

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Filmtablettánként 400 mg szofoszbuvirt és 100 mg velpataszvirt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, rombusz alakú, 20 mm × 10 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „7916” felirattal ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Epclusa felnőttek számára javallott hepatitis C vírus (HCV) által okozott krónikus fertőzés kezelésére (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Epclusa-kezelést a HCV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és monitoroznia.

#### Adagolás

Az Epclusa ajánlott adagja egy tablettát, naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül bevéve (lásd 5.2 pont).

#### 1. táblázat: Ajánlott kezelés és időtartam az összes HCV genotípus esetében

Betegpopuláció <sup>a</sup>	Kezelés és időtartam
Cirrhosisban nem szenvedő betegek és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek	Epclusa 12 héten át  A ribavirin alkalmazása megfontolható 3-as genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont)
Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek	Epclusa + ribavirin 12 héten át

a. Beleértve a humán immundeficiencia vírussal (HIV) egyidejűleg fertőzött betegeket és a májtranszplantáció után kiújult HCV-fertőzésben szenvedő betegeket is (lásd 4.4 pont.).

Ribavirinnel kombinációban történő alkalmazásakor a ribavirin-tartalmú gyógyszer alkalmazásielőírását is el kell olvasni.

Az alábbi adagolás ajánlott, amelyben a ribavirin napi két adagra van felosztva, és étellel együtt kell alkalmazni:

**2 táblázat: Útmutató a ribavirin adagolásához Epclusa-val történő alkalmazás esetén, dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél**

Beteg	Ribavirin adagja
Child-Pugh-Turcotte (CPT) B stádiumú cirrhosisban szenvedő, májtranszplantációra váró betegek	Napi 1000 mg a < 75 kg tömegű betegeknél és 1200 mg a ≥ 75 kg tömegű betegeknél
CPT C stádiumú cirrhosisban szenvedő, májtranszplantációra váró betegek	A kezdő dózis 600 mg, amely legfeljebb 1000/1200 mg-ra emelhető (1000 mg a < 75 kg tömegű betegeknél és 1200 mg a ≥ 75 kg tömegű betegeknél), ha a beteg jól tolerálja. Ha a beteg nem tolerálja jól a kezdő dózist, akkor olyan mértékben kell csökkenteni a dózist, amennyire a hemoglobinszint alapján klinikailag indokolt.
CPT B vagy C stádiumú májtranszplantált betegek	

3-as genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhosisban szenvedő (májtranszplantációra váró vagy májtranszplantált) betegeknél a ribavirin ajánlott napi adagja 1000/1200 mg (1000 mg a < 75 kg tömegű betegeknél és 1200 mg a ≥ 75 kg tömegű betegeknél).

A ribavirin adagjának módosításával kapcsolatos információkért olvassa el a ribavirintartalmú gyógyszer alkalmazási előírását.

A betegeket utasítani kell arra, hogy amennyiben az adagolástól számított 3 órán belül hányanak, akkor be kell venniük még egy Epclusa tablettát. Ha az adagolástól számítva több mint 3 óra telik el a hányásig, akkor további adag Epclusa nem szükséges (lásd 5.1 pont).

Amennyiben kimarad egy Epclusa dózis, és még nem telt el 18 óra a bevétel szokásos időpontja óta, akkor arra kell utasítani a betegeket, hogy a lehető leghamarabb vegyék be a tablettát, és ezután a szokásos időben vegyék be következő adagot. Ha már eltelt 18 óra, betegeket utasítani kell arra, hogy várjanak, és a következő Epclusa adagot a szokásos időpontban vegyék be. A betegeket utasítani kell arra, hogy ne vegyen be kétszeres adagot az Epclusatablettából.

*Korábban már NS5A-t tartalmazó sikertelen terápiaiban részesült betegek*  
Megfontolható az Epclusa + ribavirin 24 héten át (lásd 4.4 pont).

#### *Idősek*

Idős betegek esetében nem indokolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Enyhe vagy közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az Epclusa adagjának módosítása. Az Epclusa biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Az Epclusa adagjának módosítása nem szükséges enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B vagy C osztály) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Az Epclusa biztonságosságát és hatásosságát CPT B stádiumú cirrhosisban szenvedő betegeknél igazolták, azonban CPT C stádiumú cirrhosisban szenvedőknél nem (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Epclusa biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A betegeket arra kell utasítani, hogy a tablettát egészben nyeljék le, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül (lásd 5.2 pont). Keserű íze miatt a filmtablettát nem ajánlott megrágni vagy összetörni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### Erős P-gp- és erős CYP-induktorokkal történő alkalmazás

Az erős P-glikoprotein- (P-gp) vagy erős citokróm-P450-induktorként viselkedő gyógyszerek (rifampicin, rifabutin, lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin). Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkenti a szofoszbuvir, illetve velpataszvir plazmakoncentrációját, és az Eplusa hatásosságának megszűnéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az Eplusa szofoszbuvirt tartalmazó más gyógyszerekkel nem alkalmazható együtt.

#### Súlyos bradycardia és szívblokk

Súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt más, közvetlen hatású vírusellenes szerrel (direct acting antiviral, DAA) kombinációban alkalmazták, ha azt amiodaronnal együtt adták más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel vagy anélkül. A mechanizmust nem állapították meg.

Az amiodaron egyidejű alkalmazása a szofoszbuvir és a közvetlenül ható vírusellenes szerek klinikai fejlesztése során korlátozott volt. Az esetek potenciálisan életet veszélyeztetőek, ezért az amiodaron az Eplusa-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb alternatív antiaritmiás kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, az Eplusa-kezelés elkezdésekor ajánlott a beteget szoros megfigyelés alatt tartani. A bradyarrhythmia szempontjából magas kockázatúként azonosított betegeket megfelelő klinikai környezetben 48 órán keresztül folyamatosan monitorozni kell.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is megfelelő monitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük az Eplusa-kezelést.

Függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szed-e, minden, az Eplusa-kezelést amiodaronnal kombinációban kapó beteg figyelmét fel kell hívni a bradycardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

#### Korábban már NS5A-t tartalmazó sikertelen terápiában részesült betegek

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek alátámasztanák, hogy a szofoszbuvir/velpataszvir hatásos olyan betegek kezelésére, akiknél korábban egy másik NS5A-gátlót tartalmazó terápia sikertelen volt. Azonban a jellemzően más NS5A-gátlót tartalmazó terápiával sikertelenül kezelt betegeknél kimutatott NS5A-rezisztenciával társuló variánsok (resistance associated variants, RAV-ok), a velpataszvir *in vitro* farmakológiája, illetve az ASTRAL vizsgálatokban résztvevő, a vizsgálat megkezdésekor NS5A RAV-okkal rendelkező, NS5A-val korábban nem kezelt betegek szofoszbuvir/velpataszvir kezelésének eredményei alapján a 24 héten át folytatott Eplusa + RBV kezelés szóba jön azoknál a betegeknél, akiknél korábban egy másik NS5A-gátlót tartalmazó terápia sikertelen volt, akiknél a betegség klinikai progressziójának kockázatát magasnak ítélték meg, illetve akiknél nem állnak rendelkezésre kezelési alternatívák.

### Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az Epclusa adagjának módosítása. Az Epclusa biztonságosságát nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegeknél. Amennyiben az Epclusa-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor figyelembe kell venni a ribavirin alkalmazási előírásának < 50 ml/perc alatti kreatinin clearance-szel rendelkező betegekre vonatkozó részeit is (lásd 5.2 pont).

### Közepesen erős P-gp- és közepesen erős CYP-induktorokkal történő alkalmazás

A közepesen erős P-gp-, illetve közepesen erős CYP-induktoroként viselkedő gyógyszerek (például oxkarbazepin, modafinil vagy efavirenz) csökkenthetik a szofoszbuvir, illetve a velpataszvir plazmakoncentrációját, ami az Epclusa csökkent terápiás hatásához vezet. Az ilyen gyógyszerek Epclusa-val történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Bizonyos HIV elleni antiretrovirális terápiákkal történő alkalmazás

Kimutatták, hogy az Epclusa növeli a tenofovir-expozíciót, különösen amennyiben tenofovir-dizoproxil-fumarátot és egy farmakokinetikai hatásnövelőt (ritonavir vagy kobicisztát) tartalmazó HIV elleni terápiával együtt alkalmazzák. A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát az Epclusa és egy farmakokinetikai hatásnövelő melletti alkalmazása esetén nem igazolták. Az Epclusa és az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját tartalmazó tablettá vagy egy felerősített hatású HIV proteázgátlóval (például atazanavir vagy darunavir) együtt adott tenofovir-dizoproxil-fumarát együttes alkalmazásával járó lehetséges kockázatokat és előnyöket mérlegelni kell, különösen azoknál a betegeknél, akiknél fokozott a veseműködési zavar kockázata. Azoknál a betegeknél, akik elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és egy felerősített hatású HIV proteázgátlóval egyidejűleg kapják az Epclusa-t, monitorozni kell a tenofovirrel járó mellékhatásokat. A vesefunkció monitorozásával kapcsolatos ajánlásokért olvassa el a tenofovir-dizoproxil-fumarát, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát alkalmazási előírását.

### Egyidejű HCV- és HBV- (hepatitis B vírus) fertőzés

Az Epclusa egyidejű HCV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs adat. A HCV-clearance a HBV replikációjának fokozódásához vezethet HCV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegeknél. A HBV-szintet monitorozni kell az Epclusa-kezelés alatt és a kezelést követő kontrollok során.

### CPT C stádiumú cirrhosis

Az Epclusa biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták CPT C stádiumú cirrhosisban szenvedő betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

### Májtranszplantált betegek

Az Epclusa biztonságosságát és hatásosságát nem mérték fel májtranszplantáción átesett betegek HCV-fertőzésének kezelésében. Az Epclusa-kezelést az ajánlott adagolásnak megfelelően kell végezni (lásd 4.2 pont) az adott betegnél potenciálisan elérhető előnyök és fennálló kockázatok értékelése alapján.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Mivel az Epclusa szofoszbuvirt és velpataszvirt tartalmaz, ezért bármely interakció, amelyet ezekkel a hatóanyagokkal kapcsolatban külön-külön észleltek, előfordulhat az Epclusa alkalmazása kapcsán.

### Az Eplusa más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása

A velpataszvir a P-gp-gyógyszertranszporter, az emlőrák-rezisztenciaprotein (breast cancer resistance protein, BCRP), az organikus aniontranszporter polipeptid (OATP) 1B1 és az OATP1B3 gátlója. Az Eplusa olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása, amelyek e transzporterek szubsztrátjai, megnöveli e gyógyszerek expozícióját. A 3. táblázatban példák láthatók a P-gp (digoxin), a BCRP (rozuvasztatin), illetve OATP (pravasztatin) szenzitív szubsztrátjaival való kölcsönhatásokra.

### Más gyógyszerek Eplusa-ra gyakorolt potenciális hatása

A szofoszbuvir és a velpataszvir szubsztrátja a P-gp és a BCRP gyógyszertranszporternek. A velpataszvir az OATP1B-gyógyszertranszporternek is szubsztrátja. *In vitro* a velpataszvir CYP2B6, CYP2C8 és CYP3A4 általi lassú metabolikus turnoverét is megfigyelték. Az erős P-glikoprotein- (P-gp) vagy erős CYP2B6-, CYP2C8-, illetve CYP3A4-induktorként viselkedő gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin, lyukaslevelű orbáncfű, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin) csökkentheti a szofoszbuvir, illetve velpataszvir plazmakoncentrációját, ami a szofoszbuvir, illetve velpataszvir terápiás hatásának csökkenéséhez vezet. Ilyen gyógyszerek Eplusa-val való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A közepesen erős P-gp-induktorként, illetve közepesen erős CYP-induktorként viselkedő gyógyszerek (például oxkardazepin, modafinil vagy efavirenz) csökkenthetik a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami az Eplusa csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Eplusa-val egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). A P-gp-t, illetve BCRP-t gátló gyógyszerkészítmények együttes alkalmazása megnövelheti a szofoszbuvir, illetve velpataszvir plazmakoncentrációját. Az OATP-t, CYP2B6-ot, CYP2C8-at, illetve CYP3A4-et gátló gyógyszerkészítmények megnövelhetik a velpataszvir plazmakoncentrációját. Az Eplusa alkalmazása mellett nem várható P-gp, BCRP, OATP, illetve CYP450 által mediált, klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatások, az Eplusa alkalmazható P-gp-, BCRP-, OATP-, illetve CYP-gátlókkal.

### Az Eplusa és egyéb gyógyszerek közötti interakció

A 3. táblázat a bizonyított vagy klinikailag potenciálisan jelentős gyógyszer-interakciókat mutatja be (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának [geometric least-squares mean – GLSM] arányára vonatkozó 90%-os konfidencia-intervallum [CI] az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A leírt gyógyszerkölcsönhatások a szofoszbuvir/velpataszvir kombinációval vagy a velpataszvirral és szofoszbuvirral, mint önállóan alkalmazott szerekkel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy előrejelzett gyógyszer-interakciók, amelyek a szofoszbuvir/velpataszvir alkalmazása mellett előfordulhatnak. A táblázat nem tartalmaz minden információt.

### **3. táblázat: Az Eplusa és egyéb gyógyszerek közötti interakció**

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások				Az Eplusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup>				
	Aktív	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>SAVCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK</b>					
					A velpataszvir oldhatósága a pH növekedésével csökken. A gyomor pH-értékét növelő gyógyszerek várhatóan csökkentik a velpataszvir koncentrációját.
<i>Antacidumok</i>					
Például: alumínium- vagy magnézium-hidroxid; kalcium-karbonát (A gyomor pH-értéke nő)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				A savcsökkentők és az Eplusa alkalmazása 4 órás különbséggel javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup>				Az Eplusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>H<sub>2</sub>-receptor antagonisták</i>					
Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag) <sup>c</sup>	Szofoszbuvir	↔	↔		H <sub>2</sub> -receptor antagonisták adhatók az Eplusa-val együtt vagy attól időben elcsúsztatva, napi kétszer 40 mg famotidinnak megfelelő adagot nem meghaladó adagokban.
Famotidin az Eplusa-val együtt bevéve <sup>d</sup>	Velpataszvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidin <sup>e</sup> Nizatidin <sup>e</sup> Ranitidin <sup>e</sup>  (A gyomor pH-értéke nő)					
Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag) <sup>c</sup>	Szofoszbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidin 12 órával az Eplusa előtt bevéve <sup>d</sup>  (A gyomor pH-értéke nő)	Velpataszvir	↔	↔		
<i>Protonpumpa-gátlók</i>					
Omeprazol (20 mg-os egyszeri adag)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag éhgyomorra) <sup>c</sup>	Szofoszbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		A protonpumpa-gátlókkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis szükséges, az Eplusa-t étellel együtt, a 20 mg omeprazolhoz hasonló protonpumpa-gátló dózis bevétele előtt 4 órával kell alkalmazni.
Omeprazol az Eplusa-val együtt bevéve <sup>d</sup>  Lanzoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Ezomeprazol <sup>e</sup>  (A gyomor pH-értéke nő)	Velpataszvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg-os egyszeri adag)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag étkezés után) <sup>c</sup>	Szofoszbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
Omeprazol 4 órával az Eplusa után bevéve <sup>d</sup>  (A gyomor pH-értéke nő)	Velpataszvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup>				Az Eplusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIARRITMIÁS SZEREK</b>					
Amiodaron	Az interakciót nem vizsgálták. Az amiodaron-, velpataszvir- és szofoszbuvir-koncentrációra gyakorolt hatás nem ismert.				Csak akkor alkalmazható, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek az Eplusa-val történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
Digoxin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Eplusa és a digoxin egyidejű alkalmazása megnövelheti a digoxin koncentrációját. Elővigyázatosság indokolt, és a digoxin terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Eplusa-val való egyidejű alkalmazás esetén.
Digoxin (0,25 mg-os egyszeri adag) <sup>f</sup> /velpatazsvir (100 mg-os egyszeri adag)  (P-gp-gátlás)	A velpatazsvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpatazsvir				
	<i>Megfigyelt:</i> Digoxin	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
<b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>					
Dabigatrán-etexilát  (P-gp-gátlás)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↑ Dabigatrán ↔ Szofoszbuvir ↔ Velpatazsvir				A dabigatrán-etexilát és Eplusa egyidejű alkalmazása esetén a vérzés és anaemia jeleinek keresése érdekében klinikai ellenőrzés ajánlott. A véralvadás vizsgálata segíti az emelkedett dabigatrán-expozíció következtében fokozott vérzési kockázatú betegek azonosítását.
<b>ANTI KONVULZÁNSOK</b>					
Karbamazepin Fenitoin Fenobarbitál  (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpatazsvir				Az Eplusa és az erős P-gp-, illetve CYP-induktorként viselkedő karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Oxkarbazepin  (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpatazsvir				Az Eplusa és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir és velpatazsvir koncentrációját, ami az Eplusa csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).



Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások				Az Eplusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup>				
	Aktív	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIFUNGÁLIS SZEREK</b>					
Ketokonazol	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Eplusa, illetve a ketokonazol adagjának módosítása nem szükséges.
Ketokonazol (200 mg napi kétszer)/velpataszvir (100 mg egyszeri adag) <sup>d</sup>	A ketokonazol-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Ketokonazol				
(P-gp- és CYP-gátlás)  Itrakonazol Vorikonazol Pozakonazol Izavukonazol	Megfigyelt: Velpataszvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
<b>ANTIMIKOBAKTERIALIS SZEREK</b>					
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) <sup>d</sup>	A rifampicin-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Rifampicin				Az Eplusa és az erős P-gp-, illetve CYP-induktorként viselkedő rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
(P-gp- és CYP-indukció)	Megfigyelt: Szofoszbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer)/velpataszvir (100 mg egyszeri adag)	A rifampicin-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Rifampicin				
(P-gp- és CYP-indukció)	Megfigyelt: Velpataszvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutin Rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				Az Eplusa és az erős P-gp-induktorként viselkedő rifabutin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).  Az Eplusa és a rifapentin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir és a velpataszvir koncentrációját, ami az Eplusa csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
(P-gp- és CYP-indukció)					

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások				Az Eplusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup>				
	Aktív	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK REVERZTRANZKRIPTÁZ-GÁTLÓK</b>					
Tenofovir-dizoproxil-fumarát	<p>Kimutatták, hogy az Eplusa növeli a tenofovir-expozíciót (P-gp gátlás). A tenofovir-expozíció növekedése (AUC és C<sub>max</sub>) mintegy 40–80% a különböző HIV elleni terápiák részeként együttesen alkalmazott Eplusa- és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin-kezelés során.</p> <p>Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg részesülnek tenofovir-dizoproxil-fumarát- és Eplusa-kezelésben, figyelni kell a tenofovir-dizoproxil-fumaráttal járó mellékhatások előfordulására is. A vesefunkció monitorozásával kapcsolatos ajánlásokért olvassa el a tenofovir-dizoproxil-fumarátot tartalmazó készítmény alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont).</p>				
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (600/200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) <sup>c,d</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt adva az Eplusa várhatóan csökkenti a velpataszvir koncentrációját. Az Eplusa és efavirenz-tartalmú kezelések együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
	Szofoszbuvir	↑ 1,2 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpataszvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/25/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) <sup>c,d</sup>	Rilpivirin	↔	↔	↔	Az Eplusa, illetve az emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	
<b>HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK HIV-PROTEÁZ-INHIBITOROK</b>					
Ritonavirral felerősített <b>atazanavir</b> (100/300 mg, naponta egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) <sup>c,d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Az Eplusa, a (ritonavirral felerősített) atazanavir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Ritonavirral felerősített <b>darunavir</b> (100 mg/800 mg, naponta egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) <sup>c,d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Az Eplusa, a (ritonavirral felerősített) darunavir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Szofoszbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpataszvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup>				Az Eplusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Ritonavirral felerősített <b>lopinavir</b> (50 mg/4×200 mg, naponta egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) <sup>c,d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Az Eplusa, a lopinavir (ritonavirral felerősített), illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Szofoszbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpataszvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
<b>HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK INTEGRÁZGÁTLOK</b>					
<b>Raltegravir</b> (400 mg, naponta egyszer) <sup>g</sup> + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) <sup>c,d</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Az Eplusa, a raltegravir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	
<b>Elvitegravir</b> /kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát (150/150/200 mg/10 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) <sup>c,d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Az Eplusa, illetve az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Kobicisztát	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir-alafenamid	↔	↔		
	Szofoszbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Velpataszvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
<b>Elvitegravir</b> /kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (150/150/200 mg/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) <sup>c,d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Az Eplusa, illetve az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Kobicisztát	↔	↑ 1,2 (1,2; 1,3)	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Az Eplusa, illetve a dolutegravir adagjának módosítása nem szükséges.
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>					
Lyukaslevelű orbáncfű  (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				Az Eplusa és az erős P-gp-, illetve CYP-induktorként viselkedő lyukaslevelű orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup>				Az Eplusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás					
	Aktív	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>						
<b>HMG-CoA-REDUKTÁZ-INHIBITOROK</b>										
Rozuvasztatin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Eplusa és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a rozuvasztatin koncentrációját, ami myopathia fokozott kockázatával jár, a rhabdomyolysist is beleértve. A rozuvasztatin 10 mg-ot meg nem haladó adagban alkalmazható Eplusa-val egyidejűleg.					
Rozuvasztatin (10 mg-os egyszeri adag/velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) <sup>d</sup>	<table border="1"> <tr> <td>Megfigyelt: Rozuvasztatin</td> <td>↑ 2,6 (2,3; 2,9)</td> <td>↑ 2,7 (2,5; 2,9)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					Megfigyelt: Rozuvasztatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
Megfigyelt: Rozuvasztatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)								
(OATP1B- és BCRP-gátlás)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir									
Pravasztatin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Eplusa, illetve a pravasztatin adagjának módosítása nem szükséges.					
Pravasztatin (40 mg-os egyszeri adag/velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) <sup>d</sup>	<table border="1"> <tr> <td>Megfigyelt: Pravasztatin</td> <td>↑ 1,3 (1,1; 1,5)</td> <td>↑ 1,4 (1,2; 1,5)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					Megfigyelt: Pravasztatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Megfigyelt: Pravasztatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)								
(OATP1B-gátlás)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir									
Egyéb sztatínok	Várt: ↑ Sztatínok				Az egyéb HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok kal nem zárhatók ki az interakciók. Eplusa-val történő együttes alkalmazás esetén körültekintően figyelni kell a sztatínok alkalmazásával együtt járó mellékhatások jelentkezésére, és szükség esetén szóba jön a sztatínok dózisének csökkentése.					
<b>NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK</b>										
Metadon (Metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])/szofoszbuvir (400 mg, naponta egyszer) <sup>d</sup>	R-metadon	↔	↔	↔	Az Eplusa, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.					
	S-metadon	↔	↔	↔						
	Szofoszbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)							
Metadon	Csak a szofoszbuvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir									

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup>				Az Eplusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK</b>					
Ciklosporin (600 mg egyszeri adag)/szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) <sup>f</sup>	Ciklosporin	↔	↔		Az Eplusa, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges.
	Szofoszbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporin (600 mg-os egyszeri adag <sup>f</sup> /velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) <sup>d</sup>	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpataszvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrolimusz (5 mg-os egyszeri adag <sup>f</sup> /szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) <sup>d</sup>	Takrolimusz	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Az Eplusa, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges.
	Szofoszbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimusz	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				
<b>ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>					
Norgesztimát/etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinil ösztadiol 0,025 mg)/zofoszbuvir (400 mg, naponta egyszer) <sup>d</sup>	Norelgesztromin	↔	↔	↔	Az oralis fogamzásgátlók adagjának módosítása nem szükséges.
	Norgesztrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilösztadiol	↔	↔	↔	
Norgesztimát/etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinil ösztadiol 0,025 mg)/velpataszvir (100 mg, naponta egyszer) <sup>d</sup>	Norelgesztromin	↔	↔	↔	
	Norgesztrel	↔	↔	↔	
	Etinilösztadiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Az önmagukban vagy kombinációban alkalmazott vizsgálati gyógyszerek mellett egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90% CI). Nincs hatás = 1,00.

b. Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték.

c. Eplusa formájában alkalmazva.

d. A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143%.

e. Ezek azonos gyógyszer csoportba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló interakciókra lehet számítani.

f. Biológiai egyenértékűség/egyenértékűség határa 80-125%.

g. A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 50-200%.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

A szofoszbuvir, velpataszvir, illetve Epclusa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre, illetve korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

### Szofoszbuvir

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Nem lehetett teljes mértékben megbecsülni a szofoszbuvir esetében az ajánlott klinikai adag melletti humán expozícióhoz viszonyított expozíciós tűréshatárt (lásd 5.3 pont).

### Velpataszvir

Az állatkísérletek lehetséges kapcsolatot mutattak a reprodukív toxicitással (lásd 5.3 pont).

Az Epclusa alkalmazása elővigyázatosságból nem ajánlott a terhesség alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szofoszbuvir, a szofoszbuvir metabolitjai, illetve a velpataszvir kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a velpataszvir és a szofoszbuvir metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért az Epclusa alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

### Termékenység

Az Epclusa termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták a szofoszbuvir, illetve velpataszvir káros hatását a termékenység tekintetében.

Amennyiben a ribavirint Epclusa-val együtt alkalmazzák, a terhességgel, fogamzásgátlással és szoptatással kapcsolatos részletes ajánlásokért olvassa el a ribavirin alkalmazási előírását.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Epclusa nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az Epclusa biztonságosságának értékelése 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzött (kompenzált cirrhosisban szenvedő, illetve nem cirrhosisos) betegek bevonásával végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített adatain alapul, ezen belül 1035 olyan betegről származó adatokon, akik 12 héten keresztül részesültek Epclusa-kezelésben.

A 12 héten keresztül Epclusa-kezelésben részesülő betegeknél azoknak a betegeknek az aránya, akik nemkívánatos események miatt végleg megszakították a kezelést, 0,2% volt, a bármilyen súlyos nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya pedig 3,2%. Klinikai vizsgálatokban a 12 héten keresztül Epclusa kezelésben részesülő betegeknél jelentkező leggyakoribb (gyakoriság  $\geq 10\%$ ), a kezelés során fellépő nemkívánatos esemény a fejfájás, a fáradtság és a hányinger volt. Ezek és más nemkívánatos események jelentésére hasonló gyakorisággal került sor a placebokezelésben részesülő betegeknél, mint az Epclusa kezelést kapó betegeknél.

### Dekompenzált cirrrosisban szenvedő betegek

Az Epclusa biztonságossági profilját egy olyan nyílt vizsgálatban értékelték, amelyben a CPT B stádiumú cirrrosisban szenvedő betegek 12 héten keresztül Epclusa-kezelést (n = 90), 12 héten keresztül Epclusa + RBV kezelést (n = 87), illetve 24 héten keresztül Epclusa-kezelést (n = 90) kaptak. A megfigyelt nemkívánatos események konzisztensek voltak a dekompenzált májbetegség várható klinikai következményeivel, illetve a ribavirin ismert toxicitási profiljával azoknál a betegeknél, akik az Epclusa-kezelést ribavirinnel kombinációban kapták.

A 12 héten keresztül Epclusa + RBV kezelésben részesült 87 beteg közül a betegek 23%-ánál csökkent a hemoglobinszint a kezelés alatt 10 g/dl alá, a betegek 7%-ánál pedig 8,5 g/dl alá. A 12 héten keresztül Epclusa + RBV kezelésben részesülő betegek 15%-ánál hagyták abba a ribavirin alkalmazását nemkívánatos események következtében.

### Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

#### *Szívritmuszavarok*

Súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt más, közvetlen hatású vírusellenes szerrel kombinációban alkalmazták, ha azt amiodaronnal együtt adták más, a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszerrel vagy anélkül (lásd 4.4 és 4.5 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

## **4.9 Túlادagolás**

A legnagyobb dokumentált adag a szofoszbuvir esetében egy egyszeri 1200 mg-os adag, a velpataszvir esetében pedig egy egyszeri 500 mg-os adag volt. Ezekben az egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg kedvezőtlen hatást ezeknél a dózisszinteknél, míg a mellékhatások hasonló gyakorisággal és súlyossággal fordultak elő, mint a placebóval kezelt csoportokban. A nagyobb adagok/expozíció hatásai nem ismeretesek.

Az Epclusa túlادagolásának nincsen specifikus ellenszere. Ha túlادagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket. Az Epclusa túlادagolásának kezelése általános, tüneti intézkedésekből áll, beleértve az élettani paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Hemodialízissel a szofoszbuvir elsődleges keringő metabolitja, a GS-331007 hatékonyan eltávolítható, az extrakciós arány 53%. Hemodialízis valószínűleg nem eredményezi a velpataszvir jelentős mértékű eltávolítását, mert az nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Közvetlen hatású antivirális szerek, ATC kód: még nincs meghatározva

#### Hatásmechanizmus

A szofoszbuvir a vírus replikációjához elengedhetetlen HCV NS5B RNS-függő RNS-polimeráz pán-genotípusos inhibitora. A szofoszbuvir egy nukleotid prodrug, amely intracelluláris metabolizmuson megy keresztül. Ennek során farmakológiailag aktív uridinanalóg-trifoszfát (GS-461203) képződik, amelyet az NS5B-polimeráz képes a HCV RNS-be beépíteni, és ezután láncterminátorként viselkedik. A GS-461203 (a szofoszbuvir aktív metabolitja) nem gátolja sem a humán DNS- és RNS-polimerázokat, sem a mitokondriális RNS-polimerázokat.

A velpataszvir egy HCV-inhibitor, ami az RNS-replikációban és a HCV-virion összeépülésében egyaránt nélkülözhetetlen HCV NS5A-protein ellen irányul. Az *in vitro* rezisztenciaszelekciós és keresztrezisztencia vizsgálatok azt mutatják, hogy a velpataszvir hatásmechanizmusának támadáspontja az NS5A.

#### Antivirális hatás

A laboratóriumi törzsekből származó, NS5B- és NS5A-szekvenciákat kódoló, teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok ellen a szofoszbuvir és a velpataszvir 50%-ban hatásos koncentrációértékei (EC<sub>50</sub>) a 4. táblázatban szerepelnek. A klinikai izolátumok ellen a szofoszbuvir és a velpataszvir EC<sub>50</sub>-értékei az 5. táblázatban szerepelnek.

#### **4. táblázat: A szofoszbuvir és velpataszvir teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok elleni hatása**

Replikonok genotípusa	Szofoszbuvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpataszvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006-0,009
6e	NA	0,130 <sup>d</sup>

NA = Nincs adat

a. Több, azonos laboratóriumi replikont alkalmazó kísérletből származó átlagérték.

b. 2b-, 5a- vagy 6a--genotípusokból származó, NS5B-géneket hordozó stabil kiméra 1b-replikonokat alkalmaztak a vizsgálathoz.

c. Különböző teljes hosszúságú NS5A-replikontörzsek, illetve L31 vagy M31-polimorfizmust tartalmazó teljes hosszúságú NS5A-géneket hordozó kiméra NS5A-replikontörzsek vizsgálatával szerzett adatok.

d. A 9-184. NS5A-aminosavakat hordozó kiméra NS5A-replikon vizsgálatával szerzett adatok.

#### **5. táblázat: A szofoszbuvir és velpataszvir klinikai izolátumokból származó NS5A-t vagy NS5B-t hordozó tranziens replikonok elleni hatása**

Replikonok genotípusa	Klinikai izolátumokból származó NS5B-t hordozó replikonok		Klinikai izolátumokból származó NS5A-t hordozó replikonok	
	Klinikai izolátumok száma	Átlagos szofoszbuvir EC <sub>50</sub> , nM (tartomány)	Klinikai izolátumok száma	Átlagos velpataszvir EC <sub>50</sub> , nM (tartomány)
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 = Nincs adat

A 40%-os humán szérum jelenléte nem volt hatással a szofoszbuvir anti-HCV aktivitására, viszont 13-szoros csökkenést okozott a velpataszvir anti-HCV aktivitásában az 1a-genotípusú HCV-replikonokkal szemben.

A szofoszbuvir és velpataszvir kombináció értékelése nem mutatott a replikonsejtek HCV RNS-tartalmának csökkenésére gyakorolt antagonistá hatást.



## Rezisztencia

### *Sejtkultúrában*

A szofoszbuvirral szemben csökkent érzékenységu HCV-replikonok többféle genotípusát szelektálták ki a sejtkultúrában, köztük az 1b-, 2a-, 2b-, 3a-, 4a-, 5a- és 6a-genotípusokat. A szofoszbuvirral szembeni csökkent érzékenység mindegyik vizsgált replikongenotípus esetében az NS5B primer S282T szubsztitúcióval társult. Az S282T-szubsztitúció irányított mutagenézise a 1-6-os genotípusokból származó replikonok esetében a szofoszbuvirral szembeni érzékenység 2-18-szoros csökkenését eredményezte, és 89-99%-kal csökkentette a replikációs víruskapacitást a megfelelő vad típushoz viszonyítva. Biokémiai tesztekben a szofoszbuvir aktív trifoszfátjának (GS-461203) az S282T-szubsztitúciót kifejező 1b-, 2a-, 3a-, illetve 4a-genotípusokból származó rekombináns NS5B-polimeráz gátlására való képessége kisebb mértékű volt, mint a vad típusú rekombináns NS5B-polimeráz gátlására való képessége, amint ezt az 50%-os gátló koncentrációs érték (IC<sub>50</sub>) 8,5-24-szeres emelkedése jelezte.

A velpataszvirral szemben csökkent érzékenységu HCV-replikonok többféle genotípusát szelektálták ki a sejtkultúrában, többféle genotípusra, köztük az 1a-, 1b-, 2a-, 3a-, 4a-, 5a- és 6a-genotípusokra. Az 24-es, 28-as, 30-as, 31-es, 32-es, 58-as, 92-es és 93-as NS5A-rezisztenciával társuló pozíciókban lévő variánsokat szelektálták. A legalább két genotípus esetén szelektált rezisztenciával társuló variánsok (resistance-associated variants, RAV-ok) a következők voltak: F28S, L31I/V és Y93H. Az ismert NS5A RAV-ok irányított mutagenézise azt igazolta, hogy a velpataszvirral szembeni érzékenység több mint 100-szoros csökkenését eredményező szubsztitúciók 1a-genotípus esetén az M28G, A92K és Y93H/N/R/W, 1b-genotípus esetén az A92K, 2b-genotípus esetén a C92T és Y93H/N, 3-as genotípus esetén az Y93H, illetve 6-os genotípus esetén az L31V és P32A/L/Q/R. A 2a-, 4a-, illetve 5a-genotípusokban tesztelt egyedi szubsztitúciók egyike sem vezetett a velpataszvirral szembeni érzékenység több mint 100-szoros csökkenéséhez. A fenti variánsok kombinációja gyakran a velpataszvirral szembeni érzékenység nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mint az egyes RAV-ok önmagukban.

### *Klinikai vizsgálatokban*

#### *Cirrhosisban nem szenvedő betegek és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok*

Három, III. fázisú vizsgálatban, 12 héten keresztül Epclusa-kezelésben részesülő, cirrhosisban nem szenvedő és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek összesített adatainak elemzése szerint 12 beteg (2 beteg 1-es genotípusú, 10 beteg pedig 3-as genotípusú) volt alkalmas rezisztenciaelemzésre virológiai válasz hiánya miatt. Egy további beteget, akinél a vizsgálat megkezdésekor 3-as genotípusú HCV-fertőzés állt fenn, és aki a virológiai válasz hiányakor újrafertőződött 1a-genotípusú HCV-vel, őt kizárták a virológiai elemzésből. Egyetlen 2-es, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg sem mutatta a virológiai válasz hiányát.

A virológiai válasz hiányát mutató, két 1-es genotípusú beteg egyikénél Y93N NS5A RAV, a másikonál pedig L31I/V és Y93H NS5A RAV volt kimutatható a virológiai válasz hiányának megállapításakor. Mindkét betegnél a kiinduláskor NS5A RAV-ok voltak jelen a vírusban. A két betegnél a válasz hiányának idején nem volt NS5B-nukleozidgátló (nucleoside inhibitor, NI) RAV kimutatható.

A virológiai válasz hiányát mutató, tíz 3-as genotípusú beteg mindegyikénél Y93H volt megfigyelhető a válasz hiányának megállapításakor (6 betegnél az Y93H a kezelés során alakult ki, 4 betegnél pedig a kiinduláskor és a kezelés végén is jelen volt Y93H). A tíz betegnél a válasz hiányának idején nem volt NS5B NI RAV kimutatható.

#### *Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok*

Egy III. fázisú vizsgálatban 12 héten keresztül Epclusa + RBV kezelésben részesülő, dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek közül a virológiai válasz hiánya miatt 3 beteg (1 beteg 1-es genotípusú, 2 beteg pedig 3-as genotípusú) volt alkalmas rezisztenciaelemzésre. A 12 héten keresztül Epclusa + RBV kezelésben részesülő 2-es vagy 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg egyike sem mutatta a virológiai válasz hiányát.

Annál az 1-es genotípusú HCV-fertőzött betegnél, akinél a virológiai válasz hiánya volt kimutatható, nem volt jelen NS5A vagy NS5B RAV a válasz hiányának megállapításakor.

A virológiai válasz hiányát mutató, 3-as genotípusú beteg egyikénél volt Y93H NS5A RAV kimutatható a válasz hiányának megállapításakor. Egy másik betegnél a kiinduláskor és a virológiai válasz hiányának megállapításakor a vírus Y93H-t hordozott, és nála a válasz hiányának megállapításakor már kis mennyiségű (<5%) N142T, illetve E237G NS5B NI RAV is megjelent. Az ettől a betegtől származó farmakokinetikai adatok a kezeléssel szembeni non-adherenciának feleltek meg.

Ebben a vizsgálatban két, 12 vagy 24 héten keresztül ribavirinmentes Eplusa-kezelésben részesülő betegnél jelent meg kis mennyiségű (<5%) NS5B S282T, valamint L159F.

#### A kiindulási rezisztenciával társuló HCV-variánsok hatása a kezelés kimenetelére

*Cirrhosisban nem szenvedő betegek és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok*

Három, III. fázisú klinikai vizsgálatban (ASTRAL-1, ASTRAL-2 és ASTRAL-3) elemzéseket végeztek a korábban is meglévő kiindulási NS5A RAV-ok és a kezelés kimenetele közötti összefüggés vizsgálatára cirrhosisban nem szenvedő és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél. A három, III. fázisú klinikai vizsgálat során szofosbuvir/velpataszvir kezelésben részesülő 1035 beteg közül 1023 betegnél végezték el az NS5A RAV-ok elemzését; 7 beteget kizártak, mivel sem tartós virológiai választ (sustained virologic response – SVR12) nem értek el, sem a virológiai válasz hiányát nem mutatták, 5 további beteget pedig azért zártak ki, mert az NS5A-gén szekvenálása sikertelen volt. A III. fázisú vizsgálatok összesített elemzése során a 1023 beteg közül 380-nál (37%) tartalmazott a vírus kiindulási NS5A RAV-ot. A 2-es, 4-es és 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél magasabb volt az NS5A RAV-ok prevalenciája (70%, 63%, illetve 52%, sorrendben), mint az 1-es genotípusú (23%), 3-as genotípusú (16%), illetve 5-ös genotípusú (18%) HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

A kiindulási RAV-oknak nem volt releváns hatása az 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek SVR12 arányára, amint az a 6. táblázatban látható. Azoknál a 3-as genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknél a kiinduláskor Y93H NS5A RAV volt kimutatható, alacsonyabb volt az SVR12 aránya, mint azoknál a betegeknél, akiknél a 12 hetes kezelést követően nem volt Y93H detektálható – amint ez a 7. táblázatban látható. Az ASTRAL-3 vizsgálatban a kiinduláskor az Eplusa kezelésben részesülő betegek 9%-ánál mutattak ki Y93H RAV-ot.

**6. táblázat: Az SVR12 a kiindulási NS5A RAV-val rendelkező, illetve nem rendelkező betegeknél, HCV-genotípusonként (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 vizsgálat)**

	Eplusa 12 hét			
	1-es genotípus	3-as genotípus	2-es, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípus	Összesen
Kiindulási bármilyen NS5A RAV-ok jelenléte	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Kiindulási NS5A RAV-ok nincsenek	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

**7. táblázat: Az SVR12 a kiindulási Y93H-val rendelkező, illetve nem rendelkező betegeknek, 1%-os küszöbérték (rezisztenciaelemzési populáció) ASTRAL-3**

	Epclusa 12 hét		
	Minden vizsgálati alany (n = 274)	Cirrrosisos (n = 80)	Nem cirrrosisos (n = 197)
Összesített	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95%-os CI	92,9% – 98,0%	82,8% – 96,4%	92,8% – 98,6%
SVR Y93H mellett	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95%-os CI	63,9% – 95,5%	6,8% – 93,2%	69,6% – 98,8%
SVR Y93H nélkül	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95%-os CI	94,3% – 98,9%	85,3% – 97,8%	95,9% – 99,9%

A III. fázisú vizsgálatok során egyetlen betegnél sem mutatták ki a kiindulási NS5B-szekvenciában az NS5B NI RAV S282T jelenlétét. SVR12 igazolódott mind a 77 betegnél, akiknél kiindulási NS5B NI RAV, ezen belül N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, illetve S282G+V321I igazolódott.

*Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok (CPT B stádiumú)*

Egy III. fázisú vizsgálatban (ASTRAL-4) elemzéseket végeztek a korábban is meglévő kiindulási NS5A RAV-ok és a kezelés kimenetele közötti összefüggés vizsgálatára dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknek. Az Epclusa + RBV kezelésben részesülő 87 beteg közül 85 betegnél végezték el az NS5A RAV-ok elemzését; 2 beteget kizártak, mivel sem SVR12-t nem értek el, sem a virológiai válasz hiányát nem mutatták. A 12 héten keresztül Epclusa + RBV kezelésben részesülő betegek 29%-ánál (25/85) tartalmazott a vírus NS5A RAV-ot a kiinduláskor: 1-es, 2-es, 3-as és 4-es genotípusú betegek esetén sorrendben 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13), illetve 50% (1/2).

A 8. táblázatban látható a 12 hetes Epclusa + RBV kezelésben részesülő betegek SVR12 aránya kiindulási NS5A RAV-ok mellett, és azok hiányában.

**8. táblázat: SVR12 a NS5A RAV-val rendelkező, illetve nem rendelkező betegeknek, HCV-genotípusonként (ASTRAL-4 vizsgálat)**

	Epclusa+RBV 12 hét			
	1-es genotípus	3-as genotípus	2-es vagy 4-es genotípus	Összesen
Kiindulási bármilyen NS5A RAV-ok jelenléte	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Kiindulási NS5A RAV-ok nincsenek	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Annál az egy, 3-as genotípusú betegnél, akinél kiindulási NS5A RAV volt kimutatható, és nem érte el az SVR12-t, a kiinduláskor Y93H NS5A szubsztitúció volt jelen. Az ettől a betegről származó farmakokinetikai adatok a kezeléssel szembeni non-adherenciának feleltek meg.

A 12 hetes Epclusa + RBV kezelésben részesülő csoportból három betegnél volt jelen a kiinduláskor NS5B NI RAV (N142T, illetve L159F), és mindhárom beteg elérte az SVR12-t.

Keresztrezisztencia

*In vitro* adatok szerint a ledipaszvir és daklataszvir elleni rezisztenciát előidéző NS5A RAV-ok érzékenyek maradtak a velpataszvirral szemben. A velpataszvir teljes mértékben aktív volt az NS5B-ben kialakult, szofoszbuvir rezisztenciával társuló S282T szubsztitúcióval szemben, míg az NS5A-ban bekövetkezett, velpataszvir rezisztenciával társuló összes szubsztitúció teljes mértékben érzékeny volt szofoszbuvirra. A szofoszbuvir és a velpataszvir egyaránt teljes mértékben aktív volt a más hatásmechanizmussal rendelkező, közvetlen hatású vírusellenes szerekkel, mint például az NS5B nem nukleozid típusú inhibitoraival és NS3 proteázinhibitorokkal szembeni rezisztenciát

eredményező szubsztitúciókkal szemben is. Az Epclusa hatásosságát nem mérték fel olyan betegeknel, akiknel korábban más, NS5A-gátlót tartalmazó kezelések sikertelenek voltak.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Epclusa hatásosságát három, III. fázisú vizsgálatban értékelték ki 1-6-os genotípusú HCV-fertőzött, cirrhosisban nem szenvedő és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknel, valamint egy III. fázisú vizsgálatban 1-6-os genotípusú HCV-fertőzött, dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknel, amint az a 9. táblázatban látható.

**9. táblázat: Az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzött betegeknel Epclusa alkalmazásával végzett vizsgálatok**

Vizsgálat	Populáció	Vizsgálati karok (Kezelt betegek száma)
ASTRAL-1	1-es, 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal	Epclusa 12 hét (624) Placebo 12 hét (116)
ASTRAL-2	2-es genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal	Epclusa 12 hét (134) SOF+RBV 12 hét (132)
ASTRAL-3	3-as genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal	Epclusa 12 hét (277) SOF+RBV 24 hét (275)
ASTRAL-4	1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus TN és TE CPT B stádiumú dekompenzált cirrhosisal	Epclusa 12 hét (90) Epclusa+RBV 12 hét (87) Epclusa 24 hét (90)

TN = korábban nem kezelt beteg (treatment-naïve); TE = korábban már kezelt beteg (treatment-experienced) (köztük azok is, akiknel korábban sikertelen peginterferon-alfa + ribavirin alapú kezelés történt HCV-proteázgátlóval vagy anélkül)

A ribavirin adagja a testtömegtől függött (75 kg alatti testtömegű betegeknel napi 1000 mg, a legalább 75 kg tömegű betegeknel pedig napi 1200 mg, két adagra osztva), és két adagra osztva alkalmazták szofosbuvirral kombinációban az ASTRAL-2 és ASTRAL-3 vizsgálatokban, illetve Epclusa-val kombinációban az ASTRAL-4 vizsgálatban. A ribavirin dózismódosításait a ribavirin alkalmazási előírásainak megfelelően végezték el. A klinikai vizsgálatok során a szérumban HCV RNS-szintjét a COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-tesztel (2.0-ás változat) mérték, a vizsgálat alsó mérési határa (lower limit of quantification, LLOQ) 15 NE/ml volt. A HCV gyógyulási arányának meghatározásához alkalmazott elsődleges végpont a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) volt, amely a meghatározás szerint az LLOQ alatti HCV RNS-szintet jelentette, a kezelés befejezése után 12 héttel vizsgálva (SVR12).

#### *Cirrhosisban nem szenvedő betegek és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok*

##### *1-es, 2-es, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő felnőttek – ASTRAL-1 vizsgálat (1138)*

Az ASTRAL-1 randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amely 12 hetes Epclusa-kezelés és placebokezelés összehasonlítását végezte 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknel. Az 1-es, 2-es, 4-es, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeket 5:1 arányban randomizálták 12 hetes Epclusa, illetve 12 hetes placebokezelésben részesülő csoportokba. Az 5-ös genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeket az Epclusa-csoportba randomizálták. A randomizációt a HCV-genotípus (1-es, 2-es, 4-es, 6-os és nem meghatározott), valamint a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya szerint rétegezték.

Az Epclusa-t kapó és a placebo csoport demográfiai és kiindulási jellemzői hasonlóak voltak.

A 740 kezelt beteg medián életkora 56 év (tartomány: 18-82) volt; a betegek 60%-a volt férfi; 79%-a fehér bőrű; 9%-a fekete bőrű; a kiindulási testtömegindex 21%-uknál volt legalább 30 kg/m<sup>2</sup>; az 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzés aránya sorrendben 53%, 17%, 19%, 5%, illetve 7%, volt; 69%-nál volt jelen non-CC IL28B-allél (CT vagy TT); 74%-nál volt a kiindulási HCV RNS

szintje legalább 800 000 NE/ml; 19%-nál állt fenn kompenzált cirrhosis; és 32%-uk részesült már korábban kezelésben.

A 10. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-1 vizsgálatban HCV-genotípusonként. A placebo csoportban egyetlen beteg sem ért el SVR12-t.

**10. táblázat: Az SVR12 előfordulása az ASTRAL-1 vizsgálatban HCV-genotípusonként**

	Epclusa 12 hét (n = 624)							
	Összesen (Minden 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)	Összesen (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)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknel								
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapszus <sup>a</sup>	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Egyéb <sup>b</sup>	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotípus

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiányának kritériumait sem.

### 2-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő felnőttek – ASTRAL-2 vizsgálat (1139)

Az ASTRAL-2 randomizált, nyílt vizsgálat volt, amely az Epclusa-val végzett 12 hetes kezelést értékelte a 12 hetes SOF+RBV kezeléshez képest, 2-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknel. A betegeket 1:1 arányban randomizálták 12 hetes Epclusa, illetve 12 hetes SOF+RBV kezelésben részesülő csoportokba. A randomizációt a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya, valamint a korábbi kezelések („korábban nem kezelt” versus „korábban már kezelt”) szerint rétegezték.

A két kezelési csoport demográfiai és kiindulási jellemzői kiegyenlítették voltak. A 266 kezelt beteg medián életkora 58 év (tartomány: 23-81) volt; a betegek 59%-a volt férfi; 88%-a fehér bőrű; 7%-a fekete bőrű; a kiindulási testtömegindex 33%-uknál volt legalább 30 kg/m<sup>2</sup>; 62%-nál volt jelen non-CC IL28B-allél (CT vagy TT); 80%-nál volt a kiindulási HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml; 14%-nál állt fenn kompenzált cirrhosis; és 15%-uk részesült már korábban kezelésben.

A 11. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-2 vizsgálatban.

**11. táblázat: Az SVR12 előfordulása az ASTRAL-2 vizsgálatban (2-es HCV genotípus)**

	Epclusa 12 hét (n = 134)	SOF+RBV 12 hét (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknel		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/134	0/132
Relapszus <sup>a</sup>	0/133	5% (6/132)
Egyéb <sup>b</sup>	1% (1/134)	2% (2/132)

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiányának kritériumait sem.

A 12 hetes Epclusa kezelés statisztikai szuperioritást igazolt ( $p = 0,018$ ) a 12 hetes SOF+RBV kezeléssel szemben (a kezelések közötti különbség 5,2%; 95%-os konfidencia-intervallum: +0,2% - +10,3%).

### 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő felnőttek – ASTRAL-3 vizsgálat (1140)

Az ASTRAL-3 randomizált, nyílt vizsgálat volt, amely az Epclusa-val végzett 12 hetes kezelést értékelte a 24 hetes SOF+RBV kezeléshez képest, 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél. A betegeket 1:1 arányban randomizálták 12 hetes Epclusa, illetve 24 hetes SOF+RBV kezelésben részesülő csoportokba. A randomizációt a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya, valamint a korábbi kezelések („korábban nem kezelt“ *versus* „korábban már kezelt“) szerint rétegezték.

A két kezelési csoport demográfiai és kiindulási jellemzői kiegyenlítették voltak. A 552 kezelt beteg medián életkora 52 év (tartomány: 19-76) volt; a betegek 62%-a volt férfi; 89%-a fehér bőrű; 9%-a ázsiai, 1%-a fekete bőrű; a kiindulási testtömegindex 20%-uknál volt legalább 30 kg/m<sup>2</sup>; 61%-nál volt jelen non-CC IL28B-allél (CT vagy TT); 70%-nál volt a kiindulási HCV RNS szintje legalább 800,000 NE/ml; 30%-nál állt fenn kompenzált cirrhosis; és 26%-uk részesült már korábban kezelésben.

A 12. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-3 vizsgálatban.

**12. táblázat: Az SVR12 előfordulása az ASTRAL-3 vizsgálatban (3-as HCV-genotípus)**

	<b>Epclusa 12 hét (n = 277)</b>	<b>SOF+RBV 24 hét (n = 275)</b>
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/277	< 1% (1/275)
Relapszus <sup>a</sup>	4% (11/276)	14% (38/272)
Egyéb <sup>b</sup>	1% (2/277)	5% (15/275)

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiányának kritériumait sem.

A 12 hetes Epclusa-kezelés statisztikailag magasabb rendű ( $p < 0,001$ ), mint a 24 hetes SOF+RBV kezelés (a kezelések közötti különbség +14,8%; 95%-os konfidencia-intervallum: +9,6% – +20,0%).

Az egyes kiválasztott alcsoportok SVR12 válaszarányai a 13. táblázatban láthatók.

**13. táblázat: Az SVR12 előfordulása az ASTRAL-3 vizsgálat kiválasztott alcsoportjaiban (3-as HCV-genotípus)**

	<b>Epclusa 12 hét</b>		<b>SOF+RBV 24 hét<sup>a</sup></b>	
	Korábban nem kezelt (n = 206)	Korábban már kezelt (n = 71)	Korábban nem kezelt (n = 201)	Korábban már kezelt (n = 69)
SVR12				
Cirrhosis nélkül	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Cirrhosisal	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. A 24 hetes SOF+RBV kezelést kapó csoportban öt beteget, akiknél nem volt ismert a cirrhosis-státusz, kizártak az alcsoport-elemzésből.

*Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok – ASTRAL-4 vizsgálat (1137)*

Az ASTRAL-4 randomizált, nyílt vizsgálat volt, 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzött, CPT B stádiumú cirrhosisban szenvedő betegeknél. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták 12 hetes Epclusa, 12 hetes Epclusa + RBV, illetve 24 hetes Epclusa kezelésben részesülő csoportokba. A randomizációt a HCV-genotípusok (1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, 6-os és nem meghatározott) szerint rétegezték.

A kezelési csoportok demográfiai és kiindulási jellemzői kiegyenlítették voltak. A 267 kezelt beteg medián életkora 59 év (tartomány: 40-73) volt; a betegek 70%-a volt férfi; 90%-a fehér bőrű; 6%-a fekete bőrű; a kiindulási testtömegindex 42%-uknál volt legalább 30 kg/m<sup>2</sup>. az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzés aránya sorrendben 78%, 4%, 15%, 3%, illetve <1% (1 beteg) volt. Nem került bevonásra 5-ös genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg. A betegek 76%-nál volt jelen non-CC IL28B-allél (CT vagy TT); 56%-nál volt a kiindulási HCV RNS szintje legalább 800,000 NE/ml; 55%-uk részesült már korábban kezelésben; a betegek 90%-ánál volt jelen CPT B stádiumú cirrhosis, és 95%-uknál volt a végstádiumú májbetegség modell (Model for End Stage Liver Disease, MELD) pontszáma legfeljebb 15 a kiinduláskor.

A 14. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-4 vizsgálatban HCV-genotípusonként.

**14. táblázat: Az SVR12 előfordulása az ASTRAL-4 vizsgálatban HCV-genotípusonként**

	<b>Epclusa 12 hét (n = 90)</b>	<b>Epclusa + RBV 12 hét (n = 87)</b>	<b>Epclusa 24 hét (n = 90)</b>
<b>Összesített SVR12</b>	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
<b>1-es genotípus</b>	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
<b>1a-genotípus</b>	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
<b>1b-genotípus</b>	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
<b>3-as genotípus</b>	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
<b>2-es, 4-es vagy 6-os genotípus</b>	100% (8/8) <sup>a</sup>	100% (6/6) <sup>b</sup>	86% (6/7) <sup>c</sup>

a. n = 4 a 2-es genotípus és n = 4 a 4-es genotípus esetén

b. n = 4 a 2-es genotípus és n = 2 a 4-es genotípus esetén

c. n = 4 a 2-es genotípus, n = 2 a 4-es genotípus és n = 1 a 6-os genotípus esetén

A 15. táblázat mutatja be a virológiai kimenetelt az ASTRAL-4 vizsgálatban 1-es és 3-as HCV-genotípusok esetében.

Egyetlen 2-es 4-es vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg sem mutatta a virológiai válasz hiányát.

**15. táblázat: Virológiai kimenetel az ASTRAL-4 vizsgálatban 1-es és 3-as HCV-genotípusok esetében**

	<b>Epclusa 12 hét</b>	<b>Epclusa + RBV 12 hét</b>	<b>Epclusa 24 hét</b>
A virológiai válasz hiánya (visszaesés vagy a kezelés sikertelensége)			
<b>1-es genotípus<sup>a</sup></b>	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
<b>1a-genotípus</b>	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
<b>1b-genotípus</b>	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
<b>3-as genotípus</b>	43% (6/14)	15% (2 <sup>b</sup> /13)	42% (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Egyéb<sup>d</sup></b>	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Egyetlen 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg sem mutatta a virológiai válasz hiányát.

b. Egy beteg mutatta a virológiai válasz hiányát a kezelés során; az ettől a betegről származó farmakokinetikai adatok a kezeléssel szembeni non-adherenciának feleltek meg.

c. Egy beteg mutatta a virológiai válasz hiányát a kezelés során.

d. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiányának kritériumait sem.

A CPT-pontrendszer paramétereinek változásai az SVR12-t elért betegeknél az ASTRAL-4 vizsgálatban (mindhárom kezelés esetében) a 16. táblázatban található.

**16. táblázat: A CPT-pontszám paramétereinek a kiindulási értéktől a kezelés utáni 12. és 24. hétig bekövetkezett változásai az SVR12-t elért betegeknél, ASTRAL-4 vizsgálat**

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encephalopathia
<b>Kezelés utáni 12. hét (N = 236), % (n/N)</b>					
Csökkent pontszám (javulás)	34,5% (70/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Nincs változás	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Emelkedett pontszám (rosszabbodás)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Nincs értékelés	7	7	7	7	7
<b>Kezelés utáni 24. hét (N = 236), % (n/N)</b>					
Csökkent pontszám (javulás)	39,4% (84/213)	16,4% (25/213)	2,3% (5/213)	15,0% (22/213)	9,4% (20/213)
Nincs változás	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Emelkedett pontszám (rosszabbodás)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Nincs értékelés	23	23	23	23	23

Megjegyzés: Az ascites kiindulási gyakorisága: 20% nincs, 77% enyhe/közepes, 3% súlyos.  
Az encephalopathia kiindulási gyakorisága: 38% nincs, 62% 1–2. fokú.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Eplusa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus hepatitis C kezelésének vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

#### *Idős betegek*

Az Eplusa-t alkalmazó klinikai vizsgálatokban 156 beteg volt 65 éves vagy annál idősebb (a III. fázisú klinikai vizsgálatokban az összes beteg 12%-a). A 65 éves és annál idősebb betegeknél megfigyelt válaszarány minden kezelési csoport esetén hasonló volt a 65 évesnél fiatalabb betegeknél megfigyelthez.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A szofosbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál, illetve krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél vizsgálták. Orális alkalmazást követően az Eplusa gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációt az adag alkalmazása után 1 órával mérték. A GS-331007 medián plazma csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 3 órával mérték. A velpataszvir medián plazma csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 3 órával mérték.

HCV-fertőzött betegeknél végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC<sub>0-24</sub>-értékek mértani átlaga a szofosbuvir (n = 982) esetében 1260 ng•h/ml, GS-331007 (n = 1 428) esetében 13 970 ng•h/ml, míg velpataszvir (n = 1,425) esetében 2970 ng•h/ml volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú C<sub>max</sub> a szofosbuvir esetében 566 ng/ml, a GS-331007 esetében 868 ng/ml, míg a velpataszvir esetében 259 ng/ml volt. A szofosbuvir és a GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> és C<sub>max</sub>-értékei hasonlóak voltak egészséges felnőtt alanyokban és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél. Az egészséges alanyokhoz képest (n = 331) a velpataszvir AUC<sub>0-24</sub> és C<sub>max</sub>-értékei sorrendben 37%-kal, illetve 41%-kal alacsonyabbak voltak a HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél.



### Ételek hatása

Az éhgyomri állapothoz képest az Eplusa egyszeri adagjának közepes zsírtartalmú (~600 kcal, 30% zsír) vagy magas zsírtartalmú (~800 kcal, 50% zsír) étellel való bevétele 34%-kal, illetve 21%-kal növelte a velpataszvir  $AUC_{0-inf}$ -értékeit, és 31%-kal, illetve 5%-kal növelte a velpataszvir  $C_{max}$ -értékeit. A közepes vagy magas zsírtartalmú étkezés 60%-kal, illetve 78%-kal növelte a szofoszbuvir  $AUC_{0-inf}$ -értékeit, de nem befolyásolta jelentősen a szofoszbuvir  $C_{max}$ -értékeit. A közepes vagy magas zsírtartalmú étkezés nem változtatta meg a GS-331007  $AUC_{0-inf}$ -értékeit, de 25%-kal, illetve 37%-kal növelte annak  $C_{max}$ -értékeit. A III. fázisú vizsgálatokban hasonló válaszarányok voltak megfigyelhetők az Eplusa-t étkezés közben, illetve étkezés nélkül kapó HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél. Az Eplusa étkezésektől függetlenül alkalmazható.

### Eloszlás

A szofoszbuvir körülbelül 61-65%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 1-20 µg/ml-es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [<sup>14</sup>C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a [<sup>14</sup>C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,7-nek adódott.

A velpataszvir több mint > 99,5%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 0,09-1,8 µg/ml-es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. Egészséges alanyoknál a [<sup>14</sup>C]-velpateszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazásakor a [<sup>14</sup>C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,52 és 0,67 között mozgott.

### Biotranszformáció

A szofoszbuvir nagy mértékben metabolizálódik a májban, amelynek eredményeként a farmakológiailag aktív nukleozidanalóg-trifoszfát GS-461203 képződik. A metabolikus aktivációs útvonal a molekula karboxilészter-csoportját érintő, a humán katepszin A (CatA) vagy karboxilészteráz-1 (CES1) által katalizált szakaszos hidrolízisből, valamint a hisztidin triád nukleotidkötő protein-1 (HINT1) által katalizált foszforamidát hasításból, majd a pirimidin nukleotid-bioszintézisének útvonalán történő foszforilációból áll. A defoszforiláció eredményeképpen a nukleozid metabolit GS-331007 képződik, amely hatékonyan már nem refoszforilálható, és *in vitro* körülmények között hiányzik az anti-HCV-aktivitása. A szofoszbuvir és a GS-331007 nem szubsztrátja, és nem is inhibitora az UGT1A1 vagy a CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, illetve CYP2D6 enzimeknek. A [<sup>14</sup>C]-szofoszbuvir 400 mg-os adagjának egyszeri, orális alkalmazásakor az összesített szisztémás expozíció megközelítőleg > 90%-áért a GS-331007 felelős.

A velpataszvir a CYP2B6, CYP2C8, és CYP3A4 lassú turnoverű szubsztrátja. A [<sup>14</sup>C]-velpateszvir 100 mg-os adagjának egyszeri, orális alkalmazásakor a plazmában jelentkező radioaktivitás legnagyobb részéért (> 98%) a kiindulási gyógyszervegyület felelős. Emberi plazmában a monohidroxilált és demetilált velpateszvir metabolitokat azonosították. A székletben a változatlan formában lévő velpateszvir a fő entitás.

### Elimináció

A [<sup>14</sup>C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os orális adagjának alkalmazását követően a [<sup>14</sup>C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofoszbuvir vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofoszbuvir. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő eliminációs útvonala. Az Eplusa alkalmazását követően a szofoszbuvir terminális felezési idejének mediánja 0,5 óra, míg a GS-331007-é 25 óra.

A [<sup>14</sup>C]-velpataszvir egyszeri, 100 mg-os orális adagjának alkalmazását követően a [<sup>14</sup>C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése 95% volt, amelyből körülbelül 94% a székletben és 0,4% a vizeletben volt megtalálható. A székletben a változatlan formában lévő velpataszvir a fő entitás, amely az alkalmazott dózis átlag 77%-ának felel meg, ezt követi a monohidroxilált velpataszvir (5,9%) és a demetilált velpataszvir (3,0%). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a kiindulási gyógyszervegyület epével történő kiválasztása az egyik fő eliminációs útvonal a velpataszvir esetében. Az Eplclusa alkalmazását követően a velpataszvir terminális felezési idejének mediánja megközelítőleg 15 óra.

#### Linearitás/nemlinearitás

A velpataszvir AUC-értékének emelkedése a 25-150 mg-os dózistartományban a dózissal arányos. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC-értékei a 200-1200 mg-os dózistartományban közel dózisarányosak.

#### A szofoszbuvir/velpataszvir más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása *in vitro*

A szofoszbuvir és a velpataszvir szubsztrátja a P-gp-gyógyszertranszporternek és a BCRP-nek, míg a GS-331007 nem az. A velpataszvir az OATP1B-nek is szubsztrátja. *In vitro* a velpataszvir CYP2B6, CYP2C8 és CYP3A4 általi lassú metabolikus turnover-t is megfigyelték.

A velpataszvir a P-gp-, a BCRP-, az OATP1B1- és az OATP1B3-gyógyszertranszporterek gátlója, és a fenti transzporterekkel való kölcsönhatását elsősorban a felszívódás folyamata korlátozza. Klinikailag releváns plazmakoncentráció mellett a velpataszvir nem inhibitora az epesó exportpumpa (BSEP), nátrium-taurokolát kotranszporter-fehérje (NTCP), OATP2B1- és OATP1A2-májtranszportereknek, illetve az organikus kationtranszporternek (OCT)-1, az OCT-2, OAT1-, OAT3-veszetranszportereknek, a multidrog-rezisztencia-asszociált protein-2-nek (MRP2), a multidrog- és toxinextrúziós-fehérje (MATE) -1-nek, a CYP-nek és az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) -1A1 enzimeknek.

A szofoszbuvir és a GS-331007 nem inhibitorai a P-gp-, BCRP-, MRP2-, BSEP-, OATP1B1-, OATP1B3-, illetve OCT1-gyógyszertranszportereknek. A GS-331007 nem inhibitora az OAT1-nek, OCT2-nek és a MATE1-nek.

#### Farmakokinetika speciális populációk esetében

##### *Rassz és nem*

A szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir tekintetében nem figyeltek meg klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a rasszok, illetve nemek között.

##### *Idősek*

A HCV-fertőzött betegeknél végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az elemzett (18-82 éves) életkortartományban az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a szofoszbuvir-, GS-331007 vagy a velpataszvir-expozícióra.

##### *Vesekárosodás*

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe ( $eGFR \geq 50$  és  $< 80$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>), közepes fokú ( $eGFR \geq 30$  és  $< 50$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>), súlyos ( $eGFR < 30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vesekárosodásban, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív betegeknél vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális vesefunkciójú ( $eGFR > 80$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) betegekhez viszonyítva a szofoszbuvir AUC<sub>0-inf</sub>-értéke 61%-kal volt magasabb az enyhe, 107%-kal a közepes mértékű és 171%-kal a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, míg a GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub>-értéke ugyanezekben a csoportokban 55%-kal, 88%-kal és 451%-kal volt magasabb. Normális vesefunkciójú betegekhez képest az ESRD-ben szenvedő betegeknél a szofoszbuvir AUC<sub>0-inf</sub>-értéke 28%-kal volt magasabb, ha a szofoszbuvirt a hemodialízis előtt 1 órával alkalmazták, míg ha a gyógyszert 1 órával a hemodialízis után alkalmazták, akkor ezek az értékek 60%-kal voltak magasabbak. Azoknál a végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik 1 órával a hemodialízis előtt, illetve 1 órával a hemodialízis után kaptak szofoszbuvirt, a GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> értéke sorrendben legalább 10-szer, illetve 20-szor magasabb volt. A GS-331007 hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós együttható körülbelül 53%. A szofoszbuvir 400 mg-os egyszeri adagjának alkalmazását követően 4 órás hemodialízissel az alkalmazott adag körülbelül 18%-át távolították el (lásd 4.2 pont).

A velpataszvir farmakokinetikáját súlyos (a Cockroft-Gault-képlet alapján  $eGFR < 30$  ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív betegeknel vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális vesefunkciójú betegekhez viszonyítva a velpataszvir  $AUC_{inf}$ -értéke 50%-kal volt magasabb a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A szofoszbuvir farmakokinetikáját 400 mg szofoszbuvir 7 napig tartó adagolását követően vizsgálták közepes mértékű és súlyos májkárosodásban (CPT B- és C stádiumú) szenvedő, HCV-fertőzött betegeknel. A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofoszbuvir  $AUC_{0-24}$ -értéke 126%-kal volt magasabb a közepes mértékű, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedőknél, míg a GS-331007  $AUC_{0-24}$ -értéke 18, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött betegeknel végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak (és ezen belül a dekompenzált cirrhosisnak) nincsen klinikailag releváns hatása a szofoszbuvir- és GS-331007-expozícióra.

A velpataszvir farmakokinetikáját közepes és súlyos májkárosodásban (CPT B és C stádiumú) szenvedő, HCV-fertőzött betegeknel vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális májfunkciójú betegekkel összehasonlítva a velpataszvir teljes plazmaexpozíciója ( $AUC_{inf}$ ) hasonló volt a közepes mértékű és súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A HCV-fertőzött betegeknel végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak (és ezen belül a dekompenzált cirrhosisnak) nincsen klinikailag releváns hatása a velpataszvir-expozícióra (lásd 4.2 pont).

#### *Testtömeg*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömegnek nincs jelentős hatása a szofoszbuvir-, illetve velpataszvir-expozícióra.

#### *Gyermekek és serdülők*

A szofoszbuvir, GS-331007 és velpataszvir farmakokinetikáját gyermekgyógyászati betegeknel még nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Szofoszbuvir

A rágszálókkal végzett kísérletekben szofoszbuvir-expozíció nem volt kimutatható, ami feltételezhetően a magas észterázaktivitásnak köszönhető, ezért inkább a fő metabolitot, a GS-331007-et használták az expozíciós határok becsléséhez.

A szofoszbuvir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatosorozatokban, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is. Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg teratogén hatást a szofoszbuvirral végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során. Patkányoknál végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok során a szofoszbuvir nem gyakorolt nemkívánatos hatást a viselkedésre, szaporodásra, illetve az utódok fejlődésére.

Egy kétéves egér és patkány karcinogenitási vizsgálatban a szofoszbuvir nem bizonyult karcinogénnek a humán expozíció 15-szörösének, illetve 9-szeresének megfelelő GS-331007-expozíció mellett.

#### Velpataszvir

A velpataszvir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatok csoportjában, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is.

Jelenleg folyamatban vannak a velpataszvir karcinogenitási vizsgálatai.

A velpataszvir nem gyakorolt nemkívánatos hatásokat a párosodásra és a termékenységre. A velpataszvirral egereken és patkányokon végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során nem figyeltek meg teratogén hatásokat, az AUC-expozíciók sorrendben 31-szer, illetve 6-szor voltak magasabbak, mint az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció. Nyulaknál azonban találtak lehetséges teratogén hatást, az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció legfeljebb 0,7-szeres AUC-expozíciója mellett megfigyelt belső szervek elváltozások összesített számának növekedésében. Az eredmény humán relevanciája nem ismert. Patkányoknál végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok során a szofoszbuvir nem gyakorolt nemkívánatos hatást a viselkedésre, szaporodásra, illetve az utódok fejlődésére, az AUC-expozíció megközelítőleg 5-ször volt magasabb, mint az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Kopovidon  
Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

Polivinil-alkohol  
Titán-dioxid  
Polietilén-glikol  
Talkum  
Vörös vas-oxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Az Eplusa tableta polipropilén gyermekbiztos zárással rendelkező, 28 darab filmtablettát és poliészter tekercest tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban kerül forgalomba.

Az alábbi kiszerelések vannak forgalomban: 1 darab, 28 filmtablettát tartalmazó tartály, külső dobozban.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
United Kingdom

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1116/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ  
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta  
szofoszbuvir/velpataszvir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Filmtablettánként 400 mg szofoszbuvirt és 100 mg velpataszvart tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
United Kingdom

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1116/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Epclusa [Csak a külső csomagoláson]

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató Információk a felhasználó számára

### Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta szofoszbuvir/velpataszvir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Epclusa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Epclusa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Epclusa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Epclusa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Epclusa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Epclusa a szofoszbuvir és velpataszvir hatóanyagokat egyetlen tablettában tartalmazó gyógyszer. 18 éves és idősebb felnőttek májának krónikus (hosszan tartó), hepatitisz C nevű vírusfertőzésének kezelésére adják.

Ennek a gyógyszernek a hatóanyagai együtt fejtik ki hatásukat két különböző, a vírus növekedéséhez és szaporodásához szükséges fehérje gátlása révén, ezáltal lehetővé téve a fertőzés végleges megszüntetését a szervezetben.

Az Epclusa szedésére időnként egy másik gyógyszerrel, a ribavirinnel együtt kerül sor.

Nagyon fontos, hogy elolvassa minden olyan gyógyszer betegtájékoztatóját, amelyet együtt fog szedni az Epclusa-val. A gyógyszereivel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### 2. Tudnivalók az Epclusa szedése előtt

##### Ne szedje az Epclusa-t

- **Ha allergiás** a szofoszbuvirra, a velpataszvirra vagy a gyógyszer (ezen betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.

→ Amennyiben ez igaz Önre, **ne vegye be az Epclusa-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**
  - **rifampicin és rifabutín** (antibiotikumok, melyeket fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
  - **lyukaslevelű orbáncfű** (*Hypericum perforatum* – gyógynövényből készült gyógyszer, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak);
  - **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek);

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön:

- a hepatitis C-től eltérő **egyéb májbetegségekben szenved**, például:
  - **Amennyiben Ön hepatitisz B-ben szenved**, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát;
  - **Amennyiben ön májátültetésen esett át**
- **veseproblémákkal küzd**, mivel az Epclusa-t nem vizsgálták teljes körűen egyes súlyos vesebetegségekben szenvedő betegeknél;
- **humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzés miatt kezelésben részesül**, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát;

Az Epclusa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron tartalmú gyógyszert szedett szívritmuszavara kezelésére (kezelőorvosa más kezeléseket mérlegelhet, ha szedte ezt a gyógyszert).

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát**, ha szívproblémáira bármilyen gyógyszert szed, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- légszomj,
- szédülékenység,
- szívdobogásérzés,
- ájulás.

### Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni az Epclusa-val történő kezelés során és azt követően. Erre azért van szükség, hogy:

- kezelőorvosa el tudja dönteni, hogy kell-e, illetve mennyi ideig kell szednie az Epclusa-t;
- kezelőorvosa meggyőződhessen arról, hogy a kezelés bevált-e, és Ön mentes-e a hepatitisz C vírustól.

### Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek. Az Epclusa gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazását még nem vizsgálták.

### Egyéb gyógyszerek és az Epclusa

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét** a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ha nem biztos ebben, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

**Néhány gyógyszert nem szabad az Epclusa-val együtt szedni.**

- **Ne szedjen semmilyen más, az Epclusa hatóanyagának egyikét, a szofosbuvirt tartalmazó gyógyszert:**

**Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- **amiodaron** (a szívritmuszavar kezelésére szolgál);
- **rifapentin** (antibiotikum, amelyet fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
- **oxkarbazepin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszer);

- **tenofovir-dizoproxil-fumarát** vagy bármely egyéb, tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú gyógyszer, amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;
- **efavirenz** (amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak);
- **digoxin**, amelyet szívbetegségek kezelésére alkalmaznak;
- **dabigatrán**, amelyet véralvadásgátlásra alkalmaznak;
- **modafinil**, amelyet alvászavarok kezelésére alkalmaznak;
- **rozuvasztatin** vagy **egyéb sztatinok**, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére alkalmaznak.

Az Eplusa és ezen gyógyszerek bármelyikének együttes szedése megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek megfelelően kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbodhatnak az esetleges mellékhatásaik. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának másik gyógyszert kell adnia, vagy módosítania kell az Ön által szedett gyógyszer adagját. Ez a változás érintheti az Eplusa-t vagy az Ön által szedett bármelyik gyógyszert.

- **Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha Ön gyomorfekély, gyomorégés vagy savas visszafolyás (reflux) kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed**, mert ezek csökkenthetik a velpataszvir mennyiségét a vérben. Ezek közé a gyógyszerek közé tartoznak:
  - a savkötők (például alumínium/magnézium-hidroxid vagy kalcium-karbonát). Ezeket legalább 4 órával az Eplusa bevétele előtt vagy legalább 4 órával az Eplusa után vegye be;
  - a protonpumpa-gátlók (például omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol). Az Eplusa-t protonpumpa-gátlók alkalmazása esetén étkezés közben kell bevenni.
  - a H<sub>2</sub>-receptorgátlók (például famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin). Ha nagy adagban szedi ezeket a gyógyszereket, előfordulhat, hogy kezelőorvosának inkább egy másik gyógyszert kell adnia, vagy módosítania kell az Ön által szedett gyógyszer adagját.

Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a velpataszvir mennyiségét a vérben. Amennyiben ezek közül bármelyik gyógyszert szedi, kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni Önnek a gyomorfekélyre, gyomorégésre vagy savas refluxra, vagy javasolni fogja, hogyan és mikor vegye be az adott gyógyszert.

### **Terhesség és fogamzásgátlás**

Az Eplusa terhesség alatt kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Eplusa-t időnként ribavirinnel együtt alkalmazzák. A ribavirin károsíthatja a születendő gyermekét. Ezért nagyon fontos, hogy Ön (vagy partnere) ne essen teherbe ezalatt a kezelés alatt, illetve a kezelés befejezése után bizonyos ideig. Nagyon fontos, hogy figyelmesen elolvassa a ribavirin betegtájékoztatójának „Terhesség” című pontját. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnel, illetve párjának megfelelő fogamzásgátló módszerről.

### **Szoptatás**

**Tilos szoptatnia az Eplusa-val történő kezelés ideje alatt.** Nem ismert, hogy az Eplusa két hatóanyaga, a szofoszbuvir vagy a velpataszvir átjut-e az emberi anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Eplusa nem befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és az eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

### 3. Hogyan kell szedni az Epclusa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### A készítmény ajánlott adagja

A készítmény ajánlott adagja **naponta egyszer egy tablettá, 12 héten keresztül.**

A tablettát egészben nyelje le, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. A tablettát nem szabad őröszni, összetörni vagy kettévágni, mert az íze nagyon keserű.

**Amennyiben savkötőt szed,** akkor azt legalább 4 órával az Epclusa bevétele előtt vagy legalább 4 órával az Epclusa után vegye be.

**Amennyiben Ön protonpumpa-gátlót szed,** akkor az Epclusa-t étkezés közben vegye be.

**Ha az Epclusa bevitelét követően hány,** ez befolyásolhatja az Epclusa mennyiségét a vérben. Emiatt az Epclusa kevésbé jól fog hatni.

- Ha az Epclusa bevitelét **követő 3 órán belül** hány, vegyen be egy újabb tablettát.
- Ha az Epclusa bevitelét **követő 3 óra elteltével** hány, akkor nem kell újabb tablettát bevennie a következő esedékes tablettá beviteléig.

#### Ha az előírtnál több Epclusa-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiséget vett be, akkor haladéktalanul forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi betegellátást nyújtó intézményhez. Legyen Önnél a gyógyszer tartalva, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

#### Ha elfelejtette bevenni az Epclusa-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem a gyógyszerből.

Ha kihagyott egy adagot, akkor számolja ki, hogy mennyi idő telt el az Epclusa utolsó bevétele óta:

- **Ha** az Epclusa bevitelének szokásos időpontjához képest **ezt 18 órán belül észreveszi,** akkor a lehető leghamarabb vegye be a tablettát. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- **Ha** az Epclusa bevitelének szokásos időpontjához képest **ezt 18 óra elteltével vagy később veszi észre,** akkor várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot egyszerre).

#### Ne hagyja abba az Epclusa szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa nem utasítja erre. Nagyon fontos, hogy végigcsinálja a terápia teljes időtartamát, ezzel minden esélyt megadva a gyógyszernek, hogy kezelje az Ön hepatitisz C vírusfertőzését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**→Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát.**



## **Mellékhatások bejelentése**

**Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Epclusa-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Epclusa?**

- **A készítmény hatóanyagai** a szofoszbuvir és a velpataszvir. Filmtablettánként 400 mg szofoszbuvirt és 100 mg velpataszvirt tartalmaz.
- **Egyéb összetevők:**  
*Tablettamag:*  
Kopovidon, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát  
  
*Filmbevonat:*  
Polivinil-alkohol, titánium-dioxid, polietilén-glikol, talkum, vörös vas-oxid

### **Milyen az Epclusa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A filmtabletta rózsaszín, rombusz alakú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „GSP”, a másik oldalán „7916” felirattal ellátva. A tablettá 20 mm hosszú és 10 mm széles.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre:

- 1 darab, 28 filmtablettát tartalmazó tartály, külső dobozban

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
United Kingdom

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825 999

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.