

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Epclusa 400 mg/100 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružová, filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca s rozmermi 20 mm x 10 mm, ktorá má na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „7916“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epclusa je indikovaný dospelým na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Epclusa má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s infekciou HCV.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Epclusa je jedna tableta užívaná perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Tabuľka 1: Odporúčaná liečba a trvanie liečby pre všetky genotypy HCV

Populácia pacientov ^a	Liečba a trvanie liečby
Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou	Epclusa počas 12 týždňov U infikovaných pacientov s genotypom 3 s kompenzovanou cirhózou sa môže zväziť pridanie ribavirínu (pozri časť 5.1.)
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou	Epclusa + ribavirín počas 12 týždňov

a. Zahŕňa pacientov súbežne infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) a pacientov po transplantácii pečene s opakovanou HCV (pozri časť 4.4.).

Pri používaní v kombinácii s ribavirínom si pozrite aj súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho ribavirín.

Pri podávaní ribavirínu v dvoch rozdelených dávkach denne spolu s jedlom sa odporúča nasledovné dávkovanie:

Tabuľka 2: Návod na dávkovanie ribavirínu pri podávaní s Epclusa u pacientov s dekompenzovanou cirhózou

Pacient	Dávka ribavirínu
Pred transplantáciou pečene s cirhózou triedy B podľa Childovej-Pughovej-Turcotteovej (CPT) klasifikácie:	1 000 mg denne u pacientov < 75 kg a 1 200 mg u pacientov vážiacich ≥ 75 kg
Pred transplantáciou pečene s cirhózou triedy C podľa CPT	Úvodná dávka 600 mg, ktorú možno titrovať až do maximálne 1 000/1 200 mg (1 000 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou < 75 kg a 1 200 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg), ak je dobre znášaná. Ak úvodná dávka nie je dobre znášaná, dávka sa má znížiť podľa klinických prejavov na základe hladín hemoglobínu
Po transplantácii pečene triedy B alebo C podľa CPT	

Ak sa ribavirín používa u infikovaných pacientov s genotypom 3 s kompenzovanou cirhózou (pred alebo po transplantácii), odporúčaná dávka ribavirínu je 1 000/1 200 mg (1 000 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou < 75 kg a 1 200 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg).

Informácie o úpravách dávky ribavirínu si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúceho ribavirín.

Pacientov treba poučiť, že ak do 3 hodín od podania lieku dôjde k vracaniu, má sa užiť ďalšia tableta Epclusa. Ak dôjde k vracaniu dlhšie než 3 hodiny po podaní lieku, nie je potrebná žiadna ďalšia dávka Epclusa (pozri časť 5.1).

Ak sa dávka Epclusa zabudne užiť a zistí sa to do 18 hodín od zvyčajného času podávania, treba pacientov poučiť, aby užíli tabletu čo najskôr a potom majú pacienti užiť nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak uplynulo viac ako 18 hodín, treba pacientov poučiť, aby počkali a užíli nasledujúcu dávku Epclusa v obvyklom čase. Pacientov treba poučiť, aby neužívali dvojnásobnú dávku Epclusa.

Pacienti, u ktorých predtým zlyhal režim liečby obsahujúci NS5A
Možno zvážiť Epclusa + ribavirín počas 24 týždňov (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky Epclusa. Bezpečnosť a účinnosť Epclusa sa nehodnotili u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD, end stage renal disease), u ktorých sa vyžaduje hemodialýza (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A, B alebo C podľa CPT) nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť Epclusa sa hodnotila u pacientov s cirhózou triedy B podľa CPT, no nie u pacientov s cirhózou triedy C podľa CPT (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Epclusa u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacientov treba poučiť, aby prehltili celú tabletu s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Z dôvodu horkej chuti sa neodporúča filmom obalenú tabletu rozhrýzť ani rozdrviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Použitie so silnými induktormi P-gp a CYP

Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-glykoproteínu (P-gp) alebo silnými induktormi cytochrómu P450 (CYP) (rifampicín, rifabutín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], karbamazepín, fenobarbital a fenytoín). Súbežné podávanie bude významne znižovať plazmatické koncentrácie sofosbuviru alebo velpatasviru a môže spôsobiť stratu účinnosti Eplusa (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Eplusa sa nemá súbežne podávať s inými liekmi obsahujúcimi sofosbuvir.

Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Ak sa sofosbuvir použil v kombinácii s iným antivírusovým liekom s priamym účinkom (DAA, direct-acting antivirals), ak sa súbežne použil s amiodarónom s inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu alebo bez nich, pozorovali sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády. Mechanizmus nie je stanovený.

Súbežné použitie amiodarónu bolo počas klinického vývoja sofosbuviru a antivírusových liekov s priamym účinkom (DAA) obmedzené. Prípady sú potenciálne život ohrozujúce, preto sa má amiodarón používať u pacientov užívajúcich Eplusa, len ak iné alternatívne antiarytmické liečby nie sú tolerované alebo sú kontraindikované.

Ak sa súbežné použitie amiodarónu považuje za nevyhnutné, na začiatku liečby Eplusa sa odporúča pacientov dôkladne sledovať. Pacienti, u ktorých bolo identifikované vysoké riziko bradyarymie, majú byť nepretržite sledovaní počas 48 hodín vo vhodných klinických podmienkach.

Z dôvodu dlhého polčasu amiodarónu sa má vykonať aj primerané sledovanie u pacientov, ktorí v posledných mesiacoch prestali užívať amiodarón a majú začať užívať Eplusa.

Všetci pacienti užívajúci Eplusa v kombinácii s amiodarónom a inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu alebo bez nich, majú byť upozornení aj na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a má sa im odporučiť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich tieto príznaky vyskytnú.

Pacienti, u ktorých predtým zlyhal režim liečby obsahujúci NS5A

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje podporujúce účinnosť sofosbuviru/velpatasviru na liečbu pacientov, u ktorých zlyhal režim liečby obsahujúci iný inhibítor NS5A. Možno však zvážiť liečbu Eplusa + RBV počas 24 týždňov u pacientov, u ktorých zlyhali režimy liečby obsahujúce iný inhibítor NS5A a ktorí sa považujú za pacientov s vysokým rizikom klinickej progresie ochorenia a pre ktorých nie sú alternatívne možnosti liečby a to na základe *in vitro* farmakológie velpatasviru a výsledkov liečby sofosbuvírom/velpatasvírom u pacientov predtým neliečených NS5A s východiskovým variantom NS5A RAV zaradených do štúdií ASTRAL, kde s NS5A rezistentné varianty (RAV) boli typicky pozorované u pacientov, u ktorých zlyhal režim liečby obsahujúci inhibítor NS5A.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky Eplusa. Bezpečnosť Eplusa sa hodnotila u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) alebo s ESRD, u ktorých sa vyžaduje hemodialýza. Pri používaní Eplusa v kombinácii s ribavirínom si pozrite aj súhrn charakteristických vlastností lieku ribavirínu ohľadne pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časť 5.2).

Použitie so stredne silnými induktormi P-gp alebo stredne silnými induktormi CYP

Lieky, ktoré sú stredne silnými induktormi P-gp alebo stredne silnými induktormi CYP (napr. oxkarbazepín, modafinil a efavirenz), môžu znížiť plazmatické koncentrácie sofosbuviru alebo

velpatasviru so znížením terapeutického účinku Epclusa. Súbežné podávanie takýchto liekov s Epclusa sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Použitie s určitými HIV antiretrovírusovými režimami

Potvrdilo sa, že Epclusa zvyšuje expozíciu tenofoviru, hlavne pri použití spolu s režimom liečby HIV obsahujúcim tenofovir-dizoproxilfumarát a liekom na zlepšenie farmakokineticky (ritonavir alebo kobicistát). Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilfumarátu v prítomnosti Epclusa a liekom na zlepšenie farmakokineticky nebola stanovená. Majú sa zväžiť potenciálne riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním Epclusa a pevnej dávky v kombinovanej tablete obsahujúcej elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát alebo tenofovir-dizoproxilfumarátu užíteho súbežne s posilneným inhibítorom proteázy HIV (napr. atazanavir alebo darunavir), hlavne u pacientov so zvýšeným rizikom poruchy funkcie obličiek. U pacientov užívajúcich Epclusa súbežne s elvitegravírom/kobicistátom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom alebo s tenofovir-dizoproxilfumarátom a inhibítorom proteázy HIV so zosilneným účinkom sa majú sledovať nežiaduce reakcie tenofovir-dizoproxilfumarátu. Pozrite si odporúčania týkajúce sa sledovania obličiek v súhrne charakteristických vlastností lieku tenofovir-dizoproxilfumarátu, emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu alebo elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.

Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby vírusu hepatitídy C (HCV) priamo pôsobiacimi antivirotikami zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou začínajúcich liečbu priamo pôsobiacimi antivirotikami sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a prípade potreby sa má upraviť ich súčasná diabetická liečba. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby priamo pôsobiacimi antivirotikami.

Súbežná infekcia HCV/HBV (vírus hepatitídy B)

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými látkami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skríning HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

Cirhóza triedy C podľa CPT

Bezpečnosť a účinnosť Epclusa u pacientov s cirhózou triedy C podľa CPT sa nehodnotili (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pacienti s transplantovanou pečeňou

Bezpečnosť a účinnosť Epclusa pri liečbe infekcie HCV u pacientov po transplantácii pečene neboli hodnotené. Liečba Epclusa v súlade s odporúčaným dávkovaním (pozri časť 4.2) sa má riadiť vyhodnotením možných prínosov a rizík pre individuálneho pacienta.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže Epclusa obsahuje sofosbuvir a velpatasvir, všetky interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne sa môžu vyskytnúť pri Epclusa.

Potenciál Epclusa ovplyvniť iné lieky

Velpatasvir je inhibítor liekového transportéra P-gp, proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein), polypeptid transportujúci organické anióny (OATP, organic anion-transporting polypeptide) 1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie Epclusa s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, môže zvýšiť expozíciu takýchto liekov. Príklady interakcií so senzitívnymi substrátmi P-gp (digoxín), BCRP (rosuvastatín) a OATP (pravastatín) si pozrite v tabuľke 3.

Potenciál iných liekov ovplyvniť Epclusa

Sofosbuvir a velpatasvir sú substrátmi liekového transportéra P-gp a BCRP. Velpatasvir je tiež substrátom liekového transportéra OATP1B. *In vitro* sa pozorovala pomalá metabolická premena velpatasviru prostredníctvom CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4. Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-gp alebo silnými induktormi CYP2B6, CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, rifabutín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín) môžu znížiť plazmatické koncentrácie sofosbuviru alebo velpatasviru, čo má za následok znížený terapeutický účinok sofosbuviru/velpatasviru. Použitie takýchto liekov s Epclusa je kontraindikované (pozri časť 4.3). Lieky, ktoré sú stredne silnými induktormi P-gp alebo stredne silnými induktormi CYP (napr. oxkarbazepín, modafinil a efavirenz), môžu znížiť plazmatickú koncentráciu sofosbuviru alebo velpatasviru čo má za následok znížený terapeutický účinok Epclusa. Súbežné podávanie Epclusa s takýmito liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie s liekmi, ktoré inhibujú P-gp alebo BCRP môže zvýšiť plazmatické koncentrácie sofosbuviru alebo velpatasviru. Lieky, ktoré inhibujú OATP, CYP2B6, CYP2C8, alebo CYP3A4, môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu velpatasviru. Neočakávajú sa žiadne klinicky významné liekové interakcie Epclusa sprostredkované inhibítormi P-gp, BCRP, OATP, alebo CYP450, Epclusa sa môže podávať súbežne s inhibítormi P-gp, BCRP, OATP a CYP.

Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Keďže funkcia pečene sa počas liečby liekom Epclusa môže zmeniť, odporúča sa pozorné sledovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, international normalised ratio).

Interakcie medzi Epclusa a inými liekmi

Tabuľka 3 poskytuje zoznam stanovených alebo potenciálne klinicky významných liekových interakcií (pričom 90 % interval spoľahlivosti [IS] pomeru priemerných hodnôt zistených geometrickou metódou najmenších štvorcov [GLSM] bol v rámci „↔“, presahoval „↑“ alebo nedosahoval „↓“ vopred stanovené hranice interakcie). Opísané liekové interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných buď so sofosbuvírom/velpatasvírom, alebo s velpatasvírom a sofosbuvírom ako samostatnými látkami alebo sú predpokladanými liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť so sofosbuvírom/velpatasvírom. Táto tabuľka nezahŕňa všetky interakcie.

Tabuľka 3: Interakcie medzi Epclusa a inými liekmi

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Epclusa
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
LÁTKY, KTORÉ ZNIŽUJÚ KYSELINU					
					Rozpustnosť velpatasviru sa znižuje so zvyšovaním pH. Očakáva sa, že lieky, ktoré zvyšujú žalúdočné pH, znižujú koncentráciu velpatasviru.
<i>Antacidá</i>					
napr. hydroxid hlinitý alebo horečnatý; uhličitan vápenatý (zvýšenie žalúdočnej pH)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa. ↔ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Odporúča sa podávať antacidum a Epclusa s odstupom 4 hodín.

Liek podľa terapeutick ^e oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Epclusa
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antagonisti H₂-receptorov</i>					
famotidín (40 mg jednorazová dávka)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednorazová dávka) ^c famotidín podávaný súbežne s Epclusa ^d cimetidín ^c nizatidín ^c ranitidín ^c (zvýšenie žalúdočného pH)	sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti H ₂ -receptorov sa môžu podávať súbežne s Epclusa alebo s odstupom v dávke, ktorá neprekročí dávky porovnateľné s famotidínom 40 mg dvakrát denne.
	velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)			
velpatasvir	↔	↔			
famotidín (40 mg jednorazová dávka)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednorazová dávka) ^c famotidín podávaný 12 hodín pred Epclusa ^d (zvýšenie žalúdočného pH)	sofosbuvir	↔	↔		
<i>Inhibítory protónovej pumpy</i>					
omeprazol (20 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednorazová dávka, nalačno) ^c omeprazol podávaný súbežne s Epclusa ^d lansoprazol ^c rabeprazol ^c pantoprazol ^c ezomeprazol ^c (zvýšenie žalúdočného pH)	sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Súbežné podávanie s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, Epclusa sa má podávať s jedlom, a užívať 4 hodiny pred inhibítorom protónovej pumpy v max. dávkach porovnateľných s omeprazolom 20 mg.
	velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔			
velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)			
omeprazol (20 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg jednorazová dávka, po jedle) ^c omeprazol podávaný 4 hodiny po Epclusa ^d (zvýšenie žalúdočného pH)	sofosbuvir	↔	↔		
velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)			

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Epclusa
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTILARYTMIKÁ					
amiodarón	Interakcia sa neskúmala. Neznámy účinok na koncentrácie amiodarónu, velpatasviru a sofosbuviru.				Používajte len v prípade, ak nie je k dispozícii iná alternatíva. Ak sa tento liek podáva spolu s Epclusa, odporúča sa dôkladné sledovanie (pozri časti 4.4 a 4.8).
digoxín	Interakcia sa skúmala len s velpatasvirom. <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir				Súbežné podávanie Epclusa s digoxínom môže zvýšiť koncentráciu digoxínu. Pri súbežnom podávaní s Epclusa treba postupovať opatrne a odporúča sa sledovanie terapeutick ^e j koncentrácie digoxínu.
Digoxín (0,25 mg jednorazová dávka) ^{f/} velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) (inhibícia P-gp)	Účinky na expozíciu velpatasviru sa neskúmali <i>Očakáva sa:</i> ↔ velpatasvir <i>Pozorované:</i> digoxín				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANCIA					
dabigatranetexilát (inhibícia P-gp)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↑ dabigatran ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir				Pri súbežnom podávaní dabigatranetexilátu s Epclusa sa odporúča klinické sledovanie zamerané na prejavy krvácania a anémie. Pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z dôvodu zvýšenej expozície dabigatranu možno identifikovať pomocou koagulačného testu.
Antagonisty vitamínu K	Interakcia sa neskúmala.				V prípade všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča pozorné sledovanie INR. Dôvodom sú zmeny vo funkcii pečene počas liečby liekom Epclusa.
ANTIKONVULZIVA					
karbamazepín fenytoín fenobarbital (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Epclusa je kontraindikovaný s karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom, silnými induktormi P-gp a CYP (pozri časť 4.3).
oxkarbazepín (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Pri súbežnom podávaní Epclusa s oxkarbazepínom sa očakáva zníženie koncentrácie sofosbuviru a velpatasviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Epclusa. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).
ANTIMYKOTIKÁ					
ketokonazol	Interakcia sa skúmala len s velpatasvirom <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir				Nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa ani ketokonazolu.
ketokonazol (200 mg dvakrát denne)/ velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) ^d	Účinky na expozíciu ketokonazolu sa neskúmali. <i>Očakáva sa:</i> ↔ ketokonazol				

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eplusa
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
(inhibícia P-gp a CYP) itraconazol ^c vorikonazol ^c posakonazol ^c isavuconazol ^c	<i>Pozorované:</i> velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY					
rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/ sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^d (indukcia P-gp a CYP)	Účinnok na expozíciu rifampicínu sa neskúmal. <i>Očakáva sa:</i> ↔ rifampicín <i>Pozorované:</i> sofosbuvir				Eplusa je kontraindikovaný s rifampicínom, silným induktorom P-gp a CYP (pozri časť 4.3).
	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)			
rifampicín (600 mg jednorazová dávka)/ velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) (indukcia P-gp a CYP)	Účinnok na expozíciu rifampicínu sa neskúmal. <i>Očakáva sa:</i> ↔ rifampicín <i>Pozorované:</i> velpatasvir				Eplusa je kontraindikovaný s rifabutínom, silným induktorom P-gp a CYP (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podávaní Eplusa s rifapentínom sa očakáva zníženie koncentrácie sofosbuviru a velpatasviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Eplusa. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).
	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)			
rifabutín rifapentín (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				
HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY					
tenofovir-dizoproxilfumarát	Potvrdilo sa, že Eplusa zvyšuje expozíciu tenofovirov (inhibícia P-gp). Zvýšenie expozície tenofovirov (AUC a C _{max}) bolo približne 40 – 80 % počas súbežnej liečby Eplusa a tenofovir-dizoproxilfumarátu/emtricitabínu ako súčasťou rôznych režimov liečby HIV. U pacientov súbežne užívajúcich tenofovir-dizoproxilfumarát a Eplusa sa majú sledovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilfumarátom. Pozrite si odporúčania týkajúce sa sledovania obličiek v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúceho tenofovir-dizoproxilfumarát (pozri časť 4.4).				
efavirenz/emtricitabín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (600/200/300 mg jedenkrát denne)/ sofosbuvir/velpatasvir	efavirenz	↔	↔	↔	Očakáva sa, že Eplusa pri súbežnom podávaní s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom bude zvyšovať koncentráciu
	sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		

Liek podľa terapeutickej oblasti/ možný mechanizmus interakcie (400/100 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a, b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Epclusa velpatasviru. Súbežné podávanie Epclusa s režimami obsahujúcimi efavirenz sa neodporúča (pozri časť 4.4).
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
	velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
emtricitabín/ rilpivirín /tenofovir-dizoproxilfumarát (200/25/300 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	rilpivirín	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa ani emtricitabínu/ rilpivirínu/ tenofovir-dizoproxilfumarátu.
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	
HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORY HIV PROTEÁZY					
atazanavir zosilnený ritonavikom (300/100 mg jedenkrát denne) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (200/300 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa ani atazanaviru (zosilneného ritonavikom) alebo emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.
	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 zosilnený ritonavikom (800 mg/100 mg jedenkrát denne) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (200/300 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/velpatasvir (400 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	darunavir	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa ani darunaviru (zosilneného ritonavikom) alebo emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.
	ritonavir	↔	↔	↔	
	sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
lopinavir zosilnený ritonavikom (4x200 mg/50 mg jedenkrát denne) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (200/300 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	lopinavir	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Epclusa ani lopinaviru (zposilneného ritonavikom) alebo emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.
	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 ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORY INTEGRAZY					
raltegravir (400 mg dvakrát denne) ^g + emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (200/300 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Epclusa ani raltegraviru alebo emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Epclusa
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamidfumarát (150/150/200 mg/10 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	elvitegravir	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa ani elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu.
	kobicistát	↔	↔	↑ 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/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (150/150/200/300 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	elvitegravir	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa ani elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.
	kobicistát	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
dolutegravir (50 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne)	dolutegravir	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa ani dolutegraviru.
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	
RASLINNÉ LIEKY					
ľubovník bodkovaný (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Epclusa je kontraindikovaný s ľubovníkom bodkovaným, silným induktorom P-gp a CYP (pozri časť 4.3).
INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY					
rosuvastatín	Interakcia sa skúmala len s velpatasvirom. Očakáva sa: ↔ sofosbuvir				Súbežné podávanie Epclusa s rosuvastatínom zvyšuje koncentráciu rosuvastatínu, čo je spojené so zvýšeným rizikom myopatie vrátane rabdomyolýzy. Rosuvastatín sa môže podávať súbežne s Epclusa v dávke, ktorá neprekročí 10 mg.
rosuvastatín (10 mg jednorazová dávka)/ velpatasvir (100 mg jedenkrát denne) ^d (inhibícia OATP1B a BCRP)	Pozorované: rosuvastatín	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
Účinky na expozíciu velpatasviru sa neskúmali Očakáva sa: ↔ velpatasvir					
pravastatín	Interakcia sa skúmala len s velpatasvirom. Očakáva sa: ↔ sofosbuvir				Nie je potrebná žiadna úprava dávky Epclusa ani pravastatínu.
pravastatín (40 mg jednorazová dávka)/ velpatasvir (100 mg jedenkrát denne) ^d	Pozorované: pravastatín	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti/možný mechanizmus interakcie (inhibícia OATP1B)	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eplusa
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
	Účinky na expozíciu velpatasviru sa neskúmali. Očakáva sa: ↔ velpatasvir				
iné statíny	Očakáva sa: ↑ statíny				Nemožno vylúčiť interakcie s inými inhibítormi reduktázy HMG-CoA. Pri súbežnom podávaní s Eplusa sa má vykonávať dôkladné sledovanie nežiaducich reakcií statínov a v prípade potreby sa má zvážiť zníženie dávky statínov.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ					
metadón (udržiavacia liečba metadónom [30 až 130 mg denne])/sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^d	R-metadón	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Eplusa ani metadónu.
	S-metadón	↔	↔	↔	
	sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
metadón	Interakcia sa skúmala len so sofosbuvírom. Očakáva sa: ↔ velpatasvir				
IMUNOSUPRESÍVA					
cyklosporín (600 mg jednorazová dávka)/sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^f	cyklosporín	↔	↔		Nie je potrebná žiadna úprava dávky Eplusa ani cyklosporínu.
	sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
cyklosporín (600 mg jednorazová dávka) ^f /velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) ^d	cyklosporín	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
takrolimus (5 mg jednorazová dávka) ^f /sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^d	takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Nie je potrebná žiadna úprava dávky Eplusa ani takrolimu.
	sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
takrolimus	Účinky na expozíciu velpatasviru sa neskúmali. Očakáva sa: ↔ velpatasvir				
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA					
norgestimát/ etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ etinylestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir	norelgestromín	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnej antikoncepcie.
	norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie (400 mg jedenkrát denne) ^d	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Epclusa
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
	etinylestradiol	↔	↔	↔	
norgestimát/ etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/etinylestradiol 0,025 mg)/ velpatasvir (100 mg jedenkrát denne) ^d	norelgestromín	↔	↔	↔	
	norgestrel	↔	↔	↔	
	etinylestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Pomer priemerných hodnôt (90 % IS) farmakokinetiky súbežne podávaného liečiva so skúšanými liekmi samotnými alebo v kombinácii. Žiadny účinok = 1,00.

b. Všetky interakčné štúdie vykonané so zdravými dobrovoľníkmi.

c. Podávané ako Epclusa.

d. Hranice bez farmakokinetickej interakcie sú na úrovni 70 – 143 %.

e. Toto sú lieky z rovnakej triedy, pri ktorej možno predpokladať podobné interakcie.

f. Hranice biologickej ekvivalencie/ekvivalencie sú na úrovni 80 – 125 %.

g. Hranice bez farmakokinetickej interakcie sú na úrovni 50 – 200 %.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití sofosbuviru, velpatasviru alebo Epclusa u gravidných žien.

Sofosbuvir

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Nebolo možné úplne odhadnúť hranice expozícií dosiahnuté pre sofosbuvir u potkanov v porovnaní s expozíciami u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke (pozri časť 5.3).

Velpatasvir

Štúdie na zvieratách preukázali možné spojenie s reprodukčnou toxicitou (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa neodporúča užívanie Epclusa počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sofosbuvir a metabolity sofosbuviru alebo velpatasviru vylučujú do materského mlieka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie velpatasviru a metabolitov sofosbuviru do mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Preto sa Epclusa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Epclusa na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky sofosbuviru ani velpatasviru na fertilitu.

Ak sa ribavirín podáva súbežne s Epclusa, pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku ribavirínu o podrobných odporúčaní týkajúcich sa gravidity, antikoncepcie a dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Epclusa nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti Epclusa bolo založené na súhrnných údajoch z klinickej štúdie 3. fázy s pacientmi s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 (s kompenzovanou cirhózou alebo bez nej) vrátane 1 035 pacientov, ktorí dostávali Epclusa počas 12 týždňov.

U pacientov dostávajúcich Epclusa počas 12 týždňov bol podiel pacientov, ktorí natrvalo ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí 0,2 % a podiel pacientov, u ktorých sa objavili akékoľvek závažné nežiaduce udalosti bol 3,2 %. V klinických štúdiách bola bolesť hlavy, únava a nevoľnosť najčastejšie (výskyt ≥ 10 %) nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, ktoré sa hlásili u pacientov liečených Epclusa počas 12 týždňov. Tieto a ďalšie nežiaduce udalosti sa hlásili s podobnou frekvenciou u pacientov liečených placebom v porovnaní s pacientmi liečenými Epclusa.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou

Bezpečnostný profil Epclusa sa hodnotil v jednej otvorenej štúdii, v ktorej pacienti s cirhózou podľa CPT triedy B dostávali Epclusa počas 12 týždňov (n = 90), Epclusa + RBV počas 12 týždňov (n = 87) alebo Epclusa počas 24 týždňov (n = 90). U pacientov, ktorí dostávali Epclusa v kombinácii s ribavirínom, boli pozorované nežiaduce udalosti v súlade s očakávaným klinickým následkom dekompenzovaného ochorenia pečene alebo so známym profilom toxicity ribavirínu.

Z 87 pacientov, ktorí sa liečili Epclusa + RBV počas 12 týždňov, sa počas liečby zaznamenal pokles hemoglobínu na menej ako 10 g/dl u 23 % a 8,5 g/dl u 7 % pacientov. Z dôvodu nežiaducich udalostí sa liečba ribavirínom ukončila u 15 % pacientov, ktorí sa liečili Epclusa + RBV počas 12 týždňov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Srdcové arytmie

Ak sa sofosbuvir používal v kombinácii s iným antivírusovým liekom s priamym účinkom a pri súbežnom použití s amiodarónom a/alebo inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, sa pozorovali prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády (pozri časti 4.4 a 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Najvyššími zdokumentovanými dávkami sofosbuviru bola jednorazová dávka 1 200 mg a velpatasviru jednorazová dávka 500 mg. V týchto štúdiách vykonávaných so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovali žiadne neobvyklé účinky pri týchto hladinách dávok a nežiaduce udalosti sa hlásili s podobnou frekvenciou a závažnosťou, ako boli hlásené v skupinách s placebom. Účinky vyšších dávok/expozícií nie sú známe.

Pri predávkovaní Epclusa nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Ak dôjde k predávkovaniu, u pacienta sa musia sledovať príznaky toxicity. Liečba predávkovania Epclusa zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania životných funkcií, ako aj pozorovania klinického stavu pacienta. Hemodialýza môže efektívne odstrániť metabolit sofosbuviru, GS-331007, prevládajúci v obehu s pomerom vylučovania 53 %. Nie je pravdepodobné, že hemodialýza bude mať za následok významné odstránenie velpatasviru, pretože velpatasvir sa silne viaže na plazmatické bielkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: priamo účinkujúce antivirotikum, ATC kód: J05AP55

Mechanizmus účinku

Sofosbuvir je inhibítor RNA polymerázy NS5B vírusu HCV všetkých genotypov závislej od RNA, ktorá je nevyhnutná na replikáciu vírusu. Sofosbuvir je nukleotidový prodrug (prekurzor), ktorý podstupuje vnútrobunkový metabolizmus za vzniku farmakologicky aktívneho trifosfáturidínového analógu (GS-461203), ktorý sa môže inkorporovať do HCV RNA prostredníctvom polymerázy NS5B a pôsobiť ako terminátor reťazca. GS-461203 (aktívny metabolit sofosbuviru) nie je inhibítorom polymeráz ľudskej DNA a RNA ani inhibítorom polymerázy mitochondriálnej RNA.

Velpatasvir je inhibítor HCV cieleným na bielkovinu HCV NS5A, ktorá je nevyhnutná na replikáciu RNA aj zoskupovanie viriónov HCV. Štúdie *in vitro* selektívnej rezistencie a skríženej rezistencie naznačujú, že mechanizmus účinku velpatasviru je zacielený na NS5A.

Antivírusová aktivita

Hodnoty 50 % účinnej koncentrácie (EC₅₀) sofosbuviru a velpatasviru voči replikómom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikómom kódujúcim sekvencie NS5B a NS5A z laboratórných kmeňov sú uvedené v tabuľke 4. Hodnoty EC₅₀ sofosbuviru a velpatasviru voči klinickým izolátom sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 4: Aktivita sofosbuviru a velpatasviru voči replikómom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikómom

Genotyp replikónu	EC ₅₀ sofosbuviru, nM ^a	EC ₅₀ velpatasviru, 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 = Nie je k dispozícii.

a. Priemerná hodnota z niekoľkých experimentov s rovnakým laboratórnym replikómom.

b. Na testovanie sa použili stabilné chimérické replikóny 1b prenášajúce gény NS5B z genotypu 2b, 5a alebo 6a.

c. Údaje z rôznych kmeňov NS5A replikónov s úplnou dĺžkou a chimérických NS5A replikónov prenášajúcich gény s úplnou dĺžkou NS5A, ktoré obsahujú polymorfizmy L31 alebo M31.

d. Údaje z chimérického NS5A replikónu prenášajúceho NS5A aminokyseliny 9-184.

Tabuľka 5: Aktivita sofosbuviru a velpatasviru voči nestálym replikómom obsahujúcim NS5A alebo NS5B z klinických izolátov

Genotyp replikónu	Replikóny obsahujúce NS5B z klinických izolátov		Replikóny obsahujúce NS5A z klinických izolátov	
	Počet klinických izolátov	Medián EC ₅₀ sofosbuviru, nM (rozsah)	Počet klinických izolátov	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 = Nie je k dispozícii

Prítomnosť 40 % ľudskeho séra nemala žiadny vplyv na anti-HCV aktivitu sofosbuviru, ale 13-násobne znížila anti-HCV aktivitu velpatasviru voči replikómom HCV genotypu 1a.

Vyhodnotenie sofosbuviru v kombinácii s velpatasvirom nepreukázalo žiadny antagonistický účinok pri znižovaní hladín HCV RNA v bunkách replikónu.

Rezistencia

V bunkovej kultúre

Replikóny HCV so zníženou citlivosťou na sofosbuvir boli vybraté v bunkovej kultúre pre viacero genotypov vrátane 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a. Znížená citlivosť na sofosbuvir sa spájala s primárnou substitúciou S282T v NS5B u všetkých skúmaných replikónových genotypoch. Cieľená mutagenéza substitúcie S282T v replikónoch genotypov 1 až 6 viedla k 2- až 18-násobnému zníženiu citlivosti na sofosbuvir a znížila schopnosť replikácie vírusu o 89 % až 99 % v porovnaní s príslušným divokým typom. V biochemickej analýze sa znížila schopnosť aktívneho trifosfátu sofosbuviru (GS-461203) inhibovať rekombinantnú polymerázu NS5B z genotypov 1b, 2a, 3a a 4a exprimujúcu substitúciu S282T v porovnaní s jeho schopnosťou inhibovať divoký typ rekombinantnej polymerázy NS5B tak, ako je indikované 8,5- až 24-násobné zvýšenie pri 50 % inhibičnej koncentrácii (IC₅₀).

In vitro sa vykonala selekcia replikónov HCV so zníženou citlivosťou na velpatasvir v bunkovej kultúre pre viacero genotypov vrátane 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a a 6a. Vybrali sa varianty na pozíciách NS5A súvisiacich s rezistenciou 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 a 93. Pre 2 alebo viac genotypov sa vybrali varianty súvisiace s rezistenciou (RAV) F28S, L31I/V a Y93H. Cieľená mutagenéza známeho RAV NS5A preukázala, že substitúciami vedúcimi k > 100-násobnému zníženiu citlivosti na velpatasvir sú M28G, A92K a Y93H/N/R/W v genotype 1a, A92K v genotype 1b, C92T a Y93H/N v genotype 2b, Y93H v genotype 3 a L31V a P32A/L/Q/R v genotype 6. Žiadne individuálne substitúcie testované na genotypoch 2a, 4a alebo 5a nevedli k > 100-násobnému zníženiu citlivosti na velpatasvir. Kombinácia týchto variantov často preukázala väčšie zníženie citlivosti na velpatasvir než samotné jednotlivé RAV.

V klinických štúdiách

Štúdie s pacientmi bez cirhózy a s pacientmi s kompenzovanou cirhózou

V súhrnnej analýze pacientov bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou, ktorí dostávali Epclusa počas 12 týždňov v troch štúdiách 3. fázy, splnilo podmienky 12 pacientov (2 s genotypom 1 a 10 s genotypom 3) na zaradenie do analýzy rezistencie z dôvodu virologického zlyhania. Jeden ďalší pacient s infekciou HCV s genotypom 3 bol na začiatku štúdie opätovne infikovaný HCV s genotypom 1a pri virologickom zlyhaní a z virologickej analýzy bol vylúčený. U žiadnych pacientov s infekciou HCV s genotypom 2, 4, 5 alebo 6 sa nezaznamenalo virologické zlyhanie.

Z 2 pacientov s genotypom 1 s virologickým zlyhaním, mal jeden pacient v čase virologického zlyhania vírus so vznikajúcim RAV NS5A Y93N a druhý pacient mal vírus so vznikajúcim RAV NS5A L31I/V a Y93H. Obaja pacienti mali vírus vo východiskovom stave, nesúci RAV NS5A. V čase zlyhania sa u 2 pacientov nepozorovali žiadne nukleozidové inhibítory (NI) RAV NS5B.

Z 10 pacientov s genotypom 3 s virologickým zlyhaním, sa v čase zlyhania pozoroval Y93H u všetkých 10 pacientov (6 mali výskyt Y93H po liečbe a 4 pacienti mali výskyt Y93H na začiatku a po liečbe). V čase zlyhania sa u 10 pacientov nepozorovali žiadne RAV NS5B NI.

Štúdie s pacientmi s dekompenzovanou cirhózou

V jednej štúdií 3. fázy pacientmi s dekompenzovanou cirhózou, ktorí dostávali Epclusa + RBV počas 12 týždňov, splnili podmienky 3 pacienti (1 s genotypom 1 a 2 s genotypom 3) na zaradenie do analýzy rezistencie z dôvodu virologického zlyhania. U žiadnych pacientov s infekciou HCV s genotypom 2 alebo 4 sa v skupine s Epclusa + RBV 12 týždňov nezaznamenalo virologické zlyhanie.

1 pacient s virologickým zlyhaním s HCV s genotypom 1 nemal v čase zlyhania žiadne RAV NS5A ani NS5B.

Z 2 pacientov s genotypom 3 s virologickým zlyhaním, mal jeden pacient v čase virologického zlyhania výskyt RAV NS5A Y93H. Ďalší pacient mal vírus s Y93H na začiatku štúdie a virologické zlyhanie a v čase zlyhania sa tiež vyvinuli nízke hladiny (< 5 %) RAV NS5B NI N142T a E237G. Farmakokinetické údaje boli u tohto pacienta v súlade s nedodržiavaním liečby.

V tejto štúdií, sa u 2 pacientov liečených Epclusa počas 12 alebo 24 týždňov bez ribavirínu objavil výskyt NS5B S282T s nízkymi hladinami (< 5 %) spolu s L159F.

Vplyv východiskových variantov HCV súvisiacich s rezistenciou na výsledok liečby

Štúdie s pacientmi bez cirhózy a s pacientmi s kompenzovanou cirhózou

U pacientov bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou sa vykonali analýzy na preskúmanie súvislosti medzi vopred existujúcimi východiskovými RAV NS5A a výsledkom liečby v troch klinických štúdiách 3. fázy (ASTRAL-1, ASTRAL-2 a ASTRAL-3). Z 1 035 pacientov liečených sofosbuvírom/velpatasvírom v troch klinických štúdiách 3. fázy bolo 1 023 pacientov zaradených do analýzy RAV NS5A, 7 pacientov bolo vylúčených, keďže nedosiahli ani trvalú virologickú odpoveď (SVR12, sustained virologic response), ani nemali virologické zlyhanie a 5 ďalších pacientov bolo vylúčených z dôvodu zlyhania sekvenčného spracovania génu NS5A. V súhrnnej analýze štúdie 3. fázy malo vírus 380/1 023 (37 %) pacientov s východiskovou RAV NS5A. Pacienti infikovaní HCV s genotypom 2, 4 a 6 mali vyšší výskyt RAV NS5A (70 %, 63 % a 52 %, v uvedenom poradí) v porovnaní s pacientmi infikovanými HCV s genotypom 1 (23 %), genotypom 3 (16 %) a genotypom 5 (18 %).

Východiskové RAV nemali žiadny významný dopad na miery SVR12 u pacientov infikovaných HCV s genotypom 1, 2, 4, 5 a 6 podľa zhrnutia v tabuľke 6. Pacienti infikovaní genotypom 3 s RAV NS5A Y93H na začiatku štúdie mali nižšiu mieru SVR12 ako pacienti bez Y93H po liečbe Epclusa počas 12 týždňov podľa zhrnutia v tabuľke 7. V štúdií ASTRAL-3 sa na začiatku štúdie zistil RAV Y93H u 9 % pacientov liečených Epclusa.

Tabuľka 6: SVR12 u pacientov s východiskovými RAV NS5A alebo bez nich podľa genotypu HCV (štúdie ASTRAL-1, ASTRAL-2 a ASTRAL-3)

	Epclusa 12 týždňov			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotypy 2, 4, 5 alebo 6	Spolu
S akýmkoľvek východiskovými RAV NS5A	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Bez východiskových RAV NS5A	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabuľka 7: SVR12 u pacientov s východiskovým Y93H alebo bez východiskového Y93H, limit 1 % (Populačná skupina analýzy rezistencie) ASTRAL 3

	Epclusa 12 týždňov		
	Všetci jedinci (n = 274)	S cirhózou (n = 80)	Bez cirhózy (n = 197)
Celkovo	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 % IS	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 % IS	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 % IS	94,3 % až 98,9 %	85,3 % až 97,8 %	95,9 % až 99,9 %

V štúdiách 3. fázy sa nezistila RAV NS5B NI S282T vo východiskovej sekvencii NS5B u žiadneho pacienta. SVR12 sa dosiahla u všetkých 77 pacientov, ktorí mali východiskové RAV NS5B NI vrátane N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I a S282G+V321I.

Štúdie s pacientmi s dekompenzovanou cirhózou (trieda B podľa CPT)

U pacientov s dekompenzovanou cirhózou sa vykonali analýzy na preskúmanie súvislosti medzi existujúcimi východiskovými RAV NS5A a výsledkom liečby v jednej štúdii 3. fázy (ASTRAL-4). Z 87 pacientov liečených Epclusa + RBV bolo 85 pacientov zaradených do analýzy RAV NS5A, 2 pacienti boli vylúčení, keďže nedosiahli ani SVR12, ani nemali virologické zlyhanie. Spomedzi pacientov, ktorí sa liečili Epclusa + RBV počas 12 týždňov malo 29 % (25/85) pacientov východiskový vírus s RAV NS5A: 29 % (19/66) u pacientov s HCV s genotypom 1, 75 % (3/4) s genotypom 2, 15 % (2/13) s genotypom 3 a 50 % (1/2) s genotypom 4.

V tabuľke 8 je uvedená SVR12 u pacientov s východiskovými RAV NS5A alebo bez nich v skupine Epclusa + RBV 12 týždňov pre túto štúdiu.

Tabuľka 8: SVR12 u pacientov s východiskovými RAV NS5A alebo bez nich podľa genotypu HCV (štúdia ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 týždňov			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotypy 2 alebo 4	Spolu
S akýmkoľvek východiskovými RAV NS5A	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Bez východiskových RAV NS5A	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Jediný pacient s genotypom 3, ktorý mal východiskové RAV NS5A a zlyhal v dosiahnutí SVR12 mal substitúciu Y93H v NS5A na začiatku štúdie; farmakokinetické údaje u tohto pacienta boli v súlade s nedodržiavaním liečby.

Troja pacienti v skupine s Epclusa + RBV počas 12 týždňov mali východiskové RAV NS5B NI (N142T a L159F) a všetci traja pacienti dosiahli SVR12.

Skrížená rezistencia

In vitro údaje naznačujú, že väčšina RAV NS5A, ktorým sa priraduje rezistencia na ledipasvir a daclatasvir zostali citlivé na velpatasvir. Velpatasvir bol plne aktívny proti substitúcii S282T v NS5B súvisiacej s rezistenciou na sofosbuvir, zatiaľ čo všetky substitúcie v NS5A súvisiace s rezistenciou na velpatasvir boli plne citlivé na sofosbuvir. Sofosbuvir aj velpatasvir boli plne aktívne proti substitúciám súvisiacim s rezistenciou na iné triedy priamo účinkujúcich antivirových s rôznymi mechanizmami účinku, ako sú nenukleozidové inhibítory NS5B a inhibítory proteázy NS3. Účinnosť Epclusa sa nehodnotila u pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba s inými režimami, ktoré zahŕňali inhibítory NS5A.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Epclusa sa hodnotila v troch štúdiách 3. fázy s pacientmi s infekciou HCV s genotypom 1 až 6 s kompenzovanou cirhózou alebo bez nej, v jednej štúdii 3. fázy s pacientmi s infekciou HCV s genotypom 1 až 6 s dekompenzovanou cirhózou a v jednej štúdii 3. fázy s pacientmi so súbežnou infekciou HCV/HIV-1 s genotypom 1 až 6 ako je zhrnuté v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Štúdie vykonané s Epclusa u pacientov s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6

Štúdia	Populácia	Skupiny štúdie (Počet liečených pacientov)
ASTRAL-1	Genotyp 1, 2, 4, 5 a 6 TN a TE, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa 12 týždňov (624) Placebo 12 týždňov (116)
ASTRAL-2	Genotyp 2 TN a TE, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa 12 týždňov (134) SOF + RBV 12 týždňov (132)
ASTRAL-3	Genotyp 3 TN a TE, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou	Epclusa 12 týždňov (277) SOF + RBV 24 týždňov (275)
ASTRAL-4	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 a 6 TN a TE, s dekompenzovanou cirhózou podľa CPT triedy B	Epclusa 12 týždňov (90) Epclusa + RBV 12 týždňov (87) Epclusa 24 týždňov (90)
ASTRAL-5	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 a 6 TN a TE, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou, so súbežnou infekciou HCV/HIV-1	Epclusa 12 týždňov (106)

TN = predtým neliečení pacienti, TE = predtým liečení pacienti (vrátane tých, u ktorých zlyhal režim založený na peginterferóne alfa + ribaviríne s inhibíciou proteázy HCV alebo bez nej)

Dávka ribavirínu sa zakladala na telesnej hmotnosti (1 000 mg denne, podávaná v dvoch rozdelených dávkach u pacientov < 75 kg a 1 200 mg u pacientov ≥ 75 kg) a pri použití v kombinácii so sofosbuvirom v štúdiách ASTRAL-2 a ASTRAL-3 alebo v kombinácii s Epclusa v štúdiu ASTRAL-4 sa podávala v dvoch rozdelených dávkach. Úpravy dávky ribavirínu sa vykonali v súlade s informáciami o predpisovaní ribavirínu. Sérové hodnoty HCV RNA boli počas klinických štúdií merané použitím testu COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verzia 2.0) so spodným limitom kvantifikácie (LLOQ, Lower Limit of Quantification) 15 IU/ml. Trvalá virologická odpoveď (SVR12), definovaná ako hladina HCV RNA nižšia ako LLOQ po 12 týždňoch od skončenia liečby, bola primárnym koncovým ukazovateľom určenia miery vyliečenia z infekcie HCV.

Klinické štúdie s pacientmi bez cirhózy a s pacientmi s kompenzovanou cirhózou

Dospelí pacienti infikovaní HCV s genotypom 1, 2, 4, 5 a 6 – ASTRAL-1 (štúdia 1138)

ASTRAL-1 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila 12 týždňov liečby Epclusa v porovnaní s 12 týždňami podávania placebo u pacientov s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 4, 5 alebo 6. Pacienti s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 4 alebo 6 boli randomizovaní v pomere 5:1 na liečbu Epclusa počas 12 týždňov alebo na placebo počas 12 týždňov. Pacienti s infekciou HCV s genotypom 5 boli zaradení do skupiny s Epclusa. Randomizácia bola rozvrstvená podľa genotypu HCV (1, 2, 4, 6 a neurčitý) a podľa prítomnosti alebo neprítomnosti cirhózy.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinou s Epclusa a s placebom vyvážené. U 740 liečených pacientov bol medián veku 56 rokov (rozsah: 18 až 82), 60 % pacientov bolo mužského pohlavia, 79 % bolo belochov, 9 % bolo černochoch, 21 % malo východiskový index telesnej hmotnosti aspoň 30 kg/m², podiel pacientov s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 4, 5 alebo 6 bol 53 %, 17 %, 19 %, 5 % a 7 %, v uvedenom poradí, 69 % malo alely IL28B iné ako CC (CT alebo TT), 74 % malo východiskové hladiny HCV RNA aspoň 800 000 IU/ml, 19 % malo kompenzovanú cirhózu a 32 % bolo už predtým liečených.

Tabuľka 10 zobrazuje SVR12 pre štúdiu ASTRAL-1 podľa genotypu HCV. Žiadny pacienti v placebo skupine nedosiahli SVR12.

Tabuľka 10: SVR12 v štúdiu ASTRAL-1 podľa genotypu HCV

	Epclusa 12 týždňov (n = 624)							
	Spolu (všetky 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)	Spolu (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)
Výsledok pre pacientov bez SVR12								
Virologické zlyhanie počas liečby	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
Iné ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotyp

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Iné zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania.

Dospelí pacienti infikovaní HCV s genotypom 2 – ASTRAL-2 (štúdia 1139)

ASTRAL-2 bola randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá hodnotila 12 týždňov liečby Epclusa v porovnaní s 12 týždňami liečby SOF + RBV u pacientov s infekciou HCV s genotypom 2. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu Epclusa počas 12 týždňov alebo SOF + RBV počas 12 týždňov. Randomizácia bola rozvrstvená podľa prítomnosti alebo neprítomnosti cirhózy a podľa predchádzajúcich skúseností s liečbou (predtým neliečení *oproti* predtým liečení).

Demografické a východiskové charakteristiky boli v rámci týchto dvoch liečených skupín vyvážené. U 266 liečených pacientov bol medián veku 58 rokov (rozsah: 23 až 81), 59 % pacientov bolo mužov, 88 % bolo belochov, 7 % bolo černochoch, 33 % malo východiskový index telesnej hmotnosti aspoň 30 kg/m²; 62 % malo alely IL28B iné ako CC (CT alebo TT), 80 % malo východiskové hladiny HCV RNA aspoň 800 000 IU/ml, 14 % malo kompenzovanú cirhózu a 15 % bolo už predtým liečených.

Tabuľka 11 zobrazuje SVR12 pre štúdiu ASTRAL-2.

Tabuľka 11: SVR12 v štúdiu ASTRAL-2 (HCV genotyp 2)

	Epclusa 12 týždňov (n = 134)	SOF + RBV 12 týždňov (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Výsledok u pacientov bez SVR12		
Virologické zlyhanie počas liečby	0/134	0/132
Relaps ^a	0/133	5 % (6/132)
Iné ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Iné zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania.

Liečba Epclusa počas 12 týždňov preukázala štatistickú superioritu ($p = 0,018$) v porovnaní s liečbou SOF + RBV počas 12 týždňov (rozdiel liečby +5,2 %, 95 % interval spoľahlivosti: +0,2 % až +10,3 %).

Dospelí pacienti infikovaní HCV s genotypom 3 – ASTRAL-3 (štúdia 1140)

ASTRAL-3 bola randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá hodnotila 12 týždňov liečby Epclusa v porovnaní s 24 týždňami liečby SOF + RBV u pacientov s infekciou HCV s genotypom 3. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu Epclusa počas 12 týždňov alebo SOF + RBV počas 24 týždňov. Randomizácia bola rozvrstvená podľa prítomnosti alebo neprítomnosti cirhózy a podľa predchádzajúcich skúseností s liečbou (predtým neliečení *oproti* predtým liečení).

Demografické a východiskové charakteristiky boli v rámci týchto dvoch liečených skupín vyvážené. U 552 liečených pacientov bol medián veku 52 rokov (rozsah: 19 až 76), 62 % pacientov bolo mužov, 89 % bolo belochov, 9 % bolo aziatov, 1 % bolo černochoch, 20 % malo východiskový index telesnej hmotnosti aspoň 30 kg/m², 61 % malo alely IL28B iné ako CC (CT alebo TT), 70 % malo východiskové hladiny HCV RNA aspoň 800 000 IU/ml, 30 % malo kompenzovanú cirhózu a 26 % bolo už predtým liečených.

Tabuľka 12 zobrazuje SVR12 pre štúdiu ASTRAL-3.

Tabuľka 12: SVR12 v štúdiu ASTRAL-3 (HCV genotyp 3)

	Epclusa 12 týždňov (n = 277)	SOF + RBV 24 týždňov (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Výsledok u pacientov bez SVR12		
Virologické zlyhanie počas liečby	0/277	< 1 % (1/275)
Relaps ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Iné ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Iné zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania.

Liečba Epclusa počas 12 týždňov preukázala štatistickú superioritu ($p < 0,001$) v porovnaní s liečbou SOF + RBV počas 24 týždňov (rozdiel liečby +14,8 %, 95 % interval spoľahlivosti: +9,6 % až +20,0 %).

SVR12 pre vybrané podskupiny sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: SVR12 pre vybrané podskupiny v štúdiu ASTRAL-3 (HCV genotyp 3)

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

a. Piatí pacienti v skupine SOF + RBV 24 týždňov s chýbajúcimi informáciami o stave cirhózy boli vylúčení z tejto analýzy podskupín.

Klinické štúdie s pacientmi s dekompenzovanou cirhózou– ASTRAL-4 (štúdia 1137)

ASTRAL-4 bola randomizovaná, otvorená štúdia s pacientmi s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 a cirhózou podľa CPT triedy B. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na liečbu Epclusa počas 12 týždňov, Epclusa + RBV počas 12 týždňov alebo Epclusa počas 24 týždňov. Randomizácia bola rozvrstvená podľa genotypu HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 a neurčitý).

Demografické a východiskové charakteristiky boli v rámci liečených skupín vyvážené. U 267 liečených pacientov bol medián veku 59 rokov (rozsah: 40 až 73), 70 % pacientov bolo mužov, 90 % bolo belochov, 6 % bolo černochoch, 42 % malo východiskový index telesnej hmotnosti aspoň 30 kg/m². Podiel pacientov s HCV s genotypom 1 bol 78 %, 2 bol 4 %, 3 bol 15 %, 4 bol 3 % alebo 6 < 1 % (1 pacient). Neboli zaregistrovaní žiadni pacienti s infekciou HCV s genotypom 5. 76 % pacientov malo alely IL28B iné ako CC (CT alebo TT) (CT or TT), 56 % malo východiskové hladiny HCV RNA aspoň 800 000 IU/ml, 55 % bolo už predtým liečených, na začiatku štúdie malo 90 % pacientov cirhózu podľa CPT triedy B a 95 % malo skóre modelu pre konečné štádium ochorenia pečene (MELD) ≤ 15.

Tabuľka 14 zobrazuje SVR12 pre štúdiu ASTRAL-4 podľa genotypu HCV.

Tabuľka 14: SVR12 v štúdiu ASTRAL-4 podľa genotypu HCV

	Epclusa 12 týždňov (n = 90)	Epclusa + RBV 12 týždňov (n = 87)	Epclusa 24 týždňov (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 pre genotyp 2 a n = 4 pre genotyp 4

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

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

Tabuľka 15 zobrazuje virologický výsledok u pacientov s infekciou HCV s genotypom 1 a 3 v štúdiu ASTRAL-4.

U žiadnych pacientov s infekciou HCV s genotypom 2, 4, alebo 6 sa nezaznamenalo virologické zlyhanie.

Tabuľka 15: Virologický výsledok u pacientov s infekciou HCV s genotypom 1 a 3 v štúdiu ASTRAL-4.

	Epclusa 12 týždňov	Epclusa + RBV 12 týždňov	Epclusa 24 týždňov
Virologické zlyhanie (relaps a zlyhanie počas liečby)			
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)
Iné^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Žiadni pacienti s HCV s genotypom 1 nemali počas liečby virologické zlyhanie.

b. Jeden pacient mal počas liečby virologické zlyhanie, farmakokinetické údaje u tohto pacienta boli v súlade s nedodržiavaním liečby.

c. Jeden pacient mal virologické zlyhanie počas liečby.

d. Iné zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania.

Zmeny parametrov v systéme klasifikácie CPT u pacientov dosahujúcich SVR12 v ASTRAL-4 (všetky 3 režimy) sú uvedené v tabuľke 16.

Tabuľka 16: Zmeny v parametroch klasifikácie CPT od začiatku štúdie do 12. alebo 24. týždňa po ukončení liečby u pacientov, ktorí dosiahli SVR12, ASTRAL-4

	Albumín	Bilirubín	INR	Ascites	Encefalopatia
12. týždeň po ukončení liečby (N = 236), % (n/N)					
Znížená klasifikácia (Zlepšenie)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Bez zmeny	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Zvýšená klasifikácia (Zhoršenie)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Bez hodnotenia	7	7	7	7	7
24. týždeň po ukončení liečby (N = 236), % (n/N)					
Znížená klasifikácia (Zlepšenie)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Bez zmeny	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Zvýšená klasifikácia (Zhoršenie)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Bez hodnotenia	23	23	23	23	23

Poznámka: Základná frekvencia ascitu bola: bez 20 %, 77 % mierny/stredne závažný, 3 % závažný
 Základná frekvencia encefalopatie bola: bez 38 %, 62 % 1 -2. stupeň.

Klinické štúdie s pacientmi so súbežnou infekciou HCV/HIV-1 – ASTRAL-5 (štúdia 1202)

ASTRAL-5 hodnotila 12 týždňov liečby s Epclusa u pacientov s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 3 alebo 4, ktorí mali súbežnú infekciu HIV-1 (HCV genotyp 5 a 6 povolený, ale žiadny takýto pacient nebol zahrnutý). Pacienti boli na stabilnej antiretrovirálnej liečbe HIV-1, ktorá zahŕňala emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát alebo abakavir/lamivudín podávaný s ritonavírom posilneným inhibítorom proteázy (atazanavir, darunavir alebo lopinavir), rilpivirín, raltegravir alebo emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát/elvitegravir/kobicistát.

U 106 liečených pacientov bol medián veku 57 rokov (rozsah: 25 až 72), 86 % pacientov bolo mužov, 51 % bolo belochov, 45 % bolo černochoch, 22 % malo východiskový index telesnej hmotnosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 19 pacientov (18 %) malo kompenzovanú cirhózu a 29 % bolo už predtým liečených. Celkový priemerný počet CD4+ bol 598 buniek/ μl (rozsah: 183 – 1 513 buniek/ μl).

Tabuľka 17 uvádza SVR12 pre štúdiu ASTRAL-5 podľa genotypu HCV.

Tabuľka 17: SVR12 v štúdiu ASTRAL-5 podľa genotypu HCV

	Epclusa 12 týždňov (n = 106)						
	Spolu (všetky 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)	Spolu (n = 78)			
SVR12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Výsledok pre pacientov bez SVR							
Virologické zlyhanie počas liečby	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relaps ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Iné ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotyp

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Iné zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania.

SVR12 sa dosiahla u 19/19 pacientov s cirhózou. Žiadny pacient nemal HIV-1 rebound fenomén počas štúdie a počty CD4+ boli počas liečby stabilné.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Epclusa v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe chronickej hepatitídy C (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Klinické štúdie s Epclusa zahŕňali 156 pacientov vo veku 65 rokov a starších (12 % z celkového počtu pacientov v klinických štúdiách 3. fázy). Miery odpovede pozorované u pacientov ≥ 65 rokov boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov < 65 rokov v rámci liečebných skupín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru sa hodnotili u zdravých dospelých jedincov a u pacientov s chronickou hepatitídou C. Po perorálnom podaní Epclusa sa sofosbuvir rýchlo absorboval a medián maximálnej plazmatickej koncentrácie sa pozoroval 1 hodinu po podaní dávky. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie GS-331007 sa pozoroval 3 hodiny po podaní dávky. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie velpatasviru sa pozoroval 3 hodiny po podaní dávky.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy pacientov infikovaných HCV hodnoty boli priemerné hodnoty AUC_{0-24} v rovnovážnom stave pre sofosbuvir ($n = 982$) 1 260 ng•h/ml pre GS-331007 ($n = 1 428$) 13 970 ng•h/ml a pre velpatasvir ($n = 1 425$), 2 970 ng•h/ml. Priemerné hodnoty C_{max} pre sofosbuvir boli 566 ng/ml, pre GS-331007 868 ng/ml a pre velpatasvir 259 ng/ml. AUC_{0-24} a C_{max} pre sofosbuvir a GS-331007 boli u zdravých dospelých jedincov a pacientov s infekciou HCV podobné. V porovnaní so zdravými jedincami ($n = 331$) boli u pacientov infikovaných HCV hodnoty AUC_{0-24} pre velpatasvir nižšie o 37 % a C_{max} o 41 %.

Vplyvy jedla

Podanie jednorazovej dávky Epclusa s jedlom so stredným obsahom tukov (~600 kcal, 30 % tuku) alebo s vysokým obsahom tukov (~800 kcal, 50 % tuku) spôsobilo 34 % a 21 % zvýšenie AUC_{0-inf} velpatasviru v porovnaní so stavom nalačno, v uvedenom poradí, a 31 % a 5 % zvýšenie C_{max} velpatasviru, v uvedenom poradí. Jedlo so stredným alebo s vysokým obsahom tukov zvýšilo AUC_{0-inf} sofosbuviru o 60 % a 78 %, v uvedenom poradí, no podstatne neovplyvnilo C_{max} sofosbuviru. Jedlo so stredným alebo s vysokým obsahom tukov neovplyvnilo AUC_{0-inf} GS-331007, no znížilo C_{max} GS-331007 o 25 % a 37 %, v uvedenom poradí. Miery odpovede v štúdiách 3. fázy s pacientmi infikovanými HCV, ktorí dostali Epclusa s jedlom alebo bez jedla, boli podobné. Epclusa sa môže podávať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Sofosbuvir sa viaže približne zo 61 – 65 % na ľudské plazmatické bielkoviny a táto väzba nie je závislá od koncentrácie liečiva v rozsahu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Väzba GS-331007 na bielkoviny bola v ľudskej plazme minimálna. Po jednorazovej 400 mg dávke [^{14}C]-sofosbuviru zdravým jedincom bol pomer [^{14}C]-rádioaktivity v krvi oproti plazme približne 0,7.

Velpatasvir sa viaže > 99,5 % na ľudské plazmatické bielkoviny a táto väzba nie je závislá od koncentrácie liečiva v rozsahu od 0,09 µg/ml do 1,8 µg/ml. Po jednorazovej 100 mg dávke [^{14}C]-velpatasviru zdravým jedincom bol pomer [^{14}C]-rádioaktivity v krvi oproti plazme v rozsahu medzi 0,52 až 0,67.

Biotransformácia

Sofosbuvir sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, kde sa tvorí farmakologicky aktívny trifosfát nukleozidového analógu GS-461203. Dráha metabolickej aktivácie zahŕňa postupnú hydrolýzu karboxylesterovej skupiny katalyzovanú ľudským katepsínom A (CatA) alebo karboxylesterázou 1 (CES1) a štiepenie fosforamidu proteínom 1 viažucim nukleotidy s histidínovou triádou (HINT1, Histidine Triad Nucleotide-binding Protein 1), po čom nasleduje fosforylácia prostredníctvom dráhy pyrimidínovej nukleotidovej biosyntézy. Defosforylácia má za následok tvorbu nukleozidového metabolitu GS-331007, ktorý sa nemôže účinne refofosforylovať a *in vitro* nevykazuje anti-HCV aktivitu. Sofosbutir a GS-331007 nie sú substrátmi ani inhibítormi enzýmov UGT1A1 alebo CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Po jednorazovej 400 mg perorálnej dávke [^{14}C]-sofosbuviru tvoril GS-331007 približne > 90 % celkovej systémovej expozície.

Velpatasvir je substrátom CYP2B6, CYP2C8, a CYP3A4 s pomalou premenou. Po jednorazovej dávke 100 mg [^{14}C]-velpatasviru tvorilo väčšinu (> 98 %) rádioaktivity v plazme východiskové liečivo. V ľudskej plazme sa zistili metabolity monohydroxylovaného a demetylovaného velpatasviru. Nezmenený velpatasvir je hlavnou látkou prítomnou v stolici.

Eliminácia

Po jednorazovej 400 mg perorálnej dávke [¹⁴C]-sofosbuviru bolo priemerné celkové vylúčenie [¹⁴C]-rádioaktivity vyššie ako 92 %, z čoho sa približne 80 % vylúčilo v moči, 14 % v stolici a 2,5 % vo vydýchnutom vzduchu. Najväčšia časť dávky sofosbuviru vylúčenej v moči bola vo forme GS-331007 (78 %) kým 3,5 % sa vylúčilo ako sofosbuvir. Tieto údaje naznačujú, že renálny klírens predstavuje hlavnú dráhu eliminácie GS-331007. Mediány terminálnych polčasov sofosbuviru a GS-331007 po podaní Epclusa boli 0,5 a 25 hodín, v uvedenom poradí.

Po jednorazovej 100 mg perorálnej dávke [¹⁴C]-velpatasviru bolo priemerné celkové vylúčenie [¹⁴C]-rádioaktivity 95 %, z čoho sa približne 94 % vylúčilo v stolici a 0,4 % v moči. Nezmenený velpatasvir bol hlavnou látkou prítomnou v stolici, čo predstavuje v priemere 77 % z podanej dávky, potom nasledoval monohydroxylovaný velpatasvir (5,9 %) a demetylovaný velpatasvir (3,0 %). Tieto údaje naznačujú, že vylučovanie východiskového liečiva žľou predstavuje hlavnú cestu vylučovania velpatasviru. Medián terminálneho polčasu velpatasviru po podaní Epclusa bol približne 15 hodín.

Linearita/nelinearita

AUC velpatasviru sa zvyšujú takmer úmerne s dávkou v rozsahu dávok od 25 mg do 150 mg. AUC sofosbuviru a GS-331007 sú takmer úmerné s dávkou v rozsahu dávok od 200 mg do 1 200 mg.

In vitro potenciál pre liekové interakcie sofosbuviru/velpatasviru

Sofosbuvir a velpatasvir sú substrátmi liekových transportérov P-gp a BCRP, zatiaľ čo GS-331007 nie je substrátom týchto proteínov. Velpatasvir je tiež substrátom OATP1B. *In vitro*, sa pozorovala pomalá metabolická premena velpatasviru prostredníctvom CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4.

Velpatasvir je inhibítorom liekového transportéra P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 a jeho zapojenie do liekových interakcií s týmito transportérmi je primárne obmedzené na proces absorpcie. Pri klinicky významnej plazmatickej koncentrácii nie je velpatasvir inhibítorom pečenných transportérov exportnej pumpy žľových solí (BSEP, bile salt export pump), kotransportného proteínu pre sodík a tauchlorát (NTCP, sodium taurocholate cotransporter protein), OATP2B1, OATP1A2 ani transportéra organických kationov (OCT, organic cation transporter) 1, obličkových transportérov OCT2, OAT1, OAT3, proteínu vyvolávajúceho rezistenciu na viaceré liečivá 2 (MRP2, multidrug resistance-associated protein 2), proteínu extrudujúceho mnoholiekové a toxické zlúčeniny (MATE, multidrug and toxin extrusion protein) 1, enzýmov CYP, ani uridíndifosfát-glukuronyltransferázy (UGT) 1A1.

Sofosbuvir a GS-331007 nie sú inhibítormi liekových transportérov P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a OCT1. GS-331007 nie je inhibítorom OAT1, OCT2 a MATE1.

Farmakokinetika osobitných populácií

Rasa a pohlavie

Pre sofosbuvir, GS-331007 a velpatasvir sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku rasy alebo pohlavia.

Starší pacienti

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV preukázala, že v rámci analyzovaného vekového rozsahu (18 až 82 rokov) nemal vek žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu sofosbuviru, GS-331007 ani velpatasviru.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika sofosbuviru sa skúmala u HCV negatívnych pacientov s ľahkou (eGFR \geq 50 a < 80 ml/min/1,73 m²), stredne ťažkou (eGFR \geq 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientov s ESRD vyžadujúcich si hemodialýzu po podaní jednorazovej 400 mg dávky sofosbuviru. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) bola AUC_{0-inf} sofosbuviru vyššia o 61 %, 107 % a 171 % u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, zatiaľ čo AUC_{0-inf} GS-331007 bola vyššia o 55 %, 88 % a 451 %, v uvedenom poradí. U pacientov s ESRD bola AUC_{0-inf} sofosbuviru vyššia o 28 % pri podaní sofosbuviru 1 hodinu pred hemodialýzou a o 60 % pri

podaní sofosbuviru 1 hodinu po hemodialýze. AUC_{0-inf} GS-331007 u pacientov s ESRD, ktorým sa podal sofosbuvir 1 hodinu pred alebo 1 hodinu po hemodialýze, bola najmenej 10-násobne a 20-násobne vyššia, v uvedenom poradí. GS-331007 sa účinne odstraňoval hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 53 %. Po podaní jednorazovej dávky 400 mg sofosbuviru sa 4-hodinovou hemodialýzou odstránilo 18 % z podanej dávky sofosbuviru (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika velpatasviru sa skúmala s jednorazovou dávkou 100 mg velpatasviru u HCV negatívnych pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min podľa Cockcrofta-Gaulta). V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek bola AUC_{inf} velpatasviru vyššia o 50 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika sofosbuviru sa skúmala po 7-dňovom podávaní 400 mg dávok sofosbuviru u pacientov infikovaných HCV so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (CPT trieda B a C). V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene bola AUC_{0-24} sofosbuviru vyššia o 126 % u pacientov so stredne ťažkou a o 143 % s ťažkou poruchou funkcie pečene, zatiaľ čo AUC_{0-24} GS-331007 bola vyššia o 18 % a 9 %, v uvedenom poradí. Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV ukázala, že cirhóza (vrátane dekompenzovanej cirhózy) nemala žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu sofosbuviru a GS-331007.

Farmakokinetika velpatasviru sa skúmala s jednorazovou dávkou 100 mg velpatasviru u HCV negatívnych pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (CPT trieda B a C). V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene bola celková plazmatická expozícia velpatasviru (AUC_{inf}) u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene podobná. Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV ukázala, že cirhóza (vrátane dekompenzovanej cirhózy) nemala žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu velpatasviru (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť nemala na základe populačnej farmakokinetickej analýzy významný vplyv na expozíciu sofosbuviru a velpatasviru.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru u pediatrických pacientov nebola stanovená (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sofosbuvir

Expozíciu sofosbuviru v štúdiách na hlodavcoch nebolo možné detegovať, pravdepodobne z dôvodu vysokej aktivity esterázy a na odhad rozsahu expozície sa namiesto toho použila expozícia hlavného metabolitu GS-331007.

Sofosbuvir nebol genotoxický v skupine *in vitro* alebo *in vivo* testov vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* testoch mikrojadier myší. V štúdiách vývojovej toxicity sofosbuviru na potkanoch a králikoch sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. V pre- a postnatálnej vývojovej štúdii na potkanoch sa u potomstva nepozorovali žiadne účinky na správanie, reprodukciu ani vývoj.

V štúdiách karcinogenity vykonávaných na 2 ročných myšiach a potkanoch pri expozíciách GS-331007 až 15-násobne a 9-násobne vyšších ako je ľudská expozícia, v uvedenom poradí, sofosbuvir nebol karcinogénny.

Velpatasvir

Velpatasvir nebol genotoxický v skupine *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* testoch mikrojadier potkanov.

Velpatasvir nebol karcinogénny v 6-mesačnej štúdií na transgénnej myši rasH2 pri expozíciách minimálne 50-násobne vyšších ako je ľudská expozícia a v 2-ročnej štúdií karcinogenity na potkanoch pri expozíciách minimálne 5-násobne vyšších ako je ľudská expozícia.

Velpatasvir nemal žiadne nežiaduce účinky na párenie ani plodnosť. V štúdiách vývojovej toxicity velpatasviru na myšiach a potkanoch pri expozíciách AUC približne 31– a 6-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke, v uvedenom poradí, sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Bol však indikovaný možný teratogénny účinok u králikov, kde sa u zvierat vystavených expozíciám AUC až do 0,7-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke pozorovalo zvýšenie celkových viscerálnych malformácií. Význam tohto nálezu pre ľudí nie je známy. V pre- a postnatálnej vývojovej štúdií na potkanoch pri expozíciách AUC približne 5-násobne vyšších ako je ľudská expozícia pri odporúčanej klinickej dávke nemal velpatasvir žiadne účinky na správanie, reprodukciu ani vývoj potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kopovidón
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát.

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý
polyetylén glykol
mastenec
červený oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety Eplusa sa dodávajú vo fľaši z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúcou 28 filmom obalených tabliet s polyesterovou vatou.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balení: škatule obsahujúce 1 fľašu po 28 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1116/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. júl 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby bolo možné vyhodnotiť rekurenciu hepatocelulárneho karcinómu, výskyt ktorého sa spája s použitím lieku Epclusa, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky prospektívnej štúdie o bezpečnosti s použitím dát odvodených z kohorty dobre definovanej skupiny pacientov, podľa schváleného protokolu. Záverečná správa štúdie musí byť podaná do:	2. štvrt'roku 2021

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Epclusa 400 mg/100 mg filmom obalené tablety
sofosbuvir/velpatasvir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1116/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Epclusa [iba vonkajší obal]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Epclusa 400 mg/100 mg filmom obalené tablety sofosbuvir/velpatasvir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Epclusa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Epclusa
3. Ako užívať Epclusa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Epclusa
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Epclusa a na čo sa používa

Epclusa je liek, ktorý obsahuje liečivá sofosbuvir a velpatasvir v jednej tablete. Podáva sa na liečbu chronickej (dlhodobej) vírusovej infekcie pečene, ktorá sa nazýva hepatitída C, u dospelých vo veku 18 rokov a starších.

Liečivá v tomto lieku účinkujú spoločne blokovaním dvoch rôznych bielkovín, ktoré vírus potrebuje na svoj rast a rozmnožovanie, čo umožňuje natrvalo odstrániť infekciu z tela.

Epclusa sa niekedy užíva s iným liekom, ribavirínom.

Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa ostatných liekov, ktoré budete užívať s Epclusa. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vašich liekov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Epclusa

Neužívajte Epclusa

- **Ak ste alergický** na sofosbuvir, velpatasvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).

→ Ak sa vás to týka, **neužívajte Epclusa a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

- **Ak aktuálne užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**
 - **rifampicín a rifabutín** (antibiotiká používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
 - **Pubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum* – rastlinný liek používaný na liečbu depresie),

- **karbamazepín, fenobarbital a fenytoín** (lieky používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, ak:

- **máte problémy s pečeňou** iné ako je hepatitída C, napríklad
 - **ak máte** v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti, infekciu vírusom **hepatitídy typu B**, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať,
 - **ak ste mali transplantáciu pečene,**
- **máte problémy s obličkami**, pretože Epclusa nebol úplne preskúmaný u pacientov s určitými závažnými problémami s obličkami,
- **užívate liečbu na infekciu vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)**, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať.

Predtým, ako začnete užívať Epclusa, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- teraz užívate, alebo ste v posledných mesiacoch užívali liek amiodarón na liečbu nepravidelného srdcového rytmu (ak ste užívali tento liek, váš lekár možno zváži alternatívnu liečbu),
- máte cukrovku. Po začatí liečby liekom Epclusa bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať vašu hladinu glukózy v krvi a/alebo upraviť vašu súčasnú liečbu cukrovky. U niektorých pacientov s cukrovkou sa po začatí liečby liekmi ako je Epclusa, zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak užívate akékoľvek lieky na srdcové problémy a počas liečby sa u vás vyskytnú:

- dýchavičnosť,
- točenie hlavy,
- palpitácie (búšenie srdca),
- mdloby.

Krvné testy

Váš lekár vám pred liečbou Epclusa, počas nej a po liečbe vyšetří krv. Dôvodom je, aby:

- lekár mohol rozhodnúť, či máte užívať Epclusa a ako dlho,
- lekár mohol potvrdiť, že vaša liečba bola účinná a v tele sa už nenachádza vírus hepatitídy C.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospelávajúcim vo veku do 18 rokov. Použitie Epclusa u detí a dospelávajúcich sa doteraz neskúmalo.

Iné lieky a Epclusa

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Warfarín a iné podobné lieky, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K, ktoré sa používajú na riedenie krvi. Väš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu krvných testov na kontrolu zrážanlivosti vašej krvi.

Ak si nie ste ničím istí, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Niektoré lieky sa nesmú užívať s Epclusa.

- **Neužívajte žiadny iný liek, ktorý obsahuje sofosbuvir, čo je jedno z liečiv v Epclusa.**

Ak užívate niektorý z nižšie uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**:

- **amiodarón**, ktorý sa používa na liečbu nepravidelného srdcového tepu,

- **rifapentín** (antibiotikum používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
- **oxkarbazepín** (liek používaný na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
- **tenofovir-dizoproxilfumarát** alebo akýkoľvek liek obsahujúci tenofovir-dizoproxilfumarát, používaný na liečbu infekcie HIV,
- **efavirenz** používaný na liečbu infekcie HIV,
- **digoxín** používaný na liečbu ochorení srdca,
- **dabigatran** používaný na zriedenie krvi,
- **modafinil** používaný na liečbu porúch spánku,
- **rosuvastatín** alebo **iné statíny** používané na liečbu vysokého cholesterolu.

Užívanie Epclusa s ktorýmkoľvek z týchto liekov môže zabrániť správne účinku vašich liekov alebo zhoršiť niektoré ich vedľajšie účinky. Možno bude potrebné, aby vám lekár podal iný liek alebo upravil dávku lieku, ktorý užívate. Táto zmena sa môže týkať Epclusa alebo iného lieku, ktorý užívate.

- Ak užívate lieky používané na liečbu **žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu žalúdočnej kyseliny, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom**, pretože tieto lieky môžu znižovať množstvo velpatasviru v krvi. Patria medzi ne lieky:
 - antacidá (ako je hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý). Tieto lieky sa majú užívať najmenej 4 hodiny pred alebo 4 hodiny po Epclusa.
 - inhibítory protónovej pumpy (ako je omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol). Epclusa sa má užívať s jedlom 4 hodiny pred užitím inhibítora protónovej pumpy.
 - antagonisti H₂-receptorov (ako je famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín). Ak potrebujete vysoké dávky týchto liekov, lekár vám môže podať iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate.

Tieto lieky môžu znížiť množstvo velpatasviru vo vašej krvi. Ak užívate niektorý z týchto liekov, lekár vám na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu žalúdočnej kyseliny buď podá iný liek, alebo odporučí, ako a kedy užívať tento liek.

Tehotenstvo a antikoncepcia

Účinky Epclusa počas tehotenstva nie sú známe. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Epclusa sa niekedy užíva spolu s ribavirínom. Ribavirín môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Preto je veľmi dôležité, aby ste vy (alebo vaša partnerka) počas tejto liečby alebo určité obdobie po ukončení liečby neotehotneli. Musíte si veľmi pozorne prečítať časť „Tehotenstvo“ v písomnej informácii pre používateľa ribavirínu. Spýtajte sa svojho lekára na účinnú antikoncepčnú metódu vhodnú pre vás a pre vášho partnera.

Dojčenie

Počas liečby Epclusa nedojčíte. Nie je známe, či sofosbuvir alebo velpatasvir, dve liečivá v Epclusa, prechádzajú do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Epclusa nemá vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá ani používať nástroje alebo stroje.

3. Ako užívať Epclusa

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka je **jedna tableta jedenkrát denne počas 12 týždňov**.

Tabletu prehltnite celú s jedlom alebo bez jedla. Tabletu nerozhryznite, nerozdrvte ani nedeľte, pretože má veľmi horkú chuť.

Ak užívate antacidum, užite ho najmenej 4 hodiny pred alebo aspoň 4 hodiny po užití Epclusa.

Ak užívate inhibítor protónovej pumpy, Epclusa užívajte s jedlom 4 hodiny pred užitím inhibítora protónovej pumpy.

Ak po užití Epclusa vraciate, môže to ovplyvniť množstvo Epclusa vo vašej krvi. To môže znížiť účinok Epclusa.

- Ak vraciate **do 3 hodín po** užití Epclusa, užite ďalšiu tabletu.
- Ak vraciate **viac ako po 3 hodinách po** užití Epclusa, nemusíte užiť ďalšiu tabletu až do vašej nasledujúcej naplánovanej tablety.

Ak užijete viac Epclusa, ako máte

Ak náhodne užijete viac než odporúčanú dávku, okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom alebo s najbližšou lekárskou pohotovosťou. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie vysvetliť, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Epclusa

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku tohto lieku.

Ak vynecháte dávku, zistite, aký dlhý čas uplynul od času, keď ste naposledy užili Epclusa.

- **Ak to zistíte do 18 hodín** od času, kedy obvykle užívate Epclusa, musíte užiť tabletu čo najskôr, ako je to možné. Potom užite vašu nasledujúcu dávku v obvyklom čase.
- **Ak uplynulo 18 hodín alebo viac** od času, kedy obvykle užívate Epclusa, počkajte a užite túto dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky tesne za sebou).

Neprestávajúce užívať Epclusa

Neprestávajúce užívať tento liek, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár. Je veľmi dôležité dokončiť celý cyklus liečby, aby bola čo najvyššia šanca vyliečiť infekciu vírusom hepatitídy C.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

→ **Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Epclusa

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Epclusa obsahuje

- **Liečivá** sú sofosbuvir a velpatasvir. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru.

- **Ďalšie zložky sú**

Jadro tablety:

kopovidón, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát

Obal tablety:

polyvinylalkohol, oxid titaničitý, polyetylén glykol, mastenec, červený oxid železitý

Ako vyzerá Epclusa a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú ružové tablety v tvare kosoštvorca, ktoré majú na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „7916“. Tableta je 20 mm dlhá a 10 mm široká.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balení:

- vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašu po 28 filmom obalených tabliet

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Írsko

Výrobca

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.