčby zahrnující peginterferon alfa + ribavirin s nebo bez inhibitoru HCV proteázy)

Dávka ribavirinu vycházela z tělesné hmotnosti (1 000 mg denně podávaných ve dvou dílčích dávkách u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg) a byla podávána ve dvou dílčích dávkách při použití v kombinaci se sofosbuvirem ve studiích ASTRAL-2 a ASTRAL-3 nebo v kombinaci s přípravkem Epclusa ve studii ASTRAL-4 study. Úpravy dávkování ribavirinu byly provedeny v souladu s informacemi pro užívání ribavirinu. Hodnoty HCV RNA v séru byly během klinických studií měřeny pomocí testu COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verze 2.0) s nižším limitem kvantifikace (LLOQ) 15 IU/ml. Trvalá virologická odpověď (SVR12) definovaná jako HCV RNA nižší než LLOQ 12 měsíců po ukončení léčby byla primárním cílovým ukazatelem pro stanovení četnosti vyléčení HCV.

Klinické studie u pacientů bez cirhózy a pacientů s kompenzovanou cirhózou

Dospělí infikovaní HCV genotypu 1, 2, 4, 5 a 6 – ASTRAL-1 (studie 1138)

ASTRAL-1 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila 12 týdnů léčby přípravkem Epclusa v porovnání s 12 týdny podávání placeba u pacientů s HCV infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 nebo 6. Pacienti s HCV infekcí genotypu 1, 2, 4 nebo 6 byli randomizováni v poměru 5:1 k léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů nebo k podávání placeba po dobu 12 týdnů. Pacienti s HCV infekcí genotypu 5 byli zařazeni do skupiny léčené přípravkem Epclusa. Randomizace byla stratifikována podle genotypu HCV (1, 2, 4, 6 a neznámý) a výskytu nebo absence cirhózy.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč skupinami přípravku Epclusa a placeba. Ze 740 léčených pacientů byl medián věku 56 let (rozmezí: 18 až 82); 60 % pacientů byli muži; 79 % byli běloši, 9 % byli černoši; 21 % mělo výchozí index tělesné hmotnosti minimálně 30 kg/m²; poměr pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 4, 5, nebo 6: 53 %, 17 %, 19 %, 5 %, resp. 7 %; 69 % mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); 74 % mělo výchozí hladiny HCV RNA minimálně 800 000 IU/ml; 19 % mělo kompenzovanou cirhózu a 32 % bylo dříve léčeno.

Tabulka 12 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-1 podle genotypu HCV. Žádný pacient ve skupině placeba nedosáhl SVR12.

Tabulka 12: SVR12 ve studii ASTRAL-1 podle HCV genotypu

	Epclusa po dobu 12 týdnů (n = 624)							
	Celkem (všechny 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)	Celkem (n = 328)				
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Výsledek u pacientů bez SVR12								
Virologické selhání během léčby	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relaps ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Jiné ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotyp

- a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

Dospělí infikovaní HCV genotypu 2 – ASTRAL-2 (studie 1139)

ASTRAL-2 byla randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila 12 týdnů léčby přípravkem Epclusa v porovnání s 12 týdny léčby SOF+RBV u pacientů s infekcí HCV genotypu 2. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů nebo podávání SOF+RBV po dobu 12 týdnů. Při randomizaci byla použita stratifikace podle výskytu nebo absence cirhózy a předchozí léčby (dosud neléčení *oproti* dříve léčení).

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč oběma léčebnými skupinami. Z 266 léčených pacientů byl medián věku 58 let (rozmezí: 23 až 81); 59 % pacientů byli muži; 88 % byli běloši, 7 % byli černoši; 33 % mělo výchozí index tělesné hmotnosti minimálně 30 kg/m²; 62 % mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); 80 % mělo výchozí hladiny HCV RNA minimálně 800 000 IU/ml; 14 % mělo kompenzovanou cirhózu a 15 % bylo dříve léčeno.

Tabulka 13 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-2.

Tabulka 13: SVR12 ve studii ASTRAL-2 (HCV genotyp 2)

	Epclusa po dobu 12 týdnů (n = 134)	SOF+RBV 12 týdnů (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	0/134	0/132
Relaps ^a	0/133	5 % (6/132)
Jiné ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

- a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

Léčba přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů prokázala statistickou superioritu (p = 0,018) v porovnání s léčbou SOF+RBV po dobu 12 týdnů (léčebný rozdíl +5,2 %; 95 % interval spolehlivosti: +0,2 % až +10,3 %).

Dospělí infikovaní HCV genotypu 3 – ASTRAL-3 (studie 1140)

ASTRAL-3 byla randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila 12 týdnů léčby přípravkem Epclusa v porovnání s 24 týdny léčby SOF+RBV u pacientů s infekcí HCV genotypu 3. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů nebo podávání SOF+RBV po dobu 24 týdnů. Při randomizaci byla použita stratifikace podle výskytu nebo absence cirhózy a předchozí léčby (dosud neléčení *oproti* dříve léčení).

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč oběma léčenými skupinami. Z 552 léčených pacientů byl medián věku 52 let (rozmezí: 19 až 76); 62 % pacientů byli muži; 89 % byli běloši, 9 % byli Asiaty; 1 % byli černoši; 20 % mělo výchozí index tělesné hmotnosti minimálně 30 kg/m²; 61 % mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); 70 % mělo výchozí hladiny HCV RNA minimálně 800 000 IU/ml; 30 % mělo kompenzovanou cirhózu a 26 % bylo dříve léčeno.

Tabulka 14 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-3.

Tabulka 14: SVR12 ve studii ASTRAL-3 (HCV genotyp 3)

	Epclusa po dobu 12 týdnů (n = 277)	SOF+RBV 24 týdnů (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	0/277	< 1 % (1/275)
Relaps ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Jiné ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

Léčba přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů prokázala statistickou superioritu ($p < 0,001$) v porovnání s léčbou SOF+RBV po dobu 24 týdnů (léčebný rozdíl +14,8 %; 95 % interval spolehlivosti: +9,6 % až +20,0 %).

SVR12 pro vybrané podskupiny jsou uvedené v tabulce 15.

Tabulka 15: SVR12 pro vybrané podskupiny ve studii ASTRAL-3 (HCV genotyp 3)

	Epclusa 12 týdnů		SOF+RBV 24 týdnů^a	
	Dosud neléčení pacienti (n = 206)	Dříve léčení (n = 71)	Dosud neléčení pacienti (n = 201)	Dříve léčení (n = 69)
SVR12				
Bez cirhózy	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
S cirhózou	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Pět pacientů s chybějícími informacemi o stavu cirhózy ve skupině SOF+RBV 24 týdnů bylo vyřazeno z analýzy této podskupiny.

Klinické studie u pacientů s dekompenzovanou cirhózou – ASTRAL-4 (studie 1137)

ASTRAL-4 byla randomizovaná, otevřená studie u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a cirhózou třídy B dle CPT. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů, Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů nebo Epclusa po dobu 24 týdnů. Randomizace byla stratifikována podle HCV genotypu (1, 2, 3, 4, 5, 6 a neznámý)

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč léčebnými skupinami. Z 267 léčených pacientů byl medián věku 59 let (rozmezí: 40 až 73); 70 % pacientů byli muži; 90 % byli běloši, 6 % byli černoši; 42 % měli výchozí index tělesné hmotnosti minimálně 30 kg/m². Podíl pacientů s HCV genotypu 1, 2, 3, 4 nebo 6 byly 78 %, 4 %, 15 %, 3 %, resp. < 1 % (1 pacient). Nebyl zařazen žádný pacient s HCV genotypu 5. 76 % pacientů mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); 56 % mělo výchozí hladiny HCV RNA minimálně 800 000 IU/ml, 55 % bylo dříve léčeno; 90 %

pacientů mělo cirhózu třídy B dle CPT a 95 % pacientů mělo cirhózu se skóre MELD (Model for End Stage Liver Disease) ≤ 15 při výchozím stavu.

Tabulka 16 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-4 podle genotypu HCV.

Tabulka 16: SVR12 ve studii ASTRAL-4 podle HCV genotypu

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

- a. n = 4 pro genotyp 2 a n = 4 pro genotyp 4.
b. n = 4 pro genotyp 2 a n = 2 pro genotyp 4.
c. n = 4 pro genotyp 2, n = 2 pro genotyp 4 a n = 1 pro genotyp 6.

Tabulka 17 uvádí virologický výsledek u pacientů s HCV infekcí genotypu 1 nebo 3 ve studii ASTRAL-4.

U žádného pacienta s HCV infekcí genotypu 2, 4 nebo 6 nedošlo k virologickému selhání.

Tabulka 17: Virologický výsledek u pacientů s HCV infekcí genotypu 1 a 3 ve studii ASTRAL-4

	Epclusa po dobu 12 týdnů	Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů	Epclusa po dobu 24 týdnů
Virologické selhání (relaps a selhání v průběhu léčby)			
Genotyp 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotyp 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotyp 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotyp 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Jiné^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

- a. U žádného pacienta s HCV genotypu 1 nedošlo k virologickému selhání.
b. U jednoho pacienta došlo k virologickému selhání během léčby; farmakokinetická data tohoto pacienta odpovídala nedodržování léčby.
c. U jednoho pacienta došlo k virologickému selhání během léčby.
d. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

Změny parametrů zjištěných v systému skóre CPT u pacientů, kteří ve studii ASTRAL-4 dosáhli SVR12, jsou uvedeny (všechny 3 režimy) v tabulce 18.

Tabulka 18: Změny parametrů skóre CPT od počátku studie do 12. a 24. týdne po ukončení léčby u pacientů, kteří ve studii ASTRAL-4 dosáhli SVR12

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encefalopatie
12 týdnů po léčbě (N=236), % (n/N)					
Snížení skóre (zlepšení)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Beze změny	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Zvýšení skóre (zhoršení)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Bez hodnocení	7	7	7	7	7

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encefalopatie
24 týdnů po léčbě (N=236), % (n/N)					
Snížení skóre (zlepšení)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Beze změny	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Zvýšení skóre (zhoršení)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Bez hodnocení	23	23	23	23	23

Poznámka: Četnost výskytu ascitu na začátku studie: bez 20 %, 77 % lehký/střední, 3 % těžký
Četnost výskytu encefalopatie na začátku studie: bez 38 %, 62 % stupeň 1-2.

Klinické studie u pacientů s koinfekcí HCV/HIV-1 - ASTRAL-5 (studie 1202)

Studie ASTRAL-5 hodnotila 12týdenní léčbu přípravkem Epclusa u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 nebo 4 s koinfekcí HIV-1 (infekce HCV genotypu 5 a 6 byly přípustné, ale žádní takoví pacienti nebyli zařazeni). Pacienti užívali stabilní antiretrovirovou léčbu infekce HIV-1 zahrnující kombinaci emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát nebo abakavir/lamivudin podávanou s inhibítorem proteázy potencovaným ritonavirem (atazanavirem, darunavirem nebo lopinavirem), s rilpivirinem, s raltegravirem nebo kombinaci emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát/elvitegravir/kobicistat.

U 106 léčených pacientů byl medián věku 57 let (rozmezí od 25 do 72); 86 % pacientů byli muži; 51 % byli běloši; 45 % byli černoši; 22 % mělo výchozí index tělesné hmotnosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 19 pacientů (18 %) mělo kompenzovanou cirhózu a 29 % pacientů bylo již dříve léčeno. Celkový průměrný počet CD4+ byl 598 buněk/ μl (rozmezí 183–1 513 buněk/ μl).

Tabulka 19 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-5 podle genotypu HCV.

Tabulka 19: SVR12 ve studii ASTRAL-5 podle genotypu HCV

	Epclusa po dobu 12 týdnů (n = 106)						
	Celkem (všechny 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)	Celkem (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Výsledek u pacientů bez SVR							
Virologické selhání během léčby	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relaps ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Jiné ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotyp

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

SVR12 bylo dosaženo u 19 z 19 pacientů s cirhózou. U žádného pacienta během studie nedošlo k rebound fenoménu HIV-1 a počty CD4+ byly v průběhu léčby stabilní.

Klinické studie u pacientů s poruchou ledvin – studie 4062

Studie 4062 byla otevřená klinická studie posuzující 12 týdnů léčby přípravkem Eplusa u 59 pacientů infikovaných HCV s ESRD vyžadujícím dialýzu. Podíl pacientů s genotypem 1, 2, 3, 4, 6 nebo bez jednoznačného průkazu infekce HCV byl 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 %, resp. 9 %. Ve výchozím stavu mělo 29 % pacientů cirhózu, 22 % bylo již dříve léčeno, 32 % mělo transplantovanou ledvinu, 92 % bylo léčeno hemodialýzou a 8 % bylo léčeno peritoneální dialýzou; průměrné trvání léčby dialýzou bylo 7,3 roku (rozmezí: 0 až 40 let). Celkové hodnoty SVR byly 95 % (56/59); ze 3 pacientů, kteří nedosáhli SVR12, jeden léčbu přípravkem Eplusa dokončil a došlo u něj k relapsu, a 2 pacienti nesplňovali kritéria virologického selhání.

Pediatriká populace

Účinnost 12týdenní léčby sofosbuvirem/velpatasvirem u pediatrických pacientů infikovaných HCV ve věku od 3 let byla hodnocena v otevřené klinické studii fáze 2, která zahrnovala 214 pacientů s infekcí HCV.

Pacienti ve věku od 12 do < 18 let:

Kombinace sofosbuvir/velpatasvir byla hodnocena u 102 pacientů ve věku od 12 do < 18 let s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4 nebo 6. Celkem 80 pacientů (78 %) bylo dosud neléčených, 22 pacientů (22 %) bylo již dříve léčeno. Medián věku byl 15 let (rozmezí: 12 až 17); 51 % pacientů byly dívky; 73 % byli běloši, 9 % byli černoši a 11 % byli Asiaty; 14 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrný index tělesné hmotnosti byl 22,7 kg/m² (rozmezí: 12,9 až 48,9 kg/m²); průměrná tělesná hmotnost byla 61 kg (rozmezí 22 až 147 kg); 58 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; podíl subjektů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4 nebo 6 byl 74 %, 6 %, 12 %, 2 %, resp. 6 %; u žádného pacienta nebyla diagnostikována cirhóza. Většina pacientů (89 %) se infikovala vertikálním přenosem.

Celková míra SVR byla 95 % (97/102), 93 % (71/76) u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 a 100 % u pacientů s infekcí HCV genotypu 2 (6/6), genotypu 3 (12/12), genotypu 4 (2/2) a genotypu 6 (6/6). U jednoho pacienta, u kterého byla léčba ukončena předčasně, došlo k relapsu; další čtyři pacienti, kteří nedosáhli SVR12, nesplňovali kritéria virologického selhání (např. ztraceni pro další sledování).

Pacienti ve věku od 6 do < 12 let:

Kombinace sofosbuvir/velpatasvir byla hodnocena u 71 pacientů ve věku od 6 do < 12 let s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 a 4. Celkem 67 pacientů (94 %) bylo dosud neléčených a 4 pacienti (6 %) byli již dříve léčeni. Medián věku byl 8 let (rozmezí: 6 až 11); 54 % pacientů byly dívky; 90 % byli běloši, 6 % byli černoši a 1 % byli Asiaty; 10 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrný index tělesné hmotnosti byl 17,4 kg/m² (rozmezí: 12,8 až 30,9 kg/m²); průměrná tělesná hmotnost byla 30 kg (rozmezí 18 až 78 kg); 48 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; podíl subjektů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 nebo 4 byl 76 %, 3 %, 15 %, resp. 6 %; u žádného pacienta nebyla diagnostikována cirhóza. Většina pacientů (94 %) se infikovala vertikálním přenosem.

Celková míra SVR byla 93 % (66/71), 93 % (50/54) u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 91 % (10/11) u pacientů s infekcí HCV genotypu 3 a 100 % u pacientů s infekcí HCV genotypu 2 (2/2) a genotypu 4 (4/4). U jednoho subjektu došlo k virologickému selhání během léčby; další čtyři pacienti, kteří nedosáhli SVR12, nesplňovali kritéria virologického selhání (např. ztraceni pro další sledování).

Pacienti ve věku 3 až <6 let:

Kombinace sofosbuvir/velpatasvir byla hodnocena u 41 dosud neléčených pacientů ve věku od 3 do <6 let s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 a 4. Medián věku byl 4 roky (rozmezí: 3 až 5 let); 59 % pacientů byly dívky; 78 % byli běloši, 7 % byli černoši a 10 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrný index tělesné hmotnosti byl 17,0 kg/m² (rozmezí: 13,9 až 22,0 kg/m²); průměrná tělesná hmotnost byla 19 kg (rozmezí 13 až 35 kg); 49 % mělo výchozí hladiny RNA HCV \geq 800 000 IU/ml; podíl subjektů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 nebo 4 byly 78 %, 15 %, 5 %, resp. 2 % a u žádného pacienta nebyla diagnostikována cirhóza. Většina pacientů (98 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Celková míra SVR byla 83 % (34/41), 88 % (28/32) u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 50 % (3/6) u pacientů s infekcí HCV genotypu 2, 100 % (8/8) u pacientů s infekcí HCV genotypu 3 (2/2) a u pacientů s infekcí HCV genotypu 4 (1/1). U žádného z pacientů nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu. Sedm pacientů, kteří nedosáhli SVR12, nesplnilo kritéria virologického selhání (např. ztraceni pro další sledování).

Starší pacienti

Klinické studie u přípravku Epclusa zahrnovaly 156 pacientů ve věku 65 let a starší ch (12 % z celkového počtu pacientů v klinických studiích fáze 3). Míry odpovědi pozorované u pacientů ve věku ≥ 65 let byly podobné jako u pacientů ve věku < 65 let ve všech skupinách léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru byly hodnoceny u dospělých zdravých jedinců a u pacientů s chronickou hepatitidou C. Po perorálním podání přípravku Epclusa byl sofosbuvir rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována za 1 hodinu po podání dávky. Medián maximálních plazmatických koncentrací GS-331007 byl pozorován za 3 hodiny po dávce. Medián maximálních plazmatických koncentrací velpatasviru byl pozorován 3 hodiny po dávce.

Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV byla průměrná hodnota AUC_{0-24} v rovnovážném stavu pro sofosbuvir ($n = 982$), 1 260 ng•h/ml, pro GS-331007 ($n = 1 428$) 13 970 ng•h/ml a pro velpatasvir ($n = 1 425$) 2 970 ng•h/ml. C_{max} byla v rovnovážném stavu 566 ng/ml pro sofosbuvir, 868 ng/ml pro GS-331007 a 259 ng/ml pro velpatasvir. AUC_{0-24} a C_{max} pro sofosbuvir a GS-331007 u dospělých zdravých jedinců a u pacientů infikovaných HCV byly podobné. U pacientů infikovaných HCV byly v porovnání se zdravými jedinci ($n = 331$) AUC_{0-24} a C_{max} velpatasviru o 37 % nižší, resp. o 41 % nižší.

Vliv jídla

V porovnání se stavem nalačno vedlo podání jedné dávky přípravku Epclusa s jídlem se středním obsahem tuku (~600 kcal, 30 % tuku) nebo vysokým obsahem tuku (~800 kcal, 50 % tuku) k 34 % a 21 % zvýšení AUC_{0-inf} velpatasviru, v uvedeném pořadí, a k 31 %, resp. 5 % zvýšení C_{max} , velpatasviru. Jídlo se středním nebo vysokým obsahem tuku zvýšilo AUC_{0-inf} sofosbuviru o 60 %, resp. 78 %, ale neovlivnilo významně C_{max} sofosbuviru. Jídlo se středně vysokým nebo vysokým obsahem tuku nezměnilo AUC_{0-inf} GS-331007, ale vedlo k 25 %, resp. 37 % snížení jeho C_{max} . Míry odpovědi ve studiích fáze 3 byly podobné u pacientů s HCV infekcí, kteří užívali přípravek Epclusa s jídlem nebo bez jídla. Přípravek Epclusa lze podávat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Sofosbuvir je přibližně z 61–65 % navázán na proteiny lidské plazmy a v rozsahu 1 μ g/ml až 20 μ g/ml vazba nezávisí na koncentraci léku. Vazba metabolitu GS-331007 na proteiny byla v lidské plazmě minimální. Po jedné dávce 400 mg [14 C]-sofosbuviru, podané zdravým jedincům, byl poměr [14 C]-radioaktivity v krvi k plazmě přibližně 0,7.

Velpatasvir je $> 99,5$ % navázán na proteiny lidské plazmy a v rozsahu 0,09 μ g/ml až 1,8 μ g/ml vazba nezávisí na koncentraci léku. Po jedné dávce 100 mg [14 C]-velpatasviru podané zdravým jedincům byl poměr [14 C]-radioaktivity v krvi k plazmě v rozmezí 0,52 až 0,67.

Biotransformace

Sofosbuvir je z velké míry metabolizován v játrech na farmakologicky aktivní trifosfátový nukleosidový analog GS-461203. Metabolická aktivační dráha zahrnuje sekvenční hydrolyzu karboxylesterové skupiny katalyzovanou lidským katepsinem A (CatA) nebo karboxylesterázou 1 (CES1) a štěpení fosforamidátu proteinem HINT1 (Histidine Triad Nucleotide-binding protein 1),

po nichž následuje fosforylace dráhou pyrimidinové nukleotidové biosyntézy. Defosforylace vede ke tvorbě nukleosidového metabolitu GS-331007, který nemůže být účinně refosforylován a nemá anti-HCV aktivitu *in vitro*. Sofosbuvir a GS-331007 nejsou substráty ani inhibitory enzymu UGT1A1 nebo enzymů CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Po jednorázové perorální dávce 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviru představoval GS-331007 přibližně > 90 % celkové systémové expozice.

Velpatasvir je substrátem CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 s pomalým metabolismem. Po jedné dávce 100 mg [¹⁴C]-velpatasviru představovala většina radioaktivity (> 98 %) v plazmě mateřskou látku. Monohydroxylovaný a desmetylovaný velpatasvir jsou metabolity nalezené v lidské plazmě. Nezměněný velpatasvir je také hlavní složkou přítomnou ve stolici.

Eliminace

Po jedné perorální dávce 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [¹⁴C] vyšší než 92 %, z čehož se 80 % vyloučilo močí, 14 % stolicí a 2,5 % vydechnutým vzduchem. Větší část dávky sofosbuviru, která se vyloučila močí, byla tvořena GS-331007 (78 %), a 3,5 % představoval sofosbuvir. Tyto údaje naznačují, že renální clearance je hlavní cestou eliminace GS-331007. Mediány terminálního poločasu po podání sofosbuviru a GS-331007 po podání přípravku Epclusa byly 0,5 hodiny a 25 hodin, v uvedeném pořadí.

Po jedné perorální dávce 100 mg [¹⁴C]-velpatasviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [¹⁴C] vyšší než 95 %, z čehož se 94 % vyloučilo stolicí a 0,4 % močí. Nezměněný velpatasvir byl hlavní látkou ve stolici, což představuje průměrně 77 % podané dávky, potom následoval monohydroxylovaný velpatasvir (5,9 %) a desmetylovaný velpatasvir (3,0 %). Tyto údaje ukazují, že biliární exkrece mateřské látky byla hlavní cestou eliminace velpatasviru. Medián terminálního poločasu velpatasviru po podání přípravku Epclusa byl přibližně 15 hodin.

Linearita/nelinearita

Hodnota AUC velpatasviru stoupá nad rozmezí dávek 25 mg až 150 mg téměř přímo úměrně dávce. Hodnoty AUC sofosbuviru a GS-331007 jsou v rozmezí dávek 200 mg až 1 200 mg téměř přímo úměrné dávce.

In vitro potenciál pro lékové interakce sofosbuviru/velpatasviru

Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékového transportéru P-gp a BCRP, zatímco GS-331007 jím není. Velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. *In vitro* byl pozorován pomalý metabolismus velpatasviru působením CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4.

Velpatasvir je inhibitor lékového transportéru P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 a jeho role v lékových interakcích s těmito transportéry je primárně omezena na proces absorpce. Při klinicky odpovídající plazmatické koncentraci není velpatasvir inhibitorem hepatálních transportérů exportní pumpy žlučových solí (BSEP), primárního transportéru konjugovaných žlučových kyselin na bazolaterální membráně hepatocytů (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 nebo transportéru organických kationtů (OCT) 1, renálních transportérů OCT2, OAT1, OAT3, proteinu mnohočetné lékové rezistence 2 (MRP2) nebo transportéru zajišťujícího extruzi mnohočetných léků a toxických sloučenin (MATE) 1 nebo CYP či enzymů uridin glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1.

Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory lékových transportérů P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, a OCT1. GS-331007 není inhibitorem OAT1, OCT2 a MATE1.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Etnikum a pohlaví

U sofosbuviru, GS-331007 nebo velpatasviru nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly v souvislosti s etnikem nebo pohlavím.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV prokázala, že v analyzovaném věkovém rozmezí (18 až 82 let) neměl věk klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru, GS-331007 nebo velpatasviru.

Porucha funkce ledvin

Souhrn vlivu různých stupňů poruchy funkce ledvin (RI) na expozici složkám přípravku Epclusa v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin, jak je popsán dále v textu, je uveden v tabulce 20.

Tabulka 20: Vliv různých stupňů poruchy funkce ledvin na expozici (AUC) sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin

	Subjekty HCV negativní				Pacienti infikovaní HCV		
	Lehká RI (eGFR ≥ 50 a < 80 ml/min / $1,73$ m ²)	Středně těžká RI (eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min / $1,73$ m ²)	Těžká RI (eGFR < 30 ml/min / $1,73$ m ²)	ESRD vyžadující dialýzu	Těžká RI (eGFR < 30 ml/min / $1,73$ m ²)	ESRD vyžadující dialýzu	
				Dávka podána 1 hodinu před dialýzou	Dávka podána 1 hodinu po dialýze		
Sofosbuvir	1,6násobné ↑	2,1násobné ↑	2,7násobné ↑	1,3násobné ↑	1,6násobné ↑	~2násobné ↑	1,8násobné ↑
GS-331007	1,6násobné ↑	1,9násobné ↑	5,5násobné ↑	≥ 10 násobné ↑	≥ 20 násobné ↑	~7násobné ↑	18násobné↑
Velpatasvir	-	-	1,5násobné ↑	-	-	-	1,4násobné ↑

Farmakokinetika sofosbuviru byla studována u HCV negativních dospělých pacientů s lehkou (eGFR ≥ 50 a < 80 ml/min/ $1,73$ m²), středně těžkou (eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min/ $1,73$ m²) a těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/ $1,73$ m²) a pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru v porovnání s jedinci s normální funkcí ledvin (eGFR > 80 ml/min/ $1,73$ m²). Metabolit GS-331007 lze účinně odstranit hemodialýzou při extrakčním koeficientu přibližně 53 %. Po podání jednorázové dávky 400 mg sofosbuviru čtyřhodinová hemodialýza odstranila 18 % podané dávky.

U pacientů infikovaných HCV s těžkou poruchou funkce ledvin léčených sofosbuvirem 200 mg s ribavirinem (n=10) nebo sofosbuvirem 400 mg s ribavirinem (n=10) po dobu 24 týdnů, nebo ledipasvirem/sofosbuvirem 90/400 mg (n=18) po dobu 12 týdnů, byla farmakokinetika sofosbuviru a metabolitu GS-331007 shodná s farmakokinetikou zjištěnou u HCV negativních dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetika velpatasviru byla studována u HCV negativních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) po podání jednorázové dávky 100 mg velpatasviru.

V klinických studiích sofosbuviru/velpatasviru fáze 2/3 byla zkoumána farmakokinetika sofosbuviru, metabolitu GS-331007 a velpatasviru u pacientů infikovaných HCV a s ESRD vyžadujícím hemodialýzu a léčených přípravkem Epclusa (n=59) po dobu 12 týdnů a byla porovnána s pacienty bez poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika sofosbuviru byla studována po 7denním podávání 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům infikovaným HCV se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). V porovnání s jedinci s normální funkcí jater byla hodnota AUC₀₋₂₄ pro sofosbuvir vyšší o 126 % při lehké a o 143 % a při středně těžké a těžké poruše funkce jater, zatímco hodnota AUC₀₋₂₄ pro GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 18 % a 9 %. Populační farmakokinetická analýza

u dospělých pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (včetně dekompenzované cirhózy) neměla klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru a GS-331007.

Farmakokinetické vlastnosti velpatasviru byly studovány po podání jednorázové dávky 100 mg velpatasviru dospělým pacientům HCV negativním se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). V porovnání s jedinci s normální funkcí jater byla celková plazmatická expozice (AUC_{inf}) velpatasviru podobná u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (včetně dekompenzované cirhózy) neměla klinicky významný vliv na expozici velpatasviru (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Podle populační farmakokinetické analýzy neměla u dospělých tělesná hmotnost významný vliv na expozici sofosbuviru nebo velpatasviru.

Pediatrická populace

Expozice sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru u pediatrických pacientů ve věku od 3 let léčených sofosbuvirem/velpatasvirem v dávce 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg nebo 150 mg/37,5 mg podávanými perorálně jednou denně byly podobné jako u dospělých léčených sofosbuvirem/velpatasvirem v dávce 400 mg/100 mg jednou denně.

Farmakokinetika sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru u pediatrických pacientů ve věku do 3 let nebyla stanovena (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Sofosbuvir

Expozice sofosbuviru ve studiích na hlodavcích nemohla být zjištěna pravděpodobně z důvodu vysoké aktivity esterázy, a proto k odhadu hranic expozice byla použita expozice hlavního metabolitu GS-331007.

Sofosbuvir nebyl genotoxický ve skupině *in vitro* ani *in vivo* testů, zahrnující testy bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na myších mikrojádrech. Ve studiích vývojové toxicity se sofosbuvirem u potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Sofosbuvir neměl žádné nežádoucí účinky na chování, reprodukci nebo vývoj potomků potkanů ve studii prenatalního a postnatalního vývoje.

Sofosbuvir nebyl karcinogenní ve 2letých studiích karcinogenity u myší a potkanů při expozicích GS-331007 až 15, resp 9krát vyšších, než je expozice u člověka.

Velpatasvir

Velpatasvir nebyl genotoxický ve skupině *in vitro* ani *in vivo* testů, zahrnující testy bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na potkaních mikrojádrech.

Velpatasvir nebyl karcinogenní v 6měsíční studii u rasH2-transgenních myší a 2leté studii karcinogenity u potkanů při expozicích nejméně 50krát a 5krát vyšších než je expozice u člověka.

Velpatasvir neměl žádné nežádoucí účinky na páření a fertilitu. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky velpatasviru ve studiích vývojové toxicity u myší a potkanů při AUC expozicích přibližně 31násobně, resp. 6násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování. Možný teratogenní účinek byl však indikován u králíků, kde bylo u exponovaných zvířat pozorováno zvýšení celkového počtu malformací vnitřních orgánů při AUC expozicích až 0,7násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování. Význam tohoto pozorování pro člověka není znám. Velpatasvir neměl žádné nežádoucí účinky na chování, reprodukci nebo vývoj potomků ve

studii prenatálního a postnatálního vývoje potkanů při AUC expozičních přibližně 5násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kopovidon (E 1208)
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 28 potahovaných tablet a polyesterovou vatu.

Velikost balení: 1 lahvička obsahující 28 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1116/001

EU/1/16/1116/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. července 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epclusa 200 mg/50 mg obalené granule v sáčku
Epclusa 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Epclusa 200 mg/50 mg obalené granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje sofosbuvirum 200 mg a velpatasvirum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje 304 mg laktózy (jako monohydrát).

Epclusa 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje sofosbuvirum 150 mg a velpatasvirum 37,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje 228 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené granule v sáčku.

Epclusa 200 mg/50 mg perorální granule, jednodávkový sáček (jeden sáček obsahuje 100 perorálních granulí obsahujících 2,0/0,5 mg v jedné obalené granuli)

Bílé až téměř bílé obalené granule o průměru 2 mm v sáčku.

Epclusa 150 mg/37,5 mg perorálních granulí, jednodávkový sáček (jeden sáček obsahuje 75 perorálních granulí obsahujících 2,0/0,5 mg v jedné obalené granuli)

Bílé až téměř bílé obalené granule o průměru 2 mm v sáčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Epclusa je indikován k léčbě chronické virové hepatitidy C (HCV) u pacientů ve věku od 3 let (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Epclusa musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s infekcí HCV.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Epclusa u pediatrických pacientů ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti (jak je podrobně uvedeno v tabulce 3) a lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Přípravek Epclusa ve formě tablet je dostupný k léčbě pacientů s chronickou infekcí HCV. Viz souhrn údajů o přípravku pro Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety nebo 200 mg/50 mg potahované tablety.

Tabulka 1: Doporučená léčba a doba léčby u dospělých bez ohledu na genotyp HCV

Populace dospělých pacientů ^a	Léčba a trvání
Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou	Epclusa po dobu 12 týdnů U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou lze zvážit přidání ribavirinu (viz bod 5.1).
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou	Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů

a. včetně pacientů současně infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV) a pacientů s rekurentní infekcí HCV po transplantaci jater (viz bod 4.4).

Při použití v kombinaci s ribavirinem si přečtěte také souhrn údajů o přípravku pro léčivý přípravek obsahující ribavirin.

Pokud je ribavirin podáván ve dvou dílčích dávkách denně spolu s jídlem, doporučuje se u dospělých následující dávkování:

Tabulka 2: Pokyny pro dávkování ribavirinu, je-li podáván s přípravkem Epclusa dospělým pacientům s dekompenzovanou cirhózou

Dospělý pacient	Dávka ribavirinu
Před transplantací jater s cirhózou třídy B podle Child-Pugh-Turcotta (CPT):	1 000 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg
Před transplantací jater s cirhózou třídy C dle CPT	Iniciální dávka 600 mg, kterou lze titrovat až na maximální dávku 1 000/1 200 mg (1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg), pokud je dobře snášena. Jestliže iniciální dávka není dobře tolerována, je nutno dávku snížit na základě klinické indikace podle hladin hemoglobinu.
Po transplantaci jater s cirhózou třídy B nebo C dle CPT	

Pokud se ribavirin používá u dospělých pacientů infikovaných genotypem 3 s kompenzovanou cirhózou (před transplantací nebo po transplantaci), doporučená dávka ribavirinu je 1 000/1 200 mg (1 000 mg u dospělých pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u dospělých pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg).

Pro úpravu dávky ribavirinu si přečtěte souhrn údajů o přípravku pro léčivé přípravky obsahující ribavirin.

Tabulka 3: Doporučená léčba a doba léčby u pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 18 let bez ohledu na genotyp HCV užívajících přípravky Epclusa ve formě perorálních granulí*

Tělesná hmotnost (kg)	Dávkování přípravku Epclusa ve formě obalených granulí	Denní dávka sofosbuviru/velpatasviru	Doporučený léčebný režim
≥30	dva sáčky obalených granulí 200 mg/50 mg jednou denně	400 mg/100 mg denně	Přípravek Epclusa po dobu 12 týdnů
17 až <30	jeden sáček obalených granulí 200 mg/50 mg jednou denně	200 mg/50 mg denně	
<17	jeden sáček obalených granulí 150 mg/37,5 mg jednou denně	150 mg/37,5 mg denně	

*Přípravek Epclusa je rovněž dostupný ve formě tablet k léčbě pacientů s chronickou infekcí HCV. Viz souhrn údajů o přípravku pro přípravky Epclusa 400 mg/100 mg nebo 200 mg/50 mg ve formě tablet.

Pacienty je třeba poučit, že pokud zvrací do 3 hodin po užití přípravku, mají užít další dávku přípravku Epclusa. Jestliže zvrací za více než 3 hodiny po užití přípravku, není potřebná další dávka přípravku Epclusa (viz bod 5.1).

V případě vynechání dávky přípravku Epclusa je třeba pacienty poučit, aby užili další dávku co nejdříve, pokud neuplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, a další dávku pak užili v obvyklou dobu. Pokud uplynulo více než 18 hodin, je třeba pacienty poučit, aby počkali a užili další dávku přípravku Epclusa v obvyklou dobu. Pacienti musí být poučeni, že nesmí užít dvojnásobnou dávku přípravku Epclusa.

Dospělí pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A

Lze zvážit podávání přípravku Epclusa + ribavirinu po dobu 24 týdnů (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování přípravku Epclusa.

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujících hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Epclusa může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (stupeň A, B nebo C podle Child-Pugh-Turcotta [CPT]) není potřebná úprava dávkování přípravku Epclusa (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa byly hodnoceny u pacientů s cirhózou třídy B podle CPT, ale nebyly hodnoceny u pacientů s cirhózou třídy C podle CPT (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa u dětí ve věku méně než 3 roky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Epclusa lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

K usnadnění polykání perorálních granulí přípravku Epclusa lze použít jídlo nebo vodu, jak je uvedeno níže. Alternativně lze perorální granule přípravku Epclusa polykat bez jídla nebo vody.

Užívání perorálních granulí přípravku Epclusa s jídlem k usnadnění polykání

V případě podávání s jídlem k usnadnění polykání obalených granulí je třeba pacienty poučit, aby nasypali obalené granule na jednu či více lžic s nekyselou měkkou stravou o pokojové nebo nižší teplotě. Pacienty je třeba poučit, aby užili perorální granule přípravku Epclusa do 15 minut od lehkého promíchání s jídlem a spolkli celý obsah bez kousání, aby se předešlo hořké chuti. Příklady nekyselých potravin jsou čokoládový sirup a zmrzlina.

Užívání perorálních granulí přípravku Epclusa s vodou k usnadnění polykání

Pokud má být přípravek podáván s vodou, je třeba pacienty poučit, že obalené granule lze vložit přímo do úst a zapít vodou. Pacienty je třeba poučit, že je nutno polykat celý obsah sáčku(ů) bez kousání.

Užívání perorálních granulí přípravku Epclusa bez jídla nebo vody

Pokud má být přípravek podán bez jídla nebo vody, je třeba pacienty poučit, že obalené granule lze vložit přímo do úst a spolknout. Pacienty je třeba poučit, že je nutno polykat celý obsah sáčku(ů) bez kousání (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-glykoproteinu (P-gp) a/nebo silnými induktory cytochromu P450 (CYP) (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Epclusa nemá být podáván souběžně s jinými léčivými přípravky obsahujícími sofosbuvir.

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby infekce HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Epclusa používán pouze tehdy, jestliže jiná dostupná antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsáním způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahájili léčbu přípravkem Epclusa.

Všichni pacienti, kteří souběžně užívají nebo v nedávné době užívali amiodaron, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy C/B)

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antiviroty. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A

Nejsou k dispozici žádné údaje podporující účinnost sofosbuviru/velpatasviru při léčbě pacientů, u kterých selhala léčba režimem zahrnujícím jiný inhibitor NS5A. Nicméně může být zvažena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresu klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti a to na základě *in vitro* farmakologie velpatasviru a výsledků léčby sofosbuvirem/velpatasvirem u pacientů dosud neléčených NS5A s výchozími NS5A RAV zařazených do studií ASTRAL, kde NS5A rezistentní varianty (RAV) byly typicky pozorovány u pacientů, u kterých selhala léčba jinými režimy zahrnujícími inhibitor NS5A.

Porucha funkce ledvin

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Epclusa může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 5.1 a 5.2). Jestliže je přípravek Epclusa užíván v kombinaci s ribavirinem, přečtěte si také informace v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující ribavirin týkající se pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min (viz bod 5.2).

Užívání se středně silnými induktory P-gp a/nebo středně silnými induktory CYP

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp a/nebo středně silnými induktory CYP (např. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin nebo rifapentin), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést tak ke snížení terapeutického účinku přípravku Epclusa. Souběžné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Epclusa se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV

Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro optimalizaci farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Epclusa a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky nebyla stanovena. Je třeba zvážit možná rizika a přínosy související se souběžným podáváním přípravku Epclusa spolu s tabletou obsahující fixní kombinaci dávek elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem podávaným spolu s potencovaným inhibitorem proteázy HIV (např. atazanavirem nebo darunavirem), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem poruchy funkce ledvin. U pacientů užívajících přípravek Epclusa souběžně s elvitegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a potencovaným inhibitorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Doporučení ohledně sledování funkce ledvin viz souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát, emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát nebo elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antiviroty dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je

zahájena léčba přímo působícími antiviroty, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antiviroty je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Cirhóza třídy C dle CPT

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyly u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT (viz bod 5.1) stanoveny.

Pacienti po transplantaci jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyly hodnoceny. Léčba přípravkem Epclusa může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučeným dávkováním (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože přípravek Epclusa obsahuje sofosbuvir a velpatasvir, mohou se při užívání přípravku Epclusa vyskytnout jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto látek jednotlivě.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem Epclusa

Velpatasvir je inhibitorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu (OATP) 1B1 a OATP1B3. Souběžné podávání přípravku Epclusa s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Příklady interakcí s citlivými substráty P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin) a OATP (pravastatin) jsou uvedeny v tabulce 4.

Možnost ovlivnění přípravku Epclusa jinými léčivými přípravky

Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP. Velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. *In vitro* byl pozorován pomalý metabolismus velpatasviru působením CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp a/nebo silnými induktory CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital a fenytoin, rifampicin, rifabutin a třezalka tečkovaná), mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku sofosbuviru/velpatasviru. Souběžné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Epclusa je kontraindikováno (viz bod 4.3). Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp a/nebo CYP (např. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin nebo rifapentin), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Epclusa. Souběžné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Epclusa se nedoporučuje (viz bod 4.4). Souběžné podávání s léčivými přípravky, které inhibují P-gp nebo BCRP, může zvýšit plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru. Léčivé přípravky, které inhibují OATP, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace velpatasviru. Klinicky významné interakce léčivých přípravků s přípravkem Epclusa zprostředkované inhibitory P-gp, BCRP, OATP nebo CYP450 se nepředpokládají; přípravek Epclusa může být souběžně podáván s inhibitory P-gp, BCRP, OATP a CYP.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem Epclusa změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Vliv léčby přímo působícími antiviroty na léčivé přípravky metabolizované játry

Farmakokinetika léčivých přípravků, které jsou metabolizovány játry (např. imunosupresiva, jako jsou inhibitory kalcineurinu), může být ovlivněna změnami funkce jater během léčby přímo působícími antiviroty souvisejícími s clearance viru HCV.

Interakce mezi přípravkem Epclusa a jinými léčivými přípravky

Tabulka 4 obsahuje seznam zjištěných nebo potenciálně klinicky významných interakcí mezi léčivými přípravky (kde průměrná hodnota s 90% intervalem spolehlivosti [CI] získaná metodou nejmenších čtverců [GLSM] je označena jako beze změny, „↔“, zvýšená „↑“ nebo snižená „↓“ k předem definované hodnotě). Popsané interakce mezi léčivými přípravky vycházejí ze studií provedených se sofosbuvirem/velpatasvirem nebo velpatasvirem a sofosbuvirem jako jednotlivými látkami, nebo se jedná o předpokládané interakce mezi léčivými přípravky, které se mohou vyskytnout u sofosbuviru/velpatasviru. Tato tabulka nezahrnuje všechny interakce.

Tabulka 4: Interakce mezi přípravkem Epclusa a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
LÁTKY SNIŽUJÍCÍ ŽALUDEČNÍ ACIDITU					
					Se stoupající hodnotou pH klesá rozpustnost velpatasviru. Lze očekávat, že léčivé přípravky zvyšující žaludeční pH budou snižovat koncentraci velpatasviru.
<i>Antacida</i>					
např. hydroxid hlinitý nebo hydroxid hořečnatý, uhličitan vápenatý (Zvýšení žaludečního pH)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Mezi podáním antacida a přípravku Epclusa se doporučuje odstup 4 hodin.
<i>Antagonisté H₂-receptorů</i>					
Famotidin (40 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka) ^c Famotidin podávaný simultánně s přípravkem Epclusa ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (Zvýšení žaludečního pH)	Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisty H ₂ -receptoru lze podávat simultánně s přípravkem Epclusa nebo postupně v dávce, která nepřekračuje dávky srovnatelné s dávkou famotidinu 40 mg dvakrát denně.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Famotidin (40 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka) ^c Famotidin podávaný 12 hodin před přípravkem Epclusa ^d (Zvýšení žaludečního pH)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>					
Omeprazol (20 mg jednou denně)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka nalačno) ^c Omeprazol podávaný souběžně s přípravkem Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Zvýšení žaludečního pH)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Je-li souběžné podávání považováno za nezbytné, přípravek Epclusa je třeba podávat s jídlem a užít jej 4 hodiny před podáním inhibitoru protonové pumpy v max. dávkách odpovídajících 20 mg omeprazolu.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg jednou denně)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka po jídle) ^c Omeprazol podávaný 4 hodiny po přípravku Epclusa ^d (Zvýšení žaludečního pH)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Účinek na koncentrace amiodaronu, velpatasviru a sofosbuviru není znám.				Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatické bradykardii. Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Epclusa se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoxin	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Souběžné podávání přípravku Epclusa s digoxinem může zvyšovat koncentraci digoxinu. Při souběžném podávání přípravku Epclusa a digoxinu je nutná opatrnost a doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací digoxinu.
Digoxin (0,25 mg jednorázová dávka) ^f /velpatasvir (100 mg jednorázová dávka)	Účinek na expozici velpatasviru-nebyl studován <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir				
(Inhibice P-gp)	<i>Pozorováno:</i> Digoxin	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANCIA					
Dabigatran-etexilát	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				V případech, kdy je dabigatran-etexilát podáván souběžně s přípravkem Epclusa, se doporučuje klinické monitorování pro sledování známek krvácení a anémie. Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení následkem expozice dabigatran-etexilátu pomůže identifikovat test krevní srážlivosti.
(Inhibice P-gp)					
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyly zkoumány.				Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Epclusa.
ANTIKONVULZIVA					
Fenytoin Fenobarbital	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s fenobarbitalem a fenytoinem (viz bod 4.3).
(Indukce P-gp a CYP)					
Karbamazepin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s karbamazepinem (viz bod 4.3).
(Indukce P-gp a CYP)	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxkarbazepin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Očekává se, že souběžné podávání přípravku Epclusa s oxkarbazepinem snižuje koncentraci sofosbuviru a velpatasviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Epclusa. Souběžné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
(Indukce P-gp a CYP)					

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOTIKA					
Ketokonazol	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa nebo ketokonazolu.
Ketokonazol (200 mg dvakrát denně)/ velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^d	Účinek na expozici ketokonazolu nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Ketokonazol				
(Inhibice P-gp a CYP) Itrakonazol ^c Vorikonazol ^c Posakonazol ^c Isavukonazol ^c	<i>Pozorováno:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY					
Rifampicin (600 mg jednou denně)/sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^d	Účinek na expozici rifampicinu nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Rifampicin				Přípravek Epclusa je kontraindikován s rifampicinem (viz bod 4.3).
(Indukce P-gp a CYP)	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg jednou denně)/velpatasvir (100 mg jednorázová dávka)	Účinek na expozici rifampicinu nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Rifampicin				Přípravek Epclusa je kontraindikován s rifabutinem (viz bod 4.3).
(Indukce P-gp a CYP)	<i>Pozorováno:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s rifabutinem (viz bod 4.3).
(Indukce P-gp a CYP)	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifapentin (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Očekává se, že souběžné podávání přípravku Epclusa s rifapentinem sníží koncentraci sofosbuviru a velpatasviru, což vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Epclusa. Souběžné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY					
Tenofovir-disoproxil-fumarát	Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru (inhibice P-gp). Expozice tenofoviru (AUC a C _{max}) se během současné léčby přípravkem Epclusa a tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem v rámci různých režimů léčby infekce HIV zvýšila přibližně o 40–80 %. Pacienti užívající souběžně tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek Epclusa musí být sledováni s ohledem na nežádoucí účinky související s tenofovir-disoproxil-fumarátem. Přečtěte si doporučení týkající se sledování funkce ledvin v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát (viz bod 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (600/200/300 mg/jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Souběžné podávání přípravku Epclusa s efavirenzem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem může snížit koncentraci velpatasviru. Souběžné podávání přípravku Epclusa s režimy zahrnujícími efavirenz není doporučeno (viz bod 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/25/300 mg/jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY HIV PROTEÁZY					
Atazanavir potencionovaný (boosted) ritonavirem (300/100 mg jednou denně) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani atazanaviru (potencionaného ritonavirem) nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	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)	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir potencovaný (boosted) ritonavirem (800 mg/100 mg jednou denně) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani darunaviru (potencovaného ritonavirem) nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir potencovaný (boosted) ritonavirem (4x200 mg/50 mg jednou denně) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani lopinaviru (potencovaného ritonavirem) nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	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)	
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY INTEGRÁZY					
Raltegravir (400 mg dvakrát denně) ^g + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani raltegraviru nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát (150/150/200/10 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-alafenamid-fumarátu.
	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-disoproxil-fumarát (150/150/200/300 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa ani elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Kobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Dolutegravir (50 mg/ jednu denně)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa nebo dolutegraviru.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY					
Třezalka tečkovaná (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY					
Atorvastatin (40 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^d	<i>Pozorováno:</i> Atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa nebo atorvastatinu.
Rosuvastatin	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Souběžné podávání přípravku Epclusa s rosuvastatinem zvyšuje koncentraci rosuvastatinu, což je spojeno se zvýšeným rizikem myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Rosuvastatin v dávce, která nepřekračuje 10 mg, může být podáván s přípravkem Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka)/ velpatasvir (100 mg jednou denně) ^d (Inhibice OATP1B a BCRP)	<i>Pozorováno:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)	Účinek na expozici velpatasviru nebyl studován <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir	
Pravastatin	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Epclusa nebo pravastatinu.
Pravastatin (40 mg jednorázová dávka)/ velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^d (Inhibice OATP1B)	<i>Pozorováno:</i> Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	Účinek na expozici velpatasviru nebyl studován <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir	
Jiné statiny	<i>Očekává se:</i> ↑ Statiny				Nelze vyloučit interakce s jinými inhibitory HMG-CoA reductázy. Při souběžném podávání s přípravkem Epclusa musí být prováděno pečlivé sledování nežádoucích účinků statinů podle potřeby může být dávka statinů snížena.

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eplusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
NARKOTICKÁ ANALGETIKA					
Methadon (Udržovací terapie methadonem [30 až 130 mg/denně])/sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	R-methadon	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Eplusa nebo methadonu.
	S-methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Methadon	Interakce byly studovány pouze se sofosbuvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir				
IMUNOSUPRESIVA					
Cyklosporin (600 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^f	Cyklosporin	↔	↔		Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Eplusa nebo cyklosporinu při zahájení souběžného podávání. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky cyklosporinu.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Cyklosporin (600 mg jednorázová dávka) ^f /velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^d	Cyklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Eplusa nebo tacrolimu při zahájení souběžného podávání. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky takrolimu.
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrolimus (5 mg jednorázová dávka) ^f /sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^d	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Eplusa nebo tacrolimu při zahájení souběžného podávání. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky takrolimu.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimus	Účinek na expozici velpatasviru nebyl studován <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir				
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE					
Norgestimát/ ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Nevyžaduje se úprava dávkování perorální antikoncepce.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimát/ ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg jednou denně) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

- a. Průměrný poměr (90% CI) farmakokinetických parametrů ve studii souběžně podávaných léčivých přípravků samostatně nebo v kombinaci. Žádný účinek = 1,00.
- b. Všechny studie interakcí jsou prováděné u zdravých dobrovolníků.
- c. Podávaný jako přípravek Epclusa.
- d. Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, hranice 70–143 %.
- e. Tyto léčivé přípravky patří do třídy, kde lze předvídat podobné interakce.
- f. Hranice bioekvivalence/ekvivalence 80–125 %.
- g. Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, hranice 50–200 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání sofosbuviru, velpatasviru nebo přípravku Epclusa těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Sofosbuvir

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Nebylo možné plně odhadnout hranice expozice dosažené pro sofosbuvir u potkanů v porovnání s expozicí u člověka při doporučené klinické dávce (viz bod 5.3).

Velpatasvir

Studie na zvířatech prokázaly možnou souvislost s reprodukční toxicitou (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Epclusa v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se sofosbuvir, jeho metabolity nebo velpatasvir vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování velpatasviru a metabolitů sofosbuviru do mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Epclusa se proto během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Epclusa na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky sofosbuviru nebo velpatasviru na fertilitu.

Pokud je však souběžně s přípravkem Epclusa podáván ribavirin, přečtěte si podrobná doporučení ohledně těhotenství, antikoncepce a kojení v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující ribavirin.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Bezpečnostní profil přípravku Epclusa byl stanoven ve sdružených klinických studiích fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a po uvedení přípravku na trh. Z klinických studií nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky přípravku Epclusa. Po uvedení přípravku na trh byly

pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády, když byly přípravky obsahující SOF použity v kombinaci s amiodaronem, a byla pozorována reaktivace HBV u pacientů současně infikovaných HCV/HBV po léčbě DAA (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Vyhodnocení nežádoucích účinků přípravku Epclusa vychází z bezpečnostních údajů získaných v rámci klinických studií a ze zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh. Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 5. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 5: Nežádoucí účinky identifikované u přípravku Epclusa

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	zvracení ^a
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté	vyrážka ^b
Méně časté	angioedém ^b

a. Nežádoucí účinek byl pozorován u pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let

b. Nežádoucí účinek identifikovaný v rámci sledování přípravků obsahujících sofosbuvir/velpatasvir po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými přípravky snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

Poruchy kůže

Frekvence není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom

Pediatrická populace

Pozorované nežádoucí účinky byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích přípravku Epclusa u dospělých. U pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let bylo jako velmi častý nežádoucí účinek na přípravek Epclusa pozorováno zvracení. Hodnocení bezpečnosti přípravku Epclusa u pediatrických pacientů ve věku od 3 let je založeno na údajích z otevřené klinické studie fáze 2 (studie 1143), do které bylo zařazeno 216 pacientů, kteří byli léčeni sofosbuvirem/velpatasvirem po dobu 12 týdnů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejvyšší zdokumentované dávky byly 1200 mg sofosbuviru v jednorázové dávce a 500 mg velpatasviru v jednorázové dávce. V těchto studiích se zdravými dospělými dobrovolníky nebyly při těchto dávkách pozorovány žádné neobvyklé nežádoucí účinky. Účinky vyšších dávek nejsou známy.

Na předávkování přípravkem Epclusa neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování přípravkem Epclusa zahrnuje standardní podpůrná opatření, včetně monitorování životních funkcí a sledování

klinického stavu pacienta. Hemodialýzou lze účinně z oběhu odstranit hlavní metabolit sofosbuviru, GS-331007, s extrakčním poměrem 53 %. Je nepravděpodobné, že by hemodialýza odstranila významné množství velpatasviru, protože velpatasvir se silně váže na proteiny plazmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AP55

Mechanismus účinku

Sofosbuvir je inhibitor RNA polymerázy NS5B viru HCV všech genotypů závislé na RNA, která je nezbytná pro replikaci viru. Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, který je intracelulárně metabolizován na farmakologicky účinný analog uridintrifosfát (GS-461203), který může být inkorporován do HCV RNA polymerázou NS5B a účinkuje jako ukončovací sekvence (terminátor) řetězce. GS-461203 (aktivní metabolit sofosbuviru) není ani inhibitorem lidské DNA a RNA polymerázy ani inhibitorem mitochondriální RNA polymerázy.

Velpatasvir je inhibitor HCV zaměřený na protein HCV NS5A, který je nezbytný pro replikaci RNA a sestavení virionů HCV. Studie *in vitro* selektivní rezistence a zkřížené rezistence ukazují, že mechanismus účinku velpatasviru je zaměřený na NS5A.

Antivirová aktivita

Hodnoty 50% efektivní koncentrace (EC₅₀) sofosbuviru a velpatasviru proti replikonům o úplné délce nebo chimérickým replikonům kódujícím sekvence NS5B a NS5A z laboratorních kmenů jsou uvedeny v Tabulce 6. Hodnoty EC₅₀ pro sofosbuvir a velpatasvir proti klinickým izolátům jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 6: Aktivita sofosbuviru a velpatasviru proti laboratorním replikonům o úplné délce nebo chimérickým laboratorním replikonům

Genotyp replikonů	Aktivita sofosbuviru EC ₅₀ , nM ^a	Aktivita velpatasviru EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002–0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006–0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = Neuplatňuje se.

- Průměrná hodnota z více experimentů u stejného laboratorního replikonu.
- Pro testování byly použity stabilní chimérické 1b replikony nesoucí NS5B geny z genotypu 2b, 5a nebo 6a.
- Data z různých kmenů replikonů NS5A o úplné délce nebo chimérických replikonů NS5A nesoucích geny NS5A o celé délce, které obsahují L31 nebo M31 polymorfismy.
- Data z chimérického replikonu NS5A nesoucího NS5A aminokyseliny 9–184.

Tabulka 7: Aktivita sofosbuviru a velpatasviru proti přechodným replikonům obsahujícím NS5A nebo NS5B z klinických izolátů

Genotyp replikonů	Replikony obsahující NS5B z klinických izolátů		Replikony obsahující NS5A z klinických izolátů	
	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ sofosbuviru, nM (rozmezí)	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ velpatasviru, nM (rozmezí)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)
2a	15	29 (14–81)	8	0,011 (0,006–0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)

NA = Neuplatňuje se.

Přítomnost 40 % lidského séra neměla žádný vliv na aktivitu sofosbuviru proti HCV, avšak 13krát snížila aktivitu velpatasviru proti HCV ve srovnání s replikony HCV genotypu 1a.

Vyhodnocení sofosbuviru v kombinaci s velpatasvirem neprokázalo žádný antagonický účinek na snížení hladin HCV RNA v buňkách replikonu.

Rezistence

V buněčné kultuře

Replikony HCV se sníženou citlivostí na sofosbuvir byly vybrány v buněčné kultuře pro více genotypů včetně 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a. Snížená citlivost na sofosbuvir byla spojená s primární substitucí S282T v polymeráze NS5B u všech genotypů testovaných replikonů. Cílená bodová substituční mutagenese substituce S282T v replikonech 1 až 6 genotypů vedla ke 2 až 18násobnému snížení citlivosti na sofosbuvir a ke snížení replikační kapacity viru o 89 až 99 % ve srovnání s odpovídajícím divokým typem. V biochemických analýzách byla schopnost aktivního trifosfátu sofosbuviru (GS-461203) inhibovat rekombinantní NS5B polymerázu z genotypů 1b, 2a, 3a a 4a se substitucí S282T snížena v porovnání s jeho schopností inhibovat divoký typ rekombinantní NS5B polymerázy, což je naznačeno 8,5 až 24násobným zvýšením 50 % inhibiční koncentrace (IC₅₀).

In vitro byla provedena selekce replikonů HCV se sníženou citlivostí na velpatasvir v buněčné kultuře s více genotypy včetně 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a a 6a. Byly vybrány varianty NS5A spojené s rezistencí na pozicích 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 a 93. Pro 2 nebo více genotypy byly vybrány varianty spojené s rezistencí (RAV) F28S, L31I/V a Y93H. Cílená bodová mutagenese známých NS5A RAVs ukázala, že substituce vedoucí k > 100násobnému snížení citlivosti velpatasviru, jsou M28G, A92K a Y93H/N/R/W u genotypu 1a, A92K u genotypu 1b, C92T a Y93H/N u genotypu 2b, Y93H u genotypu 3 a L31V a P32A/L/Q/R u genotypu 6. Žádné individuální testované substituce u genotypů 2a, 4a nebo 5a nevedly k > 100násobnému snížení citlivosti na velpatasvir. Kombinace těchto variant často prokázaly vyšší snížení citlivosti na velpatasvir než samotné jednotlivé RAVs.

V klinických studiích

Studie u pacientů bez cirhózy a pacientů s kompenzovanou cirhózou

V souhrnné analýze pacientů bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří užívali přípravek Eplclusa po dobu 12 týdnů ve třech studiích fáze 3, 12 pacientů (2 s genotypem 1 a 10 s genotypem 3) splnilo podmínky pro analýzu rezistence v důsledku virologického selhání. Jeden další pacient s HCV infekcí genotypu 3 měl na začátku reinfekci HCV genotypu 1a během virologického selhání a byl

vyřazen z virologické analýzy. U žádného pacienta s HCV infekcí genotypu 2, 4, 5 nebo 6 nedošlo k virologickému selhání.

Ze 2 pacientů s genotypem 1 s virologickým selháním měl jeden pacient virus s přítomnou NS5A RAV Y93N a další pacient měl virus s přítomnými NS5A RAVs L31I/V a Y93H během virologického selhání. Oba pacienti měli virus při výchozích přítomných NS5A RAVs. U 2 pacientů nebyly pozorovány při selhání žádné RAVs na NS5B nukleosidový inhibitor (NI).

U 10 pacientů s genotypem 3 s virologickým selháním byla u všech 10 pacientů při selhání pozorována Y93H (6 mělo Y93H po léčbě a 4 pacienti měli Y93H na začátku i po léčbě).

U 10 pacientů nebyly pozorovány při selhání žádné NS5B NI RAVs.

Studie u pacientů s dekompenzovanou cirhózou

V jedné studii fáze 3 u pacientů s dekompenzovanou cirhózou, kteří užívali přípravek Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů, se 3 pacienti (1 s genotypem 1 a 2 s genotypem 3) splnili podmínky pro analýzu rezistence v důsledku virologického selhání. U žádného pacienta s HCV infekcí genotypu 2 nebo 4 ve skupině léčené přípravkem Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů nedošlo k virologickému selhání.

Jeden pacient s virologickým selháním s HCV genotypu 1 neměl žádné NS5A nebo NS5B RAVs během selhání.

U jednoho ze 2 pacientů s genotypem 3 s virologickým selháním byl pozorován výskyt NS5A RAV Y93H během selhání. Další pacient měl na začátku studie virus s Y93H a virologické selhání a během selhání se u něj také vyvinuly nízké hladiny (< 5 %) NS5B NI RAVs N142T a E237G.

Farmakokinetická data tohoto pacienta odpovídala nedodržování léčby.

V této studii měli 2 pacienti léčení přípravkem Epclusa po dobu 12 nebo 24 týdnů bez ribavirinu přítomnou NS5B S282T při nízkých hladinách (< 5 %) spolu s L159F.

Účinek počáteční přítomnosti variant HCV spojených s rezistencí na výsledek léčby

Studie u pacientů bez cirhózy a pacientů s kompenzovanou cirhózou

Ve třech klinických studiích fáze 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 a ASTRAL-3) byly provedeny analýzy zjišťující souvislost mezi stávajícími výchozími NS5A RAV a výsledkem léčby u pacientů bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou. Z 1 035 pacientů léčených sofosbuvirem/velpatasvirem ve třech klinických studiích fáze 3 bylo 1 023 pacientů zařazeno do analýzy NS5A RAVs; 7 pacientů bylo vyřazeno, protože ani nedosáhli trvalé virologické odpovědi (SVR12) ani u nich nedošlo k virologickému selhání a 5 dalších pacientů bylo vyřazeno, protože se nepodařilo genové sekvenování NS5A. V souhrnné analýze studií fáze 3 mělo 380/1 023 (37 %) virů pacientů výchozí NS5A RAVs. Pacienti s HCV infekcí genotypu 2, 4 a 6 měli vyšší prevalenci NS5A RAVs (70 %, 63 %, resp. 52 %) v porovnání s pacienty s HCV infekcí genotypu 1 (23 %), genotypu 3 (16 %) a genotypu 5 (18 %).

Výchozí RAV neměly žádný dopad na četnosti SVR12 u pacientů infikovaných HCV genotypu 1, 2, 4, 5 a 6, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 8. Infikovaní pacienti s genotypem 3 s NS5A RAV Y93H na začátku studie měli nižší četnost SVR12 než pacienti bez Y93H po léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 9. Ve studii ASTRAL-3 byla Y93H RAV detekována při výchozím stavu u 9 % pacientů léčených přípravkem Epclusa.

Tabulka 8: SVR12 u pacientů s nebo bez výchozích NS5A RAVs podle HCV genotypu (studie ASTRAL-1, ASTRAL-2 a ASTRAL-3)

	Epclusa po dobu 12 týdnů			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2, 4, 5 nebo 6	Celkem
S jakoukoli výchozí NS5A RAV	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Bez výchozí NS5A RAV	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabulka 9: SVR12 u pacientů s a bez výchozí Y93H, 1 % hraniční hodnota (soubor populace pro analýzu rezistence) ASTRAL 3

	Epclusa po dobu 12 týdnů		
	Všichni pacienti (n = 274)	S cirhózou (n = 80)	Bez cirhózy (n = 197)
Celkem	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 % CI	92,9 % až 98,0 %	82,8 % až 96,4 %	92,8 % až 98,6 %
SVR s Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 % CI	63,9 % až 95,5 %	6,8 % až 93,2 %	69,6 % až 98,8 %
SVR bez Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 % CI	94,3 % až 98,9 %	85,3 % až 97,8 %	95,9 % až 99,9 %

NS5B NI RAV S282T nebyla zjištěna ve výchozí sekvenci NS5B u žádného pacienta ve studiích fáze 3. SVR12 byla dosažena u všech 77 pacientů, kteří měli výchozí NS5B NI RAVs, včetně N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I a S282G+V321I.

Studie u pacientů s dekompenzovanou cirhózou (třída B dle CPT)

V jedné studii fáze 3 (ASTRAL-4) byly provedeny analýzy zkoumající souvislosti mezi stávajícími výchozími NS5A RAVs a výsledkem léčby u pacientů s dekompenzovanou cirhózou. Z 87 pacientů léčených přípravkem Epclusa + RBV bylo 85 pacientů zařazených do analýzy NS5A RAVs; 2 pacienti byli vyřazeni, protože ani nedosáhli SVR12 ani u nich nedošlo k virologickému selhání. Z pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů, mělo 29 % (25/85) výchozí virus s NS5A RAVs 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) a 50 % (1/2) pro pacienty s HCV genotypu 1, 2, 3, resp 4.

SVR12 u pacientů s nebo bez výchozích NS5A RAVs ve skupině přípravku Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů pro tuto studii jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: SVR12 u pacientů s nebo bez výchozích NS5A RAVs podle HCV genotypu (studie ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotypy 2 nebo 4	Celkem
S jakoukoli výchozí NS5A RAV	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Bez výchozí NS5A RAV	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Jeden pacient s genotypem 3, který měl výchozí NS5A RAVs a nedosáhl SVR12, měl NS5A substituci Y93H na začátku studie; farmakokinetická data tohoto pacienta odpovídala nedodržením léčby.

Tři pacienti ve skupině přípravku Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů měli výchozí NS5B NI RAVs (N142T a L159F) a všichni tři pacienti dosáhli SVR12.

Pediatrická populace

Přítomnost NS5A RAV a NS5B RAV neměla vliv na výsledek léčby; všichni pacienti s výchozími NS5A (n=29) nebo NS5B NI (n=6) RAV dosáhli SVR po 12týdenní léčbě přípravkem Epclusa.

Zkřížená rezistence

In vitro data ukazují, že většina NS5A RAVs, které nesou rezistenci proti ledipasviru a daklastaviru, zůstávají citlivé na velpatasvir. Velpatasvir byl plně aktivní proti substituci S282T v NS5B spojené s rezistencí na sofosbuvir, přičemž si všechny substituce v NS5A spojené s rezistencí na velpatasvir zachovaly plnou citlivost na sofosbuvir. Sofosbuvir a velpatasvir byly plně aktivní proti substitucím

spojeným s rezistencí na jiné antivirové přípravky s přímým účinkem, které mají jiný mechanismus účinku, jako jsou například nenukleosidové inhibitory NS5B a inhibitory proteázy NS3. Účinnost přípravku Epclusa nebyla hodnocena u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba jinými režimy, které zahrnují NS5A inhibitor.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Epclusa byla hodnocena ve třech studiích fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 až 6 s nebo bez kompenzované cirhózy, v jedné studii fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 až 6 s dekompenzovanou cirhózou, v jedné studii fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 až 6 s koinfekcí HCV/HIV-1 a v jedné klinické studii fáze 2 u pacientů s infekcí HCV a s ESRD vyžadující hemodialýzu, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 11.

Tabulka 11: Studie provedené s přípravkem Epclusa u pacientů HCV infekcí genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6

Studie	Populace	Skupiny léčených pacientů (Počty léčených pacientů)
ASTRAL-1	Genotyp 1, 2, 4, 5 a 6 TN a TE bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa po dobu 12 týdnů (624) Placebo po dobu 12 týdnů (116)
ASTRAL-2	Genotyp 2 TN a TE bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa po dobu 12 týdnů (134) SOF+RBV po dobu 12 týdnů (132)
ASTRAL-3	Genotyp 3 TN a TE bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa po dobu 12 týdnů (277) SOF+RBV po dobu 24 týdnů (275)
ASTRAL-4	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 a 6 TN a TE s dekompenzovanou cirhózou třídy B dle CPT	Epclusa po dobu 12 týdnů (90) Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů (87) Epclusa po dobu 24 týdnů (90)
ASTRAL-5	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 a 6 TN a TE bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, s koinfekcí HCV/HIV-1	Epclusa po dobu 12 týdnů (106)
GS-US-342-4062	TN a TE s cirhózou nebo bez cirhózy, s ESRD vyžadujícím dialýzu	Epclusa po dobu 12 týdnů (59)

TN = dosud neléčení pacienti; TE = dříve léčení pacienti (včetně pacientů, u kterých selhal režim léčby zahrnující peginterferon alfa + ribavirin s nebo bez inhibitoru HCV proteázy)

Dávka ribavirinu vycházela z tělesné hmotnosti (1 000 mg denně podávaných ve dvou dílčích dávkách u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg) a byla podávána ve dvou dílčích dávkách při použití v kombinaci se sofosbuvirem ve studiích ASTRAL-2 a ASTRAL-3 nebo v kombinaci s přípravkem Epclusa ve studii ASTRAL-4 study. Úpravy dávkování ribavirinu byly provedeny v souladu s informacemi pro užívání ribavirinu. Hodnoty HCV RNA v séru byly během klinických studií měřeny pomocí testu COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verze 2.0) s nižším limitem kvantifikace (LLOQ) 15 IU/ml. Trvalá virologická odpověď (SVR12) definovaná jako HCV RNA nižší než LLOQ 12 měsíců po ukončení léčby byla primárním cílovým ukazatelem pro stanovení četnosti vyléčení HCV.

Klinické studie u pacientů bez cirhózy a pacientů s kompenzovanou cirhózou

Dospělí infikovaní HCV genotypu 1, 2, 4, 5 a 6 – ASTRAL-1 (studie 1138)

ASTRAL-1 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila 12 týdnů léčby přípravkem Epclusa v porovnání s 12 týdny podávání placeba u pacientů s HCV infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 nebo 6. Pacienti s HCV infekcí genotypu 1, 2, 4 nebo 6 byli randomizováni v poměru 5:1 k léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů nebo k podávání placeba po dobu 12 týdnů. Pacienti s HCV infekcí genotypu 5 byli zařazeni do skupiny léčené přípravkem Epclusa. Randomizace byla stratifikována podle genotypu HCV (1, 2, 4, 6 a neznámý) a výskytu nebo absence cirhózy.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč skupinami přípravku Eplusa a placebo. Ze 740 léčených pacientů byl medián věku 56 let (rozmezí: 18 až 82); 60 % pacientů byli muži; 79 % byli běloši, 9 % byli černoši; 21 % mělo výchozí index tělesné hmotnosti minimálně 30 kg/m²; poměr pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 4, 5, nebo 6: 53 %, 17 %, 19 %, 5 %, resp. 7 %; 69 % mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); 74 % mělo výchozí hladiny HCV RNA minimálně 800 000 IU/ml; 19 % mělo kompenzovanou cirhózu a 32 % bylo dříve léčeno.

Tabulka 12 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-1 podle genotypu HCV. Žádný pacient ve skupině placebo nedosáhl SVR12.

Tabulka 12: SVR12 ve studii ASTRAL-1 podle HCV genotypu

	Eplusa po dobu 12 týdnů (n = 624)							
	Celkem (všechny 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)	Celkem (n = 328)				
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Výsledek u pacientů bez SVR12								
Virologické selhání během léčby	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relaps ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Jiné ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotyp

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

Dospělí infikovaní HCV genotypu 2 – ASTRAL-2 (studie 1139)

ASTRAL-2 byla randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila 12 týdnů léčby přípravkem Eplusa v porovnání s 12 týdny léčby SOF+RBV u pacientů s infekcí HCV genotypu 2. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Eplusa po dobu 12 týdnů nebo podávání SOF+RBV po dobu 12 týdnů. Při randomizaci byla použita stratifikace podle výskytu nebo absence cirhózy a předchozí léčby (dosud neléčení *oproti* dříve léčení).

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč oběma léčenými skupinami. Z 266 léčených pacientů byl medián věku 58 let (rozmezí: 23 až 81); 59 % pacientů byli muži; 88 % byli běloši, 7 % byli černoši; 33 % mělo výchozí index tělesné hmotnosti minimálně 30 kg/m²; 62 % mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); 80 % mělo výchozí hladiny HCV RNA minimálně 800 000 IU/ml; 14 % mělo kompenzovanou cirhózu a 15 % bylo dříve léčeno.

Tabulka 13 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-2.

Tabulka 13: SVR12 ve studii ASTRAL-2 (HCV genotyp 2)

	Epclusa po dobu 12 týdnů (n = 134)	SOF+RBV 12 týdnů (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	0/134	0/132
Relaps ^a	0/133	5 % (6/132)
Jiné ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

Léčba přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů prokázala statistickou superioritu ($p = 0,018$) v porovnání s léčbou SOF+RBV po dobu 12 týdnů (léčebný rozdíl +5,2 %; 95 % interval spolehlivosti: +0,2 % až +10,3 %).

Dospělí infikovaní HCV genotypu 3 – ASTRAL-3 (studie 1140)

ASTRAL-3 byla randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila 12 týdnů léčby přípravkem Epclusa v porovnání s 24 týdny léčby SOF+RBV u pacientů s infekcí HCV genotypu 3. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů nebo podávání SOF+RBV po dobu 24 týdnů. Při randomizaci byla použita stratifikace podle výskytu nebo absence cirhózy a předchozí léčby (dosud neléčení *oproti* dříve léčení).

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč oběma léčenými skupinami. Z 552 léčených pacientů byl medián věku 52 let (rozmezí: 19 až 76); 62 % pacientů byli muži; 89 % byli běloši, 9 % byli Asiaty; 1 % byli černoši; 20 % mělo výchozí index tělesné hmotnosti minimálně 30 kg/m²; 61 % mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); 70 % mělo výchozí hladiny HCV RNA minimálně 800 000 IU/ml; 30 % mělo kompenzovanou cirhózu a 26 % bylo dříve léčeno.

Tabulka 14 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-3.

Tabulka 14: SVR12 ve studii ASTRAL-3 (HCV genotyp 3)

	Epclusa po dobu 12 týdnů (n = 277)	SOF+RBV 24 týdnů (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	0/277	< 1 % (1/275)
Relaps ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Jiné ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

Léčba přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů prokázala statistickou superioritu ($p < 0,001$) v porovnání s léčbou SOF+RBV po dobu 24 týdnů (léčebný rozdíl +14,8 %; 95 % interval spolehlivosti: +9,6 % až +20,0 %).

SVR12 pro vybrané podskupiny jsou uvedené v tabulce 15.

Tabulka 15: SVR12 pro vybrané podskupiny ve studii ASTRAL-3 (HCV genotyp 3)

	Epclusa 12 týdnů		SOF+RBV 24 týdnů ^a	
	Dosud neléčení pacienti (n = 206)	Dříve léčení (n = 71)	Dosud neléčení pacienti (n = 201)	Dříve léčení (n = 69)
SVR12				
Bez cirhózy	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
S cirhózou	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Pět pacientů s chybějícími informacemi o stavu cirhózy ve skupině SOF+RBV 24 týdnů bylo vyřazeno z analýzy této podskupiny.

Klinické studie u pacientů s dekompenzovanou cirhózou – ASTRAL-4 (studie 1137)

ASTRAL-4 byla randomizovaná, otevřená studie u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a cirhózou třídy B dle CPT. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k léčbě přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů, Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů nebo Epclusa po dobu 24 týdnů. Randomizace byla stratifikována podle HCV genotypu (1, 2, 3, 4, 5, 6 a neznámý)

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč léčebnými skupinami. Z 267 léčených pacientů byl medián věku 59 let (rozmezí: 40 až 73); 70 % pacientů byli muži; 90 % byli běloši, 6 % byli černoši; 42 % měli výchozí index tělesné hmotnosti minimálně 30 kg/m². Podíly pacientů s HCV genotypu 1, 2, 3, 4 nebo 6 byly 78 %, 4 %, 15 %, 3 %, resp. < 1 % (1 pacient). Nebyl zařazen žádný pacient s HCV genotypu 5. 76 % pacientů mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); 56 % mělo výchozí hladiny HCV RNA minimálně 800 000 IU/ml, 55 % bylo dříve léčeno; 90 % pacientů mělo cirhózu třídy B dle CPT a 95 % pacientů mělo cirhózu se skóre MELD (Model for End Stage Liver Disease) ≤ 15 při výchozím stavu.

Tabulka 16 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-4 podle genotypu HCV.

Tabulka 16: SVR12 ve studii ASTRAL-4 podle HCV genotypu

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

a. n = 4 pro genotyp 2 a n = 4 pro genotyp 4.

b. n = 4 pro genotyp 2 a n = 2 pro genotyp 4.

c. n = 4 pro genotyp 2, n = 2 pro genotyp 4 a n = 1 pro genotyp 6.

Tabulka 17 uvádí virologický výsledek u pacientů s HCV infekcí genotypu 1 nebo 3 ve studii ASTRAL-4.

U žádného pacienta s HCV infekcí genotypu 2, 4 nebo 6 nedošlo k virologickému selhání.

Tabulka 17: Virologický výsledek u pacientů s HCV infekcí genotypu 1 a 3 ve studii ASTRAL-4

	Epclusa po dobu 12 týdnů	Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů	Epclusa po dobu 24 týdnů
Virologické selhání (relaps a selhání v průběhu léčby)			
Genotyp 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotyp 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotyp 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotyp 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Jiné^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. U žádného pacienta s HCV genotypu 1 nedošlo k virologickému selhání.

- b. U jednoho pacienta došlo k virologickému selhání během léčby; farmakokinetická data tohoto pacienta odpovídala nedodržením léčby.
- c. U jednoho pacienta došlo k virologickému selhání během léčby.
- d. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

Změny parametrů zjištěných v systému skóre CPT u pacientů, kteří ve studii ASTRAL-4 dosáhli SVR12, jsou uvedeny (všechny 3 režimy) v tabulce 18.

Tabulka 18: Změny parametrů skóre CPT od počátku studie do 12. a 24. týdne po ukončení léčby u pacientů, kteří ve studii ASTRAL-4 dosáhli SVR12

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encefalopatie
12 týdnů po léčbě (N=236), % (n/N)					
Snížení skóre (zlepšení)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Beze změny	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Zvýšení skóre (zhoršení)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Bez hodnocení	7	7	7	7	7
24 týdnů po léčbě (N=236), % (n/N)					
Snížení skóre (zlepšení)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Beze změny	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Zvýšení skóre (zhoršení)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Bez hodnocení	23	23	23	23	23

Poznámka: Četnost výskytu ascitu na začátku studie: bez 20 %, 77 % lehký/střední, 3 % těžký
 Četnost výskytu encefalopatie na začátku studie: bez 38 %, 62 % stupeň 1-2.

Klinické studie u pacientů s koinfekcí HCV/HIV-1 - ASTRAL-5 (studie 1202)

Studie ASTRAL-5 hodnotila 12týdenní léčbu přípravkem Epclusa u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 nebo 4 s koinfekcí HIV-1 (infekce HCV genotypu 5 a 6 byly přípustné, ale žádní takoví pacienti nebyli zařazeni). Pacienti užívali stabilní antiretrovirovou léčbu infekce HIV-1 zahrnující kombinaci emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát nebo abakavir/lamivudin podávanou s inhibitory proteázy potencovaným ritonavirem (atazanavirem, darunavirem nebo lopinavirem), s rilpivirinem, s raltegravirem nebo kombinaci emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát/elvitegravir/kobicistat.

U 106 léčených pacientů byl medián věku 57 let (rozmezí od 25 do 72); 86 % pacientů byli muži; 51 % byli běloši; 45 % byli černoši; 22 % mělo výchozí index tělesné hmotnosti ≥ 30 kg/m²; 19 pacientů (18 %) mělo kompenzovanou cirhózu a 29 % pacientů bylo již dříve léčeno. Celkový průměrný počet CD4+ byl 598 buněk/ μ l (rozmezí 183–1 513 buněk/ μ l).

Tabulka 19 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-5 podle genotypu HCV.

Tabulka 19: SVR12 ve studii ASTRAL-5 podle genotypu HCV

	Epclusa po dobu 12 týdnů (n = 106)						
	Celkem (všechny 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)	Celkem (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Výsledek u pacientů bez SVR							
Virologické selhání během léčby	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relaps ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Jiné ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotyp

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání.

SVR12 bylo dosaženo u 19 z 19 pacientů s cirhózou. U žádného pacienta během studie nedošlo k rebound fenoménu HIV-1 a počty CD4+ byly v průběhu léčby stabilní.

Klinické studie u pacientů s poruchou ledvin – studie 4062

Studie 4062 byla otevřená klinická studie posuzující 12 týdnů léčby přípravkem Epclusa u 59 pacientů infikovaných HCV s ESRD vyžadujícím dialýzu. Podíl pacientů s genotypem 1, 2, 3, 4, 6 nebo bez jednoznačného průkazu infekce HCV byl 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 %, resp. 9 %. Ve výchozím stavu mělo 29 % pacientů cirhózu, 22 % bylo již dříve léčeno, 32 % mělo transplantovanou ledvinu, 92 % bylo léčeno hemodialýzou a 8 % bylo léčeno peritoneální dialýzou; průměrné trvání léčby dialýzou bylo 7,3 roku (rozmezí: 0 až 40 let). Celkové hodnoty SVR byly 95 % (56/59); ze 3 pacientů, kteří nedosáhli SVR12, jeden léčbu přípravkem Epclusa dokončil a došlo u něj k relapsu, a 2 pacienti nesplňovali kritéria virologického selhání.

Pediatriká populace

Účinnost 12týdenní léčby sofosbuvirem/velpatasvirem u pediatrických pacientů infikovaných HCV ve věku od 3 let byla hodnocena v otevřené klinické studii fáze 2, která zahrnovala 214 pacientů s infekcí HCV.

Pacienti ve věku od 12 do < 18 let:

Kombinace sofosbuvir/velpatasvir byla hodnocena u 102 pacientů ve věku od 12 do <18 let s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4 nebo 6. Celkem 80 pacientů (78 %) bylo dosud neléčených, 22 pacientů (22 %) bylo již dříve léčeno. Medián věku byl 15 let (rozmezí: 12 až 17); 51 % pacientů byly dívky; 73 % byli běloši, 9 % byli černoši a 11 % byli Asiati; 14 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrný index tělesné hmotnosti byl 22,7 kg/m² (rozmezí: 12,9 až 48,9 kg/m²); průměrná tělesná hmotnost byla 61 kg (rozmezí 22 až 147 kg); 58 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; podíl subjektů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4 nebo 6 byl 74 %, 6 %, 12 %, 2 %, resp. 6 %; u žádného pacienta nebyla diagnostikována cirhóza. Většina pacientů (89 %) se infikovala vertikálním přenosem.

Celková míra SVR byla 95 % (97/102), 93 % (71/76) u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 a 100 % u pacientů s infekcí HCV genotypu 2 (6/6), genotypu 3 (12/12), genotypu 4 (2/2) a genotypu 6 (6/6). U jednoho pacienta, u kterého byla léčba ukončena předčasně, došlo k relapsu; další čtyři pacienti, kteří nedosáhli SVR12, nesplňovali kritéria virologického selhání (např. ztraceni pro další sledování).

Pacienti ve věku od 6 do < 12 let:

Kombinace sofosbuvir/velpatasvir byla hodnocena u 71 pacientů ve věku od 6 do < 12 let s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 a 4. Celkem 67 pacientů (94 %) bylo dosud neléčených a 4 pacienti (6 %) byli

již dříve léčeni. Medián věku byl 8 let (rozmezí: 6 až 11); 54 % pacientů byly dívky; 90 % byli běloši, 6 % byli černoši a 1 % byli Asiaty; 10 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrný index tělesné hmotnosti byl 17,4 kg/m² (rozmezí: 12,8 až 30,9 kg/m²); průměrná tělesná hmotnost byla 30 kg (rozmezí 18 až 78 kg); 48 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; podíl subjektů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 nebo 4 byl 76 %, 3 %, 15 %, resp. 6 %; u žádného pacienta nebyla diagnostikována cirhóza. Většina pacientů (94 %) se infikovala vertikálním přenosem.

Celková míra SVR byla 93 % (66/71), 93 % (50/54) u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 91 % (10/11) u pacientů s infekcí HCV genotypu 3 a 100 % u pacientů s infekcí HCV genotypu 2 (2/2) a genotypu 4 (4/4). U jednoho subjektu došlo k virologickému selhání během léčby; další čtyři pacienti, kteří nedosáhli SVR12, nesplňovali kritéria virologického selhání (např. ztracení pro další sledování).

Pacienti ve věku 3 až <6 let:

Kombinace sofosbuvir/velpatasvir byla hodnocena u 41 dosud neléčených pacientů ve věku od 3 do <6 let s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 a 4. Medián věku byl 4 roky (rozmezí: 3 až 5 let); 59 % pacientů byly dívky; 78 % byli běloši, 7 % byli černoši a 10 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrný index tělesné hmotnosti byl 17,0 kg/m² (rozmezí: 13,9 až 22,0 kg/m²); průměrná tělesná hmotnost byla 19 kg (rozmezí 13 až 35 kg); 49 % mělo výchozí hladiny RNA HCV \geq 800 000 IU/ml; podíl subjektů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3 nebo 4 byly 78 %, 15 %, 5 %, resp. 2 % a u žádného pacienta nebyla známa cirhóza. Většina pacientů (98 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Celková míra SVR byla 83 % (34/41), 88 % (28/32) u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 50 % (3/6) u pacientů s infekcí HCV genotypu 2, 100 % (8/8) u pacientů genotypu 3 (2/2) a u pacientů s infekcí HCV genotypu 4 (1/1). U žádných pacientů nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu. Sedm pacientů, kteří nedosáhli SRV12, nesplnilo kritéria virologického selhání (např. ztracení pro další sledování).

Starší pacienti

Klinické studie u přípravku Epclusa zahrnovaly 156 pacientů ve věku 65 let a starší ch (12 % z celkového počtu pacientů v klinických studiích fáze 3). Míry odpovědí pozorované u pacientů ve věku \geq 65 let byly podobné jako u pacientů ve věku < 65 let ve všech skupinách léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru byly hodnoceny u dospělých zdravých jedinců a u pacientů s chronickou hepatitidou C. Po perorálním podání přípravku Epclusa byl sofosbuvir rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována za 1 hodinu po podání dávky. Medián maximálních plazmatických koncentrací GS-331007 byl pozorován za 3 hodiny po dávce. Medián maximálních plazmatických koncentrací velpatasviru byl pozorován 3 hodiny po dávce.

Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV byla průměrná hodnota AUC₀₋₂₄ v rovnovážném stavu pro sofosbuvir (n = 982), 1 260 ng•h/ml, pro GS-331007 (n = 1 428) 13 970 ng•h/ml a pro velpatasvir (n = 1 425) 2 970 ng•h/ml. C_{max} byla v rovnovážném stavu 566 ng/ml pro sofosbuvir, 868 ng/ml pro GS-331007 a 259 ng/ml pro velpatasvir. AUC₀₋₂₄ a C_{max} pro sofosbuvir a GS-331007 u dospělých zdravých jedinců a u pacientů infikovaných HCV byly podobné. U pacientů infikovaných HCV byly v porovnání se zdravými jedinci (n = 331) AUC₀₋₂₄ a C_{max} velpatasviru o 37 % nižší, resp. o 41 % nižší.

Vliv jídla

V porovnání se stavem nalačno vedlo podání jedné dávky přípravku Epclusa s jídlem se středním obsahem tuku (~600 kcal, 30 % tuku) nebo vysokým obsahem tuku (~800 kcal, 50 % tuku) k 34 % a 21 % zvýšení AUC_{0-inf} velpatasviru, v uvedeném pořadí, a k 31 %, resp. 5 % zvýšení C_{max}, velpatasviru. Jídlo se středním nebo vysokým obsahem tuku zvýšilo AUC_{0-inf} sofosbuviru o 60 %, resp. 78 %, ale neovlivnilo významně C_{max} sofosbuviru. Jídlo se středně vysokým nebo vysokým

obsahem tuku nezměnilo AUC_{0-inf} GS-331007, ale vedlo k 25 %, resp. 37 % snížení jeho C_{max}. Míry odpovědi ve studiích fáze 3 byly podobné u pacientů s HCV infekcí, kteří užívali přípravek Epclusa s jídlem nebo bez jídla. Přípravek Epclusa lze podávat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Sofosbuvir je přibližně z 61–65 % navázán na proteiny lidské plazmy a v rozsahu 1 µg/ml až 20 µg/ml vazba nezávisí na koncentraci léku. Vazba metabolitu GS-331007 na proteiny byla v lidské plazmě minimální. Po jedné dávce 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviru, podané zdravým jedincům, byl poměr [¹⁴C]-radioaktivity v krvi k plazmě přibližně 0,7.

Velpatasvir je > 99,5 % navázán na proteiny lidské plazmy a v rozsahu 0,09 µg/ml až 1,8 µg/ml vazba nezávisí na koncentraci léku. Po jedné dávce 100 mg [¹⁴C]-velpatasviru podané zdravým jedincům byl poměr [¹⁴C]-radioaktivity v krvi k plazmě v rozmezí 0,52 až 0,67.

Biotransformace

Sofosbuvir je z velké míry metabolizován v játrech na farmakologicky aktivní trifosfátový nukleosidový analog GS-461203. Metabolická aktivací dráha zahrnuje sekvenční hydrolyzu karboxylesterové skupiny katalyzovanou lidským katepsinem A (CatA) nebo karboxylesterázou 1 (CES1) a štěpení fosforamidátu proteinem HINT1 (Histidine Triad Nucleotide-binding protein 1), po nichž následuje fosforylace dráhou pyrimidinové nukleotidové biosyntézy. Defosforylace vede ke tvorbě nukleosidového metabolitu GS-331007, který nemůže být účinně refosforylován a nemá anti-HCV aktivitu *in vitro*. Sofosbuvir a GS-331007 nejsou substráty ani inhibitory enzymu UGT1A1 nebo enzymů CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Po jednorázové perorální dávce 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviru představoval GS-331007 přibližně > 90 % celkové systémové expozice.

Velpatasvir je substrátem CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 s pomalým metabolismem. Po jedné dávce 100 mg [¹⁴C]-velpatasviru představovala většina radioaktivity (> 98 %) v plazmě mateřskou látku. Monohydroxylovaný a desmetylovaný velpatasvir jsou metabolity nalezené v lidské plazmě. Nezměněný velpatasvir je také hlavní složkou přítomnou ve stolici.

Eliminace

Po jedné perorální dávce 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [¹⁴C] vyšší než 92 %, z čehož se 80 % vyloučilo močí, 14 % stolicí a 2,5 % vydechnutým vzduchem. Větší část dávky sofosbuviru, která se vyloučila močí, byla tvořena GS-331007 (78 %), a 3,5 % představoval sofosbuvir. Tyto údaje naznačují, že renální clearance je hlavní cestou eliminace GS-331007. Mediány terminálního poločasu po podání sofosbuviru a GS-331007 po podání přípravku Epclusa byly 0,5 hodiny a 25 hodin, v uvedeném pořadí.

Po jedné perorální dávce 100 mg [¹⁴C]-velpatasviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [¹⁴C] vyšší než 95 %, z čehož se 94 % vyloučilo stolicí a 0,4 % močí. Nezměněný velpatasvir byl hlavní látkou ve stolici, což představuje průměrně 77 % podané dávky, potom následoval monohydroxylovaný velpatasvir (5,9 %) a desmetylovaný velpatasvir (3,0 %). Tyto údaje ukazují, že biliární exkrece mateřské látky byla hlavní cestou eliminace velpatasviru. Medián terminálního poločasu velpatasviru po podání přípravku Epclusa byl přibližně 15 hodin.

Linearita/nelinearita

Hodnota AUC velpatasviru stoupá nad rozmezí dávek 25 mg až 150 mg téměř přímo úměrně dávce. Hodnoty AUC sofosbuviru a GS-331007 jsou v rozmezí dávek 200 mg až 1 200 mg téměř přímo úměrné dávce.

In vitro potenciál pro lékové interakce sofosbuviru/velpatasviru

Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékového transportéru P-gp a BCRP, zatímco GS-331007 jím není. Velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. *In vitro* byl pozorován pomalý metabolismus velpatasviru působením CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4.

Velpatasvir je inhibitor lékového transportéru P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 a jeho role v lékových interakcích s těmito transportéry je primárně omezena na proces absorpce. Při klinicky odpovídající plazmatické koncentraci není velpatasvir inhibitorem hepatálních transportérů exportní pumpy žlučových solí (BSEP), primárního transportéru konjugovaných žlučových kyselin na bazolaterální membráně hepatocytů (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 nebo transportéru organických kationtů (OCT) 1, renálních transportérů OCT2, OAT1, OAT3, proteinu mnohočetné lékové rezistence 2 (MRP2) nebo transportéru zajišťujícího extruzi mnohočetných léků a toxických sloučenin (MATE) 1 nebo CYP či enzymů uridin glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1.

Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory lékových transportérů P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, a OCT1. GS-331007 není inhibitorem OAT1, OCT2 a MATE1.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Etnikum a pohlaví

U sofosbuviru, GS-331007 nebo velpatasviru nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly v souvislosti s etnikem nebo pohlavím.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV prokázala, že v analyzovaném věkovém rozmezí (18 až 82 let) neměl věk klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru, GS-331007 nebo velpatasviru.

Porucha funkce ledvin

Souhrn vlivu různých stupňů poruchy funkce ledvin (RI) na expozici složkám přípravku Eplclusa v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin, jak je popsán dále v textu, je uveden v tabulce 20.

Tabulka 20: Vliv různých stupňů poruchy funkce ledvin na expozici (AUC) sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin

	Subjekty HCV negativní				Pacienti infikovaní HCV		
	Lehká RI (eGFR ≥ 50 a < 80 ml/min/1,73 m ²)	Středně těžká RI (eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m ²)	Těžká RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu		Těžká RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu
				Dávka podána 1 hodinu před dialýzou	Dávka podána 1 hodinu po dialýze		
Sofosbuvir	1,6násobné ↑	2,1násobné ↑	2,7násobné↑	1,3násobné ↑	1,6násobné ↑	~2násobné ↑	1,8násobné ↑
GS-331007	1,6násobné ↑	1,9násobné ↑	5,5násobné ↑	≥ 10 násobné ↑	≥ 20 násobné ↑	~7násobné ↑	18násobné↑
Velpatasvir	-	-	1,5násobné ↑	-	-	-	1,4násobné ↑

Farmakokinetika sofosbuviru byla studována u HCV negativních dospělých pacientů s lehkou (eGFR ≥ 50 a < 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru v porovnání s jedinci s normální funkcí ledvin (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Metabolit GS-331007 lze účinně odstranit hemodialýzou při extrakčním

koeficientu přibližně 53 %. Po podání jednorázové dávky 400 mg sofosbuviru čtyřhodinová hemodialýza odstranila 18 % podané dávky.

U pacientů infikovaných HCV s těžkou poruchou funkce ledvin léčených sofosbuvirem 200 mg s ribavirinem (n=10) nebo sofosbuvirem 400 mg s ribavirinem (n=10) po dobu 24 týdnů, nebo ledipasvirem/sofosbuvirem 90/400 mg (n=18) po dobu 12 týdnů, byla farmakokinetika sofosbuviru a metabolitu GS-331007 shodná s farmakokinetikou zjištěnou u HCV negativních dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetika velpatasviru byla studována u HCV negativních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) po podání jednorázové dávky 100 mg velpatasviru.

V klinických studiích sofosbuviru/velpatasviru fáze 2/3 byla zkoumána farmakokinetika sofosbuviru, metabolitu GS-331007 a velpatasviru u pacientů infikovaných HCV a s ESRD vyžadujícím hemodialýzu a léčených přípravkem Epclusa (n=59) po dobu 12 týdnů a byla porovnána s pacienty bez poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika sofosbuviru byla studována po 7denním podávání 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům infikovaným HCV se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). V porovnání s jedinci s normální funkcí jater byla hodnota AUC_{0-24} pro sofosbuvir vyšší o 126 % při lehké a o 143 % a při středně těžké a těžké poruše funkce jater, zatímco hodnota AUC_{0-24} pro GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 18 % a 9 %. Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (včetně dekompenzované cirhózy) neměla klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru a GS-331007.

Farmakokinetické vlastnosti velpatasviru byly studovány po podání jednorázové dávky 100 mg velpatasviru dospělým pacientům HCV negativním se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). V porovnání s jedinci s normální funkcí jater byla celková plazmatická expozice (AUC_{inf}) velpatasviru podobná u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (včetně dekompenzované cirhózy) neměla klinicky významný vliv na expozici velpatasviru (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Podle populační farmakokinetické analýzy neměla u dospělých tělesná hmotnost významný vliv na expozici sofosbuviru nebo velpatasviru.

Pediatrická populace

Expozice sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru u pediatrických pacientů ve věku od 3 let léčených sofosbuvirem/velpatasvirem v dávce 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg nebo 150 mg/37,5 mg podávanými perorálně jednou denně byly podobné jako u dospělých léčených sofosbuvirem/velpatasvirem v dávce 400 mg/100 mg jednou denně.

Farmakokinetika sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru u pediatrických pacientů ve věku do 3 let nebyla stanovena (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Sofosbuvir

Expozice sofosbuviru ve studiích na hlodavcích nemohla být zjištěna pravděpodobně z důvodu vysoké aktivity esterázy, a proto k odhadu hranic expozice byla použita expozice hlavního metabolitu GS-331007.

Sofosbuvir nebyl genotoxický ve skupině *in vitro* ani *in vivo* testů, zahrnující testy bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na myších

mikrojádrech. Ve studiích vývojové toxicity se sofosbuvirem u potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Sofosbuvir neměl žádné nežádoucí účinky na chování, reprodukci nebo vývoj potomků potkanů ve studii prenatálního a postnatálního vývoje.

Sofosbuvir nebyl karcinogenní ve 2letých studiích karcinogenity u myši a potkanů při expozicích GS-331007 až 15, resp 9krát vyšších, než je expozice u člověka.

Velpatasvir

Velpatasvir nebyl genotoxický ve skupině *in vitro* ani *in vivo* testů, zahrnující testy bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na potkaních mikrojádrech.

Velpatasvir nebyl karcinogenní v 6měsíční studii u rasH2-transgenních myši a 2leté studii karcinogenity u potkanů při expozicích nejméně 50krát a 5krát vyšších než je expozice u člověka.

Velpatasvir neměl žádné nežádoucí účinky na páření a fertilitu. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky velpatasviru ve studiích vývojové toxicity u myši a potkanů při AUC expozicích přibližně 31násobně, resp. 6násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování. Možný teratogenní účinek byl však indikován u králíků, kde bylo u exponovaných zvířat pozorováno zvýšení celkového počtu malformací vnitřních orgánů při AUC expozicích až 0,7násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování. Význam tohoto pozorování pro člověka není znám. Velpatasvir neměl žádné nežádoucí účinky na chování, reprodukci nebo vývoj potomků ve studii prenatálního a postnatálního vývoje potkanů při AUC expozicích přibližně 5násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro obalených granulí

Kopovidon (E 1208)
Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu (E 1205)
Mastek (E 553b)
Kyselina stearová (E 570)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Kyselina vinná (E 334)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky z polyesterové/hliníkové/polyethylenové fólie v krabičkách. Jedna krabička obsahuje 28 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. července 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Poté bude držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládat PSUR pro tento přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES, jakékoli následné změny jsou a zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety
sofosbuvirum/velpatasvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1116/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Epclusa 400 mg/100 mg tablety [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVÍČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Epclusa 200 mg/50 mg potahované tablety
sofosbuvirum/velpatasvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 200 mg a velpatasvirum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1116/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Epclusa 200 mg/50 mg tablety [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**OZNAČENÍ NA KRABÍČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epclusa 200 mg/50 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum/velpatasvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje sofosbuvirum 200 mg a velpatasvirum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 sáčků obsahujících obalené granule

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1116/004 28 sáčků

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Epclusa 200 mg/50 mg obalené granule v sáčku [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Epclusa 200 mg/50 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum/velpatasvirum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

GILEAD

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**OZNAČENÍ NA KRABÍČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epclusa 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum/velpatasvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje sofosbuvirum 150 mg a velpatasvirum 37,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 sáčků obsahujících obalené granule

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1116/003 28 sáčků

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Epclusa 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Epclusa 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum/velpatasvirum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

GILEAD

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety
Epclusa 200 mg/50 mg potahované tablety
sofosbuvirum/velpatasvirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Epclusa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Epclusa užívat
3. Jak se přípravek Epclusa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Epclusa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Pokud byl přípravek Epclusa předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje uvedené v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtěte „Vaše dítě“ místo „Vy“).

1. Co je přípravek Epclusa a k čemu se používá

Přípravek Epclusa je léčivý přípravek, který obsahuje léčivé látky sofosbuvir a velpatasvir. Přípravek Epclusa se podává k léčbě chronické (dlouhotrvající) infekce virem hepatitidy C (zánět jater), u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 let.

Léčivé látky v tomto léčivém přípravku působí společně tak, že blokují dva různé proteiny, které virus potřebuje ke svému růstu a rozmnožování, a tím umožní trvalé odstranění infekce z těla.

Je velmi důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace léků, které budete užívat spolu s přípravkem Epclusa. Máte-li další dotazy ohledně léků, které užíváte, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Epclusa užívat

Neužívejte přípravek Epclusa

- **jestliže jste alergický(á)** na sofosbuvir, velpatasvir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

→ Pokud se Vás to týká, **neužívejte přípravek Epclusa a informujte ihned svého lékaře.**

- **Jestliže právě užíváte kteroukoli z následujících léčivých látek:**
 - **rifampicin a rifabutin** (antibiotika užívaná k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy);
 - **třezalku tečkovanou** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese);
 - **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky užívané k léčbě epilepsie a k prevenci záchvatů).

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, jestliže:

- **máte jiné problémy s játry**, než je hepatitida C, například
 - **jste nyní nebo jste** v minulosti byl(a) infikován(a) virem **hepatitidy B**, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat,
 - **jestliže jste podstoupil(a) transplantaci jater**,
- **máte problémy s ledvinami nebo pokud jste na dialýze**, protože přípravek Epclusa nebyl plně testován u pacientů se závažnými problémy s ledvinami,
- **užíváte přípravky k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV)**, protože Vás Váš lékař může chtít pečlivěji sledovat.

Před užitím přípravku Epclusa se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několika měsíců užíval(a) léčivo amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu, protože to může vést k život ohrožujícímu zpomalení srdečního tepu. Pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit jiné dostupné možnosti léčby. Pokud budete léčbu přípravkem Epclusa potřebovat, možná bude nutné další sledování srdce,
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Epclusa u vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi a/nebo změna léků na cukrovku. U některých diabetiků došlo po zahájení léčby léčivými přípravky, jako je přípravek Epclusa, ke snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).

Informujte svého lékaře okamžitě, jestliže v současnosti užíváte nebo jste minulý měsíc užíval(a) jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u Vás objeví:

- pomalý či nepravidelný srdeční tep nebo jiné problémy se srdečním rytmem;
- dušnost nebo zhoršení stávající dušnosti;
- bolest na hrudi;
- závratě;
- bušení srdce;
- pocit na omdlení nebo mdloby.

Krevní testy

Před zahájením léčby, během léčby a po ukončení léčby přípravkem Epclusa Vám Váš lékař nechá udělat krevní testy. Tyto testy se provádí proto, aby:

- lékař mohl rozhodnout, zda máte užívat přípravek Epclusa a jak dlouho,
- lékař mohl potvrdit, že léčba byla účinná a že virus hepatitidy C z Vašeho těla zmizel.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem mladším 3 let. Použití přípravku Epclusa u dětí mladších 3 let nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek Epclusa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Warfarin a jiné podobné léky zvané antagonisté vitamínu K jsou používány k ředění krve. Váš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve.

Funkce jater se může během léčby hepatitidy C měnit, což může ovlivnit působení dalších léků (např. léků užívaných k potlačení imunitního systému atd.). Váš lékař může potřebovat pečlivě kontrolovat hladiny dalších léků, které užíváte, a může upravit jejich dávkování poté, co začnete užívat přípravek Epclusa.

Jestliže si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Některé léky se nesmí užívat spolu s přípravkem Epclusa:

- **Neužívejte s žádným jiným lékem, který obsahuje sofosbuvir, jednu z léčivých látek přípravku Epclusa.**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z níže uvedených léků:

- **amiodaron** užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu;
- **rifapentin** (antibiotikum užívané k léčbě infekcí zahrnujících tuberkulózu);
- **oxkarbazepin** (lék užívaný k léčbě epilepsie a k prevenci epileptických záchvatů);
- **tenofovir-disoproxil-fumarát** nebo jakýkoli lék obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát, užívaný k léčbě infekce HIV a chronické hepatitidy B;
- **efavirenz** užívaný k léčbě infekce HIV
- **digoxin** užívaný k léčbě srdečních onemocnění;
- **dabigatran** užívaný k ředění krve;
- **modafinil** užívaný k léčbě poruchy spánku;
- **rosuvastatin** nebo **jiné statiny** užívané k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.

Užívání přípravku Epclusa spolu se kterýmkoli z těchto léků může způsobit, že léky mohou přestat správně účinkovat nebo se mohou objevit jakékoli nežádoucí účinky. V některých případech Vám lékař může předepsat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku. Může se jednat o změnu přípravku Epclusa nebo jiného léku, který užíváte.

- **Poradte se s lékařem nebo s lékárníkem**, jestliže užíváte přípravky k léčbě **žaludečních vředů, pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu (návrát kyselého žaludečního obsahu zpět do jícnu)**, protože mohou snížit hladinu velpatasviru v krvi. Mezi tyto léky patří:
 - antacida (jako jsou hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý nebo uhličitán vápenatý). Ta se musí užít nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Epclusa;
 - inhibitory protonové pumpy (jako je omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a esomeprazol). Přípravek Epclusa má být užíván s jídlem 4 hodiny před užitím inhibitoru protonové pumpy.
 - antagonisté H₂-receptorů (jako je famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin). Jestliže potřebujete vysoké dávky těchto léků, lékař Vám může místo toho předepsat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku.

Tyto léky mohou snížit množství velpatasviru v krvi. Jestliže užíváte jeden z těchto léků, lékař Vám buď předepíše jiný lék na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo refluxní chorobu jícnu, nebo Vám doporučí, jak a kdy máte tento lék užívat.

Těhotenství a antikoncepce

Účinky přípravku Epclusa během těhotenství nejsou známy. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Epclusa se někdy užívá spolu s ribavirinem. Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Je proto velmi důležité, abyste Vy (nebo Vaše partnerka) během této léčby nebo po určitou dobu po ukončení léčby neotěhotněla. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci pro ribavirin. Zeptejte se svého lékaře na účinnou metodu antikoncepce, která je pro Vás a Vaši partnerku vhodná.

Kojení

Během léčby přípravkem Epclusa nekojte. Není známo, zda se sofosbuvir nebo velpatasvir, dvě léčivé látky přípravku Epclusa, vylučují do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Epclusa neovlivňuje Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Epclusa obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Epclusa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku Epclusa u dospělých je **jedna tableta o síle 400 mg/100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů**.

Doporučená dávka přípravku Epclusa u pacientů ve věku od 3 do 18 let závisí na tělesné hmotnosti. **Užívejte přípravek Epclusa podle pokynů svého lékaře.**

Tabletu(y) spolkněte celou s jídlem nebo bez jídla. Tablety nekousejte, nedrťte ani nedělte, protože jsou velmi hořké.

Jestliže užíváte antacidum (léky používané k úlevě od pálení žáhy), užíjte jej nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Epclusa.

Jestliže užíváte inhibitor protonové pumpy (léky používané ke snížení tvorby kyseliny), musíte užívat přípravek Epclusa společně s jídlem 4 hodiny před užitím inhibitoru protonové pumpy.

Jestliže po užití přípravku Epclusa zvracíte, může to mít vliv na množství přípravku Epclusa v krvi. To může způsobit snížení účinnosti přípravku Epclusa.

- Jestliže zvracíte za méně než **3 hodiny po užití** přípravku Epclusa, užíjte další dávku.
- Jestliže zvracíte za **více než 3 hodiny** po užití přípravku Epclusa, není potřeba užít další dávku; počkejte a užíjte následující dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Epclusa, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte si sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Epclusa

Je důležité nevynechat žádnou dávku tohoto přípravku.

Pokud vynecháte dávku, zjistěte, jak dlouhá doba uplynula od doby, kdy jste naposledy užil(a) přípravek Epclusa:

- **jestliže si vzpomenete do 18 hodin od doby**, kdy přípravek Epclusa obvykle užíváte, vezměte si dávku co nejdříve. Další dávku užíjte v obvyklou dobu.
- **jestliže si vzpomenete za 18 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Epclusa obvykle užíváte, vyčkejte a užíjte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku (neužívejte dvě dávky těsně za sebou).

Nepřestávejte užívat přípravek Epclusa

Nepřestávejte užívat tento přípravek, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Je velmi důležité dokončit celý cyklus léčby, aby byla šance vyléčit infekci virem hepatitidy C co nejvyšší.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- zvracení (pozorované u dětských pacientů ve věku od 3 do < 6 let)

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (angioedém)

Jiné účinky, které se mohou objevit při léčbě sofosbuvirem:

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známá (z dostupných údajů nelze určit).

- rozsáhlá vyrážka s olupováním kůže, která může být doprovázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýři v ústech, očích a/nebo na pohlavních orgánech (Stevensův-Johnsonův syndrom).

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Epclusa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Epclusa obsahuje

- **Léčivými látkami jsou** sofosbuvirum a velpatasvirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje buď sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg, nebo sofosbuvirum 200 mg a velpatasvirum 50 mg.

- **Dalšími složkami jsou**

Jádro tablety:

kopovidon (E 1208), mikrokrystalická celulóza (E 460), sodná sůl kroskarmelózy (E 468) (viz bod 2 této příbalové informace), magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), červený oxid železitý (E 172)

Jak přípravek Epclusa vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety jsou růžové tablety ve tvaru kosočtverce s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „7916“ na druhé straně. Tableta je 20 mm dlouhá a 10 mm široká.

Přípravek Epclusa 200 mg/50 mg potahované tablety jsou růžové oválné tablety s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „S/V“ na druhé straně. Tableta je 14 mm dlouhá a 7 mm široká.

Pro obě síly potahovaných tablet 400 mg/100 mg a 200 mg/50 mg jsou dostupné následující velikosti balení:

- krabička obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Epclusa 200 mg/50 mg obalené granule v sáčku
Epclusa 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum/velpatasvirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Epclusa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Epclusa užívat
3. Jak se přípravek Epclusa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Epclusa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Pokud byl přípravek Epclusa předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje uvedené v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtete „Vaše dítě“ místo „Vy“).

1. Co je přípravek Epclusa a k čemu se používá

Přípravek Epclusa ve formě obalených granulí je léčivý přípravek, který obsahuje léčivé látky sofosbuvir a velpatasvir, které se podávají ve formě obalených granulí. Přípravek Epclusa se podává k léčbě chronické (dlouhotrvající) infekce virem hepatitidy C (zánět jater), u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 let.

Léčivé látky v tomto léčivém přípravku působí společně tak, že blokují dva různé proteiny, které virus potřebuje ke svému růstu a rozmnožování, a tím umožní trvalé odstranění infekce z těla.

Je velmi důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace léků, které budete užívat spolu s přípravkem Epclusa. Máte-li další dotazy ohledně léků, které užíváte, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Epclusa užívat

Neužívejte přípravek Epclusa

- **jestliže jste alergický(á)** na sofosbuvir, velpatasvir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

→ Pokud se Vás to týká, **neužívejte přípravek Epclusa a informujte ihned svého lékaře.**

- **Jestliže právě užíváte kteroukoli z následujících léčivých látek:**
 - **rifampicin a rifabutin** (antibiotika užívaná k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy);
 - **třezalku tečkovanou** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese);

- **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky užívané k léčbě epilepsie a k prevenci záchvatů).

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, jestliže:

- **máte jiné problémy s játry**, než je hepatitida C, například
 - **jste nyní nebo jste** v minulosti byl(a) infikován(a) virem **hepatitidy B**, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat,
 - **jestliže jste podstoupil(a) transplantaci jater**,
- **máte problémy s ledvinami nebo pokud jste na dialýze**, protože přípravek Epclusa nebyl plně testován u pacientů se závažnými problémy s ledvinami,
- **užíváte přípravky k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV)**, protože Vás Váš lékař může chtít pečlivěji sledovat.

Před užitím přípravku Epclusa se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několika měsíců užíval(a) léčivo amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu, protože to může vést k život ohrožujícímu zpomalení srdečního tepu. Pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit jiné dostupné možnosti léčby. Pokud budete léčbu přípravkem Epclusa potřebovat, možná bude nutné další sledování srdce,
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Epclusa u vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi a/nebo změna léků na cukrovku. U některých diabetiků došlo po zahájení léčby léčivými přípravky, jako je přípravek Epclusa, ke snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).

Informujte svého lékaře okamžitě, jestliže v současnosti užíváte nebo jste minulý měsíc užíval(a) jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u Vás objeví:

- pomalý či nepravidelný srdeční tep nebo jiné problémy se srdečním rytmem;
- dušnost nebo zhoršení stávající dušnosti;
- bolest na hrudi;
- závratě;
- bušení srdce;
- pocit na omdlení nebo mdloby.

Krevní testy

Před zahájením léčby, během léčby a po ukončení léčby přípravkem Epclusa Vám Váš lékař nechá udělat krevní testy. Tyto testy se provádí proto, aby:

- lékař mohl rozhodnout, zda máte užívat přípravek Epclusa a jak dlouho,
- lékař mohl potvrdit, že léčba byla účinná a že virus hepatitidy C z Vašeho těla zmizel.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem mladším 3 let. Použití přípravku Epclusa u dětí mladších 3 let nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek Epclusa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Warfarin a jiné podobné léky zvané antagonisté vitamínu K jsou používány k ředění krve. Váš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve.

Funkce jater se může během léčby hepatitidy C měnit, což může ovlivnit působení dalších léků (např. léků užívaných k potlačení imunitního systému atd.). Váš lékař může potřebovat pečlivě kontrolovat hladiny dalších léků, které užíváte, a může upravit jejich dávkování poté, co začnete užívat přípravek Epclusa.

Jestliže si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Některé léky se nesmí užívat spolu s přípravkem Epclusa:

- **Neužívejte s žádným jiným lékem, který obsahuje sofosbuvir, jednu z léčivých látek přípravku Epclusa.**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z níže uvedených léků:

- **amiodaron** užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu;
- **rifapentin** (antibiotikum užívané k léčbě infekcí zahrnujících tuberkulózu);
- **oxkarbazepin** (lék užívaný k léčbě epilepsie a k prevenci epileptických záchvatů);
- **tenofovir-disoproxil-fumarát** nebo jakýkoli lék obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát, užívaný k léčbě infekce HIV a chronické hepatitidy B;
- **efavirenz** užívaný k léčbě infekce HIV;
- **digoxin** užívaný k léčbě srdečních onemocnění;
- **dabigatran** užívaný k ředění krve;
- **modafinil** užívaný k léčbě poruchy spánku;
- **rosuvastatin** nebo **jiné statiny** užívané k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.

Užívání přípravku Epclusa spolu se kterýmkoli z těchto léků může způsobit, že léky mohou přestat správně účinkovat nebo se mohou objevit jakékoli nežádoucí účinky. V některých případech Vám lékař může předepsat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku. Může se jednat o změnu přípravku Epclusa nebo jiného léku, který užíváte.

- **Porad'te se s lékařem nebo s lékárníkem**, jestliže užíváte přípravky k léčbě **žaludečních vředů, pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu (návrát kyselého žaludečního obsahu zpět do jícnu)**, protože mohou snížit hladinu velpatasviru v krvi. Mezi tyto léky patří:
 - antacida (jako jsou hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý nebo uhličitán vápenatý). Ta se musí užít nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Epclusa;
 - inhibitory protonové pumpy (jako je omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a esomeprazol). Přípravek Epclusa má být užíván s jídlem 4 hodiny před užitím inhibitoru protonové pumpy.
 - antagonisté H₂-receptorů (jako je famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin). Jestliže potřebujete vysoké dávky těchto léků, lékař Vám může místo toho předepsat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku.

Tyto léky mohou snížit množství velpatasviru v krvi. Jestliže užíváte jeden z těchto léků, lékař Vám buď předepíše jiný lék na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo refluxní chorobu jícnu, nebo Vám doporučí, jak a kdy máte tento lék užívat.

Těhotenství a antikoncepce

Účinky přípravku Epclusa během těhotenství nejsou známé. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Epclusa se někdy užívá spolu s ribavirinem. Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Je proto velmi důležité, abyste Vy (nebo Vaše partnerka) během této léčby nebo po určitou dobu po ukončení léčby neotěhotněla. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci pro ribavirin. Zeptejte se svého lékaře na účinnou metodu antikoncepce, která je pro Vás a Vaši partnerku vhodná.

Kojení

Během léčby přípravkem Epclusa nekojte. Není známo, zda se sofosbuvir nebo velpatasvir, dvě léčivé látky přípravku Epclusa, vylučují do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Epclusa neovlivňuje Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Epclusa ve formě obalených granulí obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Obalené granule přípravku Epclusa obsahují sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Epclusa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka

Přípravek Epclusa se užívá podle pokynů lékaře. Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho máte užívat přípravek Epclusa a kolik sáčků máte užívat.

Doporučená dávka je **celý obsah sáčku (sáčků), užívaný jednou denně** s jídlem nebo bez jídla.

Podávání přípravku Epclusa ve formě obalených granulí s jídlem k usnadnění polykání:

1. Držte sáček tak, aby linie řezu byla nahoře.
2. Jemně sáčkem zatřeptejte, aby se obsah usadil.
3. Roztrhněte sáček podél linie řezu nebo ho podél linie řezu rozstříhnete nůžkami.
4. Opatrně nasypte obsah sáčku na jednu či více lžic nekyselého měkkého jídla, jako je čokoládový sirup nebo zmrzlina, o pokojové nebo nižší teplotě. **Nepoužívejte** ovocné potraviny, například jablečný džus nebo sorbet, protože jsou kyselé.
5. Ujistěte se, že v sáčku nezůstaly žádné obalené granule.
6. Užijte všechny obalené granule do 15 minut od jejich lehkého smíchání s jídlem.
7. Směs jídla a obalených granulí spolkněte bez kousání, abyste se vyhnul(a) hořké chuti. Ujistěte se, že sníte všechno jídlo.

Podávání přípravku Epclusa ve formě obalených granulí bez jídla nebo vody nebo s vodou k usnadnění polykání:

1. Držte sáček tak, aby linie řezu byla nahoře.
2. Jemně sáčkem zatřeptejte, aby se obsah usadil.
3. Roztrhněte sáček podél linie řezu nebo ho podél linie řezu rozstříhnete nůžkami.
4. Obalené granule lze užívat tak, že je vložíte přímo do úst a spolknete bez kousání, abyste se vyhnul(a) hořké chuti, nebo s nekyselými tekutinami, jako je voda. **Nepoužívejte** ovocné džusy, například jablečný, brusinkový, hroznový, pomerančový, ananasový, protože jsou kyselé.
5. Ujistěte se, že v sáčku nezůstaly žádné obalené granule.
6. Spolkněte všechny obalené granule.

Jestliže užíváte antacidum (léky používané k úlevě od pálení žáhy), užijte jej nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Epclusa.

Jestliže užíváte inhibitor protonové pumpy (léky používané ke snížení tvorby kyseliny), musíte užívat přípravek Epclusa společně s jídlem 4 hodiny před užitím inhibitoru protonové pumpy.

Jestliže po užití přípravku Epclusa zvracíte, může to mít vliv na množství přípravku Epclusa v krvi. To může způsobit snížení účinnosti přípravku Epclusa.

- Jestliže zvracíte za méně než **3 hodiny po užití** přípravku Epclusa, užijte další dávku.
- Jestliže zvracíte za **více než 3 hodiny** po užití přípravku Epclusa, není potřeba užít další dávku; počkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Epclusa, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte si s sebou sáček a krabičku, abyste mohl(a) snadno popsát, jaké léky jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Epclusa

Je důležité nevynechat žádnou dávku tohoto přípravku.

Pokud vynecháte dávku, zjistěte, jak dlouhá doba uplynula od doby, kdy jste naposledy užil(a) přípravek Epclusa:

- **jestliže si vzpomenete do 18 hodin od doby**, kdy přípravek Epclusa obvykle užíváte, vezměte si dávku co nejdříve. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- **jestliže si vzpomenete za 18 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Epclusa obvykle užíváte, vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku (neužívejte dvě dávky těsně za sebou).

Nepřestávejte užívat přípravek Epclusa

Nepřestávejte užívat tento přípravek, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Je velmi důležité dokončit celý cyklus léčby, aby byla šance vyléčit infekci virem hepatitidy C co nejvyšší.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- zvracení (pozorované u pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let)

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (angioedém)

Jiné účinky, které se mohou objevit při léčbě sofosbuvirem:

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známá (z dostupných údajů nelze určit).

- rozsáhlá vyrážka s olupováním kůže, která může být doprovázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýři v ústech, očích a/nebo na pohlavních orgánech (Stevensův-Johnsonův syndrom).

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Epclusa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Epclusa obsahuje

Léčivými látkami jsou sofosbuvirum a velpatasvirum.

- **Přípravek Epclusa 150 mg/37,5 mg obalené granule v sáčku** obsahuje sofosbuvirum 150 mg a velpatasvirum 37,5 mg.
- **Přípravek Epclusa 200 mg/50 mg obalené granule v sáčku** obsahuje sofosbuvirum 200 mg a velpatasvirum 50 mg.
- **Dalšími složkami** jsou kopovidon (E 1208), monohydrát laktózy (viz bod 2 této příbalové informace), mikrokrytalická celulóza (E 460), sodná sůl kroskarmelózy (E 468) (viz bod 2 této příbalové informace), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551) magnesium-stearát (E 470b), hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), kopolymer bazického butylovaného methakrylátu (E 1205), mastek (E 553b), kyselina stearová (E 570), kyselina vinná (E 334)

Jak přípravek Epclusa vypadá a co obsahuje toto balení

Obalené granule jsou bílé až téměř bílé a jsou uloženy v sáčku.

Jsou dostupné následující velikosti balení:

- krabička obsahující 28 sáčků

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.