

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

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.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epclusa je indikován k léčbě chronické virové hepatitidy C (HCV) u dospělých (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 je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Tabulka 1: Doporučená léčba a doba léčby u všech genotypů HCV

Populace 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 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 rozdělených dávkách denně spolu s jídlem, doporučuje se následující dávkování:

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

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 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 pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg).

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

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.

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. Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ani u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujících hemodialýzu (viz bod 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 byla hodnocena u pacientů s cirhózou třídy B podle CPT, ale nebyla hodnocena u pacientů s cirhózou třídy C podle CPT (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa u dětí a dospívajících ve věku méně než 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je třeba poučit, že tablety je nutno polykat celé 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.

Užívání se silnými induktory P-gp a silnými induktory CYP

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) nebo silnými induktory cytochromu P450 (CYP) (rifampicin, rifabutin, přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenobarbital a fenytoin). Současné podávání významně sníží koncentraci sofosbuviru nebo velpatasiru v plazmě a může vést ke ztrátě účinnosti přípravku Epclusa (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Mechanismus není znám.

V rámci klinického vývoje sofosbuviru bylo souběžné užívání s amiodaronem prozkoumáno pouze omezeně. Případy mohou být život ohrožující, proto má být amiodaron 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 byli při zahájení léčby přípravkem Epclusa pečlivě monitorováni. Pacienti, u kterých bylo zjištěno vysoké riziko bradyarytmií, mají být pečlivě sledováni po dobu 48 hodin za odpovídajících klinických podmínek.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu mají být odpovídajícím způsobem sledováni i pacienti, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahájili léčbu přípravkem Epclusa.

Všichni pacienti, kteří užívají přípravek Epclusa v kombinaci s amiodaronem a spolu s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich, 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.

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 RAVs zařazených do studií ASTRAL, kde NS5A rezistentní varianty (RAVs) byly typicky pozorovány u pacientů, u kterých selhala léčba jinými režimy zahrnujícími inhibitor NS5A.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování přípravku Epclusa. Bezpečnost přípravku Epclusa nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu. 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 středně silnými induktory CYP

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp (např. oxkarbazepin, modafinil nebo efavirenz), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést tak ke snížení terapeutického účinku přípravku Epclusa. Současné 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 posílení farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Epclusa a přípravku pro posílení farmakokinetiky nebyla stanovena. Je třeba zvážit možná rizika a přínosy související se současným 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 (boosted) inhibítorem proteázy HIV (např. atazanavir nebo darunavir), 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 (boosted) 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.

Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy B)

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antivirovými léky. 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.

Cirhóza třídy C dle CPT

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyla u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT (viz body 4.8 a 5.1) stanovena.

Pacienti po transplantaci jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla hodnocena. 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).

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. Současné 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 3.

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 nebo silnými induktory CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin), mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku sofosbuviru/velpatasviru. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Epclusa je kontraindikováno (viz bod 4.3). Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp nebo CYP (např. oxkarbazepin, modafinil nebo efavirenz), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Epclusa. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Epclusa se nedoporučuje (viz bod 4.4). Současné 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 současně 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).

Interakce mezi přípravkem Epclusa a jinými léčivými přípravky

Tabulka 3 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 3: Interakce mezi přípravkem Epclusa a jinými léčivými přípravky

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
LÁTKY SNIŽUJÍCÍ ŽALUDEČNÍ KYSELINU					
					Se stoupající hodnotou pH klesá rozpustnost velpatasviru. Lze očekávat, že léčivé přípravky zvyšující pH v žaludku 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.

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antagonisté H₂-receptorů</i>					
Famotidin (40 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka) ^c	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.
Famotidin podávaný simultánně s přípravkem Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e					
(Zvýšení žaludečního pH)					
Famotidin (40 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		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.
Famotidin podávaný 12 hodin před přípravkem Epclusa ^d	Velpatasvir	↔	↔		
Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e					
(Zvýšení žaludečního pH)					
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>					
Omeprazol (20 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka nalačno) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Současné podávání s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Je-li současné 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.
Omeprazol podávaný současně s přípravkem Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e					
(Zvýšení žaludečního pH)					
Omeprazol (20 mg jednou denně)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednorázová dávka po jídle) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		Současné podávání s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Je-li současné 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.
Omeprazol podávaný 4 hodiny po přípravku Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e					
(Zvýšení žaludečního pH)					

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Interakce nebyla studována. Účinek na koncentrace amiodaronu, velpatasviru a sofosbuviru není znám.				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				Současné podávání přípravku Epclusa s digoxinem může zvyšovat koncentraci digoxinu. Při současném 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 současně 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.
(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.
ANTIKNVULZIVA					
Karbamazepin Fenytoin Fenobarbital	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s karbamazepinem, fenobarbitalem a fenytoinem, což jsou silné induktory střevního P-gp a CYP (viz bod 4.3).
(Indukce P-gp a CYP)					
Oxkarbazepin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Očekává se, že současné podávání přípravku Epclusa s oxkarbazepinem snižuje koncentraci sofosbuviru a velpatasviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Epclusa. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
(Indukce P-gp a CYP)					

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného 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 ^e Vorikonazol ^e Posakonazol ^e Isavukonazol ^e	<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, což je silný induktor střevního P-gp a CYP (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				
(Indukce P-gp a CYP)	<i>Pozorováno:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutin Rifapentin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s rifabutinem, což je silný induktor P-gp a CYP (viz bod 4.3). Očekává se, že současné podávání přípravku Epclusa s rifapentinem snižuje koncentraci sofosbuviru a velpatasviru, což vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Epclusa. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
(Indukce P-gp a CYP)					

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
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 současně 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	↔	↔	↔	Současné podávání přípravku Epclusa s efavirenzem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem může snížit koncentraci velpatasviru. Současné podávání přípravku Epclusa 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 potencovaný (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 (potencovaného 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 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)	↔	↔	

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Epclusa	
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}		
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) ^e + 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 mg/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 mg/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 DOPLŇKY						
Třezalka tečkovaná (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Přípravek Epclusa je kontraindikován s třezalkou tečkovanou, což je silný induktor P-gp a CYP (viz bod 4.3).	

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Epclusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY					
Rosuvastatin	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir				Současné 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	<i>Pozorováno:</i> Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Inhibice OATP1B a BCRP)	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	<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 reductázy. Při současném podávání s přípravkem Epclusa 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 Epclusa nebo methadonu.
	S-mehadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Methadon	Interakce byly studovány pouze se sofosbuvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir				

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90 % interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Eplusa
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMUNOSUPRESIVA					
Cyklosporin (600 mg jednorázová dávka)/sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^f	Cyklosporin	↔	↔		Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Eplusa nebo 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)		
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.
	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 současně podávaných léčivých přípravků samostatně nebo v kombinaci. Žádný účinek = 1,00.

b. Všechny studie interakcí jsou prováděné u zdravých dobrovolníků.

c. Podávaný jako přípravek Eplusa.

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 současně 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 hodnocení přípravku Epclusa je založeno na souhrnných údajích z klinické studie fáze 3 u pacientů s HCV infekcí genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 (s nebo bez kompenzované cirhózy), včetně 1 035 pacientů, kteří užívali přípravek Epclusa po dobu 12 týdnů.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, byl 0,2 % a podíl pacientů, kteří měli jakékoli závažné nežádoucí účinky, byl u pacientů léčených přípravkem Epclusa po dobu 12 týdnů 3,2 %. Nejčastějšími (incidence ≥ 10 %) nežádoucími účinky v klinických studiích hlášenými během léčby u pacientů léčených 12 týdnů přípravkem Epclusa byly bolest hlavy, únava a nauzea. Tyto a další nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností u pacientů, kteří užívali placebo, jako u pacientů léčených přípravkem Epclusa.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou

Bezpečnostní profil přípravku Epclusa byl hodnocen v otevřené studii, ve které pacienti s cirhózou třídy B dle CPT užívali přípravek Epclusa po dobu 12 týdnů (n = 90), přípravek Epclusa + RBV po

dobu 12 týdnů (n = 87) nebo přípravek Epclusa po dobu 24 týdnů (n = 90). Hlášené nežádoucí účinky odpovídaly očekávaným klinickým následkům dekompenzovaného jaterního onemocnění nebo známému profilu toxicity ribavirinu u pacientů, kteří užívali přípravek Epclusa v kombinaci s ribavirinem.

U 87 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů, došlo během léčby ke snížení hemoglobinu na méně než 10 g/dl u 23 % a 8,5 g/dl u 7 % pacientů. Podávání ribavirinu bylo přerušeno v důsledku nežádoucích účinků u 15 % pacientů léčených přípravkem Epclusa + RBV po dobu 12 týdnů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými 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

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 dobrovolníky nebyly při těchto dávkách pozorovány žádné neobvyklé nežádoucí účinky a četnost a závažnost nežádoucích účinků byla podobná jako ve skupinách užívajících placebo. 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: Přímě 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 sekvenční NS5B a NS5A z laboratorních kmenů jsou uvedeny v Tabulce 4. Hodnoty EC₅₀ pro sofosbuvir a velpatasvir proti klinickým izolátům jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 4: 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 = Data nejsou dostupná.

a. Průměrná hodnota z více experimentů u stejného laboratorního replikonu.

b. Pro testování byly použity stabilní chimérické 1b replikony nesoucí NS5B geny z genotypu 2b, 5a nebo 6a.

c. 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.

d. Data z chimérického replikonu NS5A nesoucího NS5A aminokyseliny 9–184.

Tabulka 5: 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 (rozsah)	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ velpatasviru, nM (rozsah)
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 genotypů 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 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 RAVs neměly žádný dopad na četnosti SVR12 u pacientů infikovaných HCV genotypu 1, 2, 4, 5 a 6, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 6. 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 7. Ve studii ASTRAL-3 byla Y93H RAV detekována při výchozím stavu u 9 % pacientů léčených přípravkem Epclusa.

Tabulka 6: 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 7: 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 8.

Tabulka 8: 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 nedodržování 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.

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 a v jedné studii fáze 3 u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 až 6 s koinfekcí HCV/HIV-1, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 9.

Tabulka 9: 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)

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 rozdělených dávkách u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg) a byla podávána ve dvou rozdělených 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.

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 placebo 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 placebo 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 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 10 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-1 podle genotypu HCV. Žádný pacient ve skupině placebo nedosáhl SVR12.

Tabulka 10: 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 placebo 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 11 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-2.

Tabulka 11: 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 12 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-3.

Tabulka 12: 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 13.

Tabulka 13: SVR12 pro vybrané podskupiny ve studii ASTRAL-3 (HCV genotyp 3)

SVR12	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)
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 14 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-4 podle genotypu HCV.

Tabulka 14: 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 15 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 virologickému selhání.

Tabulka 15: 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 nedodržení 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 16.

Tabulka 16: 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 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 ≥ 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 17 uvádí SVR12 ve studii ASTRAL-5 podle genotypu HCV.

Tabulka 17: 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

	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)			
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 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.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Epclusa u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě chronické hepatitidy C (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

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 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 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 % vydechaným 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

Farmakokinetika sofosbuviru byla studována u HCV negativních pacientů s lehkou ($eGFR \geq 50$ a < 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou ($eGFR \geq 30$ 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) byla hodnota AUC_{0-inf} pro sofosbuvir vyšší o 61 % při lehké, o 107 % při středně těžké a o 171 % při těžké poruše funkce ledvin, zatímco hodnota AUC_{0-inf} pro GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 55 %, 88 %, resp. 451 %. U pacientů s ESRD byla hodnota AUC_{0-inf} pro sofosbuvir vyšší o 28 %, pokud byl sofosbuvir podán 1 hodinu před hemodialýzou a vyšší o 60 %, jestliže byl sofosbuvir podán 1 hodinu po hemodialýze. Hodnota AUC_{0-inf} pro GS-331007 u pacientů s ESRD, kterým byl podán sofosbuvir 1 hodinu před hemodialýzou nebo 1 hodinu po hemodialýze, byla nejméně 10násobně, respektive 20násobně vyšší. 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 (viz bod 4.2).

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 porovnání s jedinci s normální funkcí ledvin byla AUC_{inf} velpatasviru o 50 % vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika sofosbuviru byla studována po 7denním podávání 400 mg sofosbuviru 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 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 7denním podávání 100 mg velpatasviru 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 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 tělesná hmotnost neměla významný vliv na expozici sofosbuviru nebo velpatasviru.

Pediatrická populace

Farmakokinetika sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru u pediatrických pacientů 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 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 31, 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 prenatalního a postnatalního 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 tablety

Kopovidon
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý
Makrogol
Mastek
Červený oxid železitý

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

Tablety přípravku Eplusa se dodávají v lahvičkách z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahujících 28 potahovaných tablet a polyesterovou vatu.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami.

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 (A)

EU/1/16/1116/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. července 2016

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

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci 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).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem vyhodnocení rekurence hepatocelulárního karcinomu spojené s užíváním přípravku Epclusa provede držitel rozhodnutí o registraci klinickou prospektivní studii bezpečnosti s využitím údajů získaných u kohorty dobře definované skupiny pacientů dle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky. Závěrečná zpráva ze studie se předloží do:	2. čtvrtletí 2021

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 [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:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety sofosbuvirum/velpatasvirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

1. Co je přípravek Epclusa a k čemu se používá

Přípravek Epclusa je léčivý přípravek, který obsahuje léčivé látky sofosbuvir a velpatasvir v jedné tabletě. Podává se k léčbě chronické (dlouhotrvající) virové infekce jater, nazývané hepatitida C (zánět jater), u dospělých ve věku 18 let a starších.

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.

Přípravek Epclusa se někdy užívá s jinou léčivou látkou, kterou je ribavirin.

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** (*Hypericum perforatum* – 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**, 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 (pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit jiné dostupné možnosti léčby),
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Epclusa u vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi a/nebo změna léčby cukrovky. 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 užíváte jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u Vás objeví:

- dušnost,
- závratě,
- bušení srdce,
- 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 nesmíte podávat dětem a dospívajícím mladším než 18 let. Použití přípravku Epclusa u dětí a dospívajících dosud 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 používané k ředění krve. Váš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve.

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

Některé léky se nesmí užívat spolu s přípravkem Epclusa:

- **Neužívejte žádný jiný lék, který obsahuje sofosbuvir, jednu z léčivých látek přípravku Epclusa.**

Také je důležité, abyste informoval(a) 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;
- **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 (návrat 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, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Epclusa se obvykle 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.

3. Jak se přípravek Epclusa užívá

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

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku je **jedna tableta jednou denně po dobu 12 týdnů.**

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

Jestliže užíváte antacidum, užíjte jej nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Epclusa.

Jestliže užíváte inhibitor protonové pumpy, 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 tabletu.
- Jestliže zvracíte za **více než 3 hodiny** po užití přípravku Epclusa, není potřeba užití další tabletu; počkejte a užíjte následující tabletu 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 obvykle užíváte přípravek Epclusa:

- **jestliže si vzpomenete do 18 hodin od doby**, kdy přípravek Epclusa obvykle užíváte, vezměte si tabletu 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.

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 sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg.

- **Dalšími složkami jsou**

Jádro tablety:

kopovidon, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol, mastek, červený oxid železitý

Jak přípravek Epclusa vypadá a co obsahuje toto balení

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.

Dostupné jsou 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 SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

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>.