

**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<br><br>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<br>CPT B vagy C stádiumú májtranszplantált 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. |

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).

### *Veseelégtelenség*

Enyhe vagy közepes veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges az Epclusa adagjának módosítása. Az Epclusa biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták súlyos veseelégtelenségben (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).

### *Májelégtelenség*

Az Epclusa adagjának módosítása nem szükséges enyhe, közepes vagy súlyos májelégtelenségben (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 Epclusa hatásosságának megszűnéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Epclusa 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 Epclusa-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb alternatív antiaritmiás kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, az Epclusa-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 Epclusa-kezelést.

Függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szed-e, minden, az Epclusa-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 Epclusa + 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-induktorként 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 tableta 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.

#### Alkalmazás cukorbetegeknél

A cukorbetegek javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglycaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegek glükózsintjét szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségekre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

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

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

#### 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 Epclusa 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 Epclusa 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 Epclusa-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 Epclusa-val való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A közepesen erős P-gp-induktorként, illetve közepesen erős CYP-induktorként viselkedő gyógyszerek (például oxkarbazepin, modafinil vagy efavirenz) csökkenthetik a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami az Epclusa csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Epclusa-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 Epclusa alkalmazása mellett nem várható P-gp, BCRP, OATP, illetve CYP450 által mediált, klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatások, az Epclusa alkalmazható P-gp-, BCRP-, OATP-, illetve CYP-gátlókkal.

### K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

Mivel az Epclusa kezelés alatt változhat a májfunkció, a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

### Az Epclusa 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/velpateszvir kombinációval vagy a velpateszvirrel és szofoszbuvirral, mint önállóan alkalmazott szerekkel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy előrejelzett gyógyszer-interakciók, amelyek a szofoszbuvir/velpateszvir alkalmazása mellett előfordulhatnak. A táblázat nem tartalmaz minden információt.

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

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

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

| Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa                                  | A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások<br>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.<br>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.<br><i>Várt:</i><br>↔ Szofoszbuvir                                  |                           |                           |                  | Az Eplusa és a digoxin egyidejű alkalmazása megnövelheti a digoxin koncentrációját.  |
| Digoxin (0,25 mg-os egyszeri adag) <sup>f</sup> /velpateszvir (100 mg-os egyszeri adag)<br><br>(P-gp-gátlás) | A velpateszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↔ Velpateszvir                             |                           |                           |                  | Elővigyázatosság indokolt, és a digoxin terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Eplusa-val való egyidejű alkalmazás esetén.   |
|  | <i>Megfigyelt:</i><br>Digoxin   | ↑<br>1,9<br>(1,7;<br>2,1) | ↑<br>1,3<br>(1,1;<br>1,6) |                  |  |
| <b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>   |   |                           |                           |                  |  |
| Dabigatrán-etexilát<br><br>(P-gp-gátlás)   | Az interakciót nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↑ Dabigatrán<br>↔ Szofoszbuvir<br>↔ Velpateszvir                        |                           |                           |                  | 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. |
| K-vitamin antagonisták   | A gyógyszer-kölcsönhatásokat nem vizsgálták.  |                           |                           |                  | Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin antagonistá esetében. Erre az Eplusa kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.   |
| <b>ANTIKNVULZÁNSOK</b>   |   |                           |                           |                  |  |
| Karbamazepin<br>Fenitoin<br>Fenobarbitál<br><br>(P-gp- és CYP-indukció)                                      | Az interakciót nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↓ Szofoszbuvir<br>↓ Velpateszvir  |                           |                           |                  | Az Eplusa és az erős P-gp-, illetve CYP-induktorként viselkedő karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).   |
| Oxkarbazepin<br><br>(P-gp- és CYP-indukció)  | Az interakciót nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↓ Szofoszbuvir<br>↓ Velpateszvir  |                           |                           |                  | Az Eplusa és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir és velpateszvir 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 gyógyszerszintekre gyakorolt hatások<br>Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) <sup>a,b</sup> |                              |                              |                  | Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás  |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|  | Aktív   | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| <b>ANTIFUNGÁLIS SZEREK</b>   |   |                              |                              |                  |   |
| Ketokonazol  | Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↔ Szofoszbuvir                |                              |                              |                  | Az Epclusa, 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.<br><i>Várt:</i><br>↔ Ketokonazol             |                              |                              |                  |   |
| (P-gp- és CYP-gátlás)<br><br>Itrakonazol <sup>e</sup><br>Vorikonazol <sup>e</sup><br>Pozakonazol <sup>e</sup><br>Izavukonazol <sup>e</sup> | <i>Megfigyelt:</i><br>Velpataszvir  | ↑<br>1,3<br>(1,0;<br>1,6)    | ↑<br>1,7<br>(1,4;<br>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.<br><i>Várt:</i><br>↔ Rifampicin               |                              |                              |                  | Az Epclusa és az erős P-gp-, illetve CYP-induktorként viselkedő rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).   |
| (P-gp- és CYP-indukció)  | <i>Megfigyelt:</i><br>Szofoszbuvir  | ↓<br>0,23<br>(0,19;<br>0,29) | ↓<br>0,28<br>(0,24;<br>0,32) |                  |   |
| Rifampicin (600 mg, naponta egyszer)/velpataszvir (100 mg egyszeri adag)   | A rifampicin-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↔ Rifampicin               |                              |                              |                  |   |
| (P-gp- és CYP-indukció)  | <i>Megfigyelt:</i><br>Velpataszvir  | ↓<br>0,29<br>(0,23;<br>0,37) | ↓<br>0,18<br>(0,15;<br>0,22) |                  |   |
| Rifabutín<br>Rifapentin  | Az interakciót nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↓ Szofoszbuvir<br>↓ Velpataszvir                      |                              |                              |                  | Az Epclusa és az erős P-gp-induktorként viselkedő rifabutín egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).  |
| (P-gp- és CYP-indukció)  |   |                              |                              |                  | Az Epclusa és a rifapentin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir és a velpataszvir koncentrációját, ami az Epclusa csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont). |

| Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa  | A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások<br>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>HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK REVERZTRANZKRIPTÁZ-GÁTLÓK</b>  |   |                              |                              |                              |   |
| Tenofovir-dizoproxil-fumarát   | Kimutatták, hogy az Eplusa növeli a tefonovir-expozíciót (P-gp gátlás). A tefonovir-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.<br><br>Azoknak a betegeknek, 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). |                              |                              |                              |   |
| 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  | ↑<br>1,4<br>(1,1;<br>1,7)    | ↔                            |                              |   |
|  | Velpataszvir  | ↓<br>0,53<br>(0,43;<br>0,64) | ↓<br>0,47<br>(0,39;<br>0,57) | ↓<br>0,43<br>(0,36;<br>0,52) |   |
| Emtricitabin/ <b>rilpivirin</b> /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  | ↔                            | ↔                            | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,6)    | Az Eplusa, a (ritonavirral felerősített) atazanavir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.   |
|  | Ritonavir   | ↔                            |                              | ↑<br>1,3<br>(1,5;<br>1,4)    |   |
|  | Szofoszbuvir  | ↔                            | ↔                            |                              |   |
|  | Velpataszvir  | ↑<br>1,6 (1,4;<br>1,7)       | ↑<br>2,4<br>(2,2,<br>2,6)    | ↑<br>4,0<br>(3,6;<br>4,5)    |   |

| Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa   | A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások<br>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>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  | ↓<br>0,62<br>(0,54;<br>0,71) | ↓<br>0,72<br>(0,66;<br>0,80) |                             |  |  |
|   | Velpataszvir  | ↓<br>0,76<br>(0,65;<br>0,89) | ↔                            | ↔                           |  |  |
| 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  | ↓<br>0,59<br>(0,49;<br>0,71) | ↓<br>0,7<br>(0,6;<br>0,8)    |                             |  |  |
|   | Velpataszvir  | ↓<br>0,70<br>(0,59;<br>0,83) | ↔                            | ↑<br>1,6<br>(1,4;<br>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   | ↔                            | ↔                            | ↓<br>0,79<br>(0,42;<br>1,5) | Az Eplusa, a raltegravir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.                           |  |
|   | Szofoszbuvir  | ↔                            | ↔                            |                             |  |  |
|   | Velpataszvir  | ↔                            | ↔                            | ↔                           |  |  |
| <b>Elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát</b> (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   | ↔                            | ↔                            | ↑<br>2,0<br>(1,7;<br>2,5)   |  |  |
|   | Tenofovir-alafenamid  | ↔                            | ↔                            |                             |  |  |
|   | Szofoszbuvir  | ↔                            | ↑<br>1,4<br>(1,2,<br>1,5)    |                             |  |  |
|   | Velpataszvir  | ↑<br>1,3 (1,2;<br>1,5)       | ↑<br>1,5<br>(1,4;<br>1,7)    | ↑<br>1,6<br>(1,4;<br>1,8)   |  |  |
| <b>Elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát</b> (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   | ↔                            | ↔                            | ↑<br>1,7<br>(1,5;<br>1,9)   |  |  |
|   | Szofoszbuvir  | ↔                            | ↔                            |                             |  |  |
|   | Velpataszvir  | ↔                            | ↔                            | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,5)   |  |  |
| <b>Dolutegravir</b> (50 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer)  | Dolutegravir  | ↔                            | ↔                            | ↔                           | Az Eplusa, illetve a dolutegravir adagjának módosítása nem szükséges.  |  |
|   | Szofoszbuvir  | ↔                            | ↔                            |                             |  |  |
|   | Velpataszvir  | ↔                            | ↔                            | ↔                           |  |  |

| Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa                                | A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások<br>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>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>   |   |                           |                           |                  |   |
| Lyukaslevelű orbáncfű<br><br>(P-gp- és CYP-indukció)   | Az interakciót nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↓ Szofoszbuvir<br>↓ Velpataszvir                      |                           |                           |                  | Az Eplusa és az erős P-gp-, illetve CYP-induktorként viselkedő lyukaslevelű orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).   |
| <b>HMG-CoA-REDUKTÁZ-INHIBITOROK</b>  |   |                           |                           |                  |   |
| Rozuvasztatin  | Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↔ 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/velpateszvir (100 mg-os egyszeri adag) <sup>d</sup>                  | <i>Megfigyelt:</i><br>Rozuvasztatin   | ↑<br>2,6<br>(2,3;<br>2,9) | ↑<br>2,7<br>(2,5;<br>2,9) |                  |   |
| (OATP1B- és BCRP-gátlás)   | A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↔ Velpataszvir           |                           |                           |                  |   |
| Pravasztatin   | Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↔ Szofoszbuvir                |                           |                           |                  | Az Eplusa, illetve a pravasztatin adagjának módosítása nem szükséges.   |
| Pravasztatin (40 mg-os egyszeri adag/velpateszvir (100 mg-os egyszeri adag) <sup>d</sup>                   | <i>Megfigyelt:</i><br>Pravasztatin  | ↑<br>1,3<br>(1,1;<br>1,5) | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,5) |                  |   |
| (OATP1B-gátlás)  | A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↔ Velpataszvir           |                           |                           |                  |   |
| Egyéb sztatinok  | <i>Várt:</i><br>↑ Sztatinok   |                           |                           |                  | Az egyéb HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokkal nem zárhatók ki az interakciók. Eplusa-val történő együttes alkalmazás esetén körültekintően figyelni kell a sztatinok alkalmazásával együtt járó mellékhatások jelentkezésére, és szükség esetén szóba jön a sztatinok dózisének csökkentése. |
| <b>NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK</b>   |   |                           |                           |                  |   |
| Metadon<br>(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  | ↔                         | ↑<br>1,3<br>(1,0;<br>1,7) |                  |   |
| Metadon  | Csak a szofoszbuvirral való kölcsönhatását vizsgálták.<br><i>Várt:</i><br>↔ Velpataszvir                |                           |                           |                  |   |

| Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa  | A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások<br>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  | ↑<br>2,5<br>(1,9;<br>3,5)    | ↑<br>4,5<br>(3,3;<br>6,3)   |                             |  |
| Ciklosporin (600 mg-os egyszeri adag <sup>f</sup> /velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) <sup>d</sup>   | Ciklosporin   | ↔                            | ↓<br>0,88<br>(0,78;<br>1,0) |                             |  |
|  | Velpataszvir  | ↑<br>1,6<br>(1,2;<br>2,0)    | ↑<br>2,0<br>(1,5;<br>2,7)   |                             |  |
| Takrolimusz (5 mg-os egyszeri adag <sup>f</sup> /szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) <sup>d</sup>   | Takrolimusz   | ↓<br>0,73<br>(0,59;<br>0,90) | ↑<br>1,1<br>(0,84;<br>1,4)  |                             | Az Eplusa, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges. |
|  | Szofoszbuvir  | ↓<br>0,97<br>(0,65;<br>1,4)  | ↑<br>1,1<br>(0,81;<br>1,6)  |                             |  |
| Takrolimusz  | A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták.<br>Várt:<br>↔ Velpataszvir                  |                              |                             |                             |  |
| <b>ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>   |   |                              |                             |                             |  |
| Norgesztimát/etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilösztadiol 0,025 mg)/zofoszbuvir (400 mg, naponta egyszer) <sup>d</sup>  | Norelgesztromin   | ↔                            | ↔                           | ↔                           | Az oralis fogamzásgátlók adagjának módosítása nem szükséges.         |
|  | Norgesztrel   | ↔                            | ↑<br>1,2<br>(0,98;<br>1,5)  | ↑<br>1,2<br>(1,0;<br>1,5)   |  |
|  | Etinilösztadiol   | ↔                            | ↔                           | ↔                           |  |
| Norgesztimát/etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilösztadiol 0,025 mg)/velpataszvir (100 mg, naponta egyszer) <sup>d</sup> | Norelgesztromin   | ↔                            | ↔                           | ↔                           |  |
|  | Norgesztrel   | ↔                            | ↔                           | ↔                           |  |
|  | Etinilösztadiol   | ↑<br>1,4<br>(1,2;<br>1,7)    | ↔                           | ↓<br>0,83<br>(0,65;<br>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 gyógyszercsoportba 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

#### *Szívrítmuszavarok*

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: J05AP55

#### Hatásmechanizmus

A szofoszbuvir a vírus replikációjához elengedhetetlen HCV NS5B RNS-függő RNS-polimeráz pángenotípusos 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

- Több, azonos laboratóriumi replikont alkalmazó kísérletből származó átlagérték.
- 2b-, 5a- vagy 6a--genotípusokból származó, NS5B-géneket hordozó stabil kiméra 1b-replikonokat alkalmaztak a vizsgálathoz.
- Különböző teljes hosszúságú NS5A-replikontörzsek, illetve L31 vagy M31-polimorfizmust tartalmazó teljes hosszúságú NS5A-géneket hordozó kiméra NS5A-replikontörzsek vizsgálatával szerzett adatok.
- 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 másikánál 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

*Cirrrosisban nem szenvedő betegek és kompenzált cirrrosisban 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 cirrrosisban nem szenvedő és kompenzált cirrrosisban szenvedő betegekénél. 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 betegekénél 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 betegekénél.

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 betegekénél, akiknél a kiinduláskor Y93H NS5A RAV volt kimutatható, alacsonyabb volt az SVR12 aránya, mint azoknál a betegekénél, 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 betegekénél, 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 betegekénél, 1%-os küszöbérték (rezisztenciaelemzési populáció) ASTRAL-3**

|             | Eplusa 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%             |

|                  | Epclusa 12 hét                    |                      |                           |
|------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|
|                  | Minden vizsgálati alany (n = 274) | Cirrhosisos (n = 80) | Nem cirrhosisos (n = 197) |
| 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 betegtől 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 szerekekkel, mint például az NS5B nem nukleozid típusú inhibitoraival és NS3 proteázinhibitorokkal szembeni rezisztenciát eredményező szubsztitúciókkal szemben is. Az Epclusa hatásosságát nem mérték fel olyan betegeknek, akiknél 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 betegeknél, egy III. fázisú vizsgálatban 1-6-os genotípusú HCV-fertőzött, dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, valamint egy III. fázisú, HCV/HIV-1 vírusokkal egyidejűleg fertőzött, 1-6-os genotípusú HCV-fertőzött betegeknél, 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 betegeknél Epclusa alkalmazásával végzett vizsgálatok**

| Vizsgálat | Populáció   | Vizsgálati karok<br>(Kezelt betegek száma)                            |
|-----------|---|---|
| ASTRAL-1  | 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus<br>TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal   | Epclusa 12 hét (624)<br>Placebo 12 hét (116)                          |
| ASTRAL-2  | 2-es genotípus<br>TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal   | Epclusa 12 hét (134)<br>SOF+RBV 12 hét (132)                          |
| ASTRAL-3  | 3-as genotípus<br>TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal   | Epclusa 12 hét (277)<br>SOF+RBV 24 hét (275)                          |
| ASTRAL-4  | 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus<br>TN és TE CPT B stádiumú dekompenzált cirrhosisal  | Epclusa 12 hét (90)<br>Epclusa+RBV 12 hét (87)<br>Epclusa 24 hét (90) |
| ASTRAL-5  | 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus<br>TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal, HCV/HIV-1 vírusokkal egyidejűleg fertőzött | Epclusa 12 hét (106)  |

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

A ribavirin adagja a testtömegtől függött (75 kg alatti testtömegű betegeknél napi 1000 mg, a legalább 75 kg tömegű betegeknél 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 szérum HCV RNS-szintjét a COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-teszttel (2.0-ás változat) mérték, a vizsgálat alsó méréshatára (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 betegeknél. 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<br>(n = 624)             |                    |                    |                       |                   |                   |                  |                  |
|--|---|--------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
|  | Összesen<br>(Minden<br>GT)<br>(n = 624) | GT-1               |                    |                       | GT-2<br>(n = 104) | GT-4<br>(n = 116) | GT-5<br>(n = 35) | GT-6<br>(n = 41) |
|  |   | GT-1a<br>(n = 210) | GT-1b<br>(n = 118) | Összesen<br>(n = 328) |                   |                   |                  |                  |
| SVR12                                    | 99%<br>(618/624)                        | 98%<br>(206/210)   | 99%<br>(117/118)   | 98%<br>(323/328)      | 100%<br>(104/104) | 100%<br>(116/116) | 97%<br>(34/35)   | 100%<br>(41/41)  |
| Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél     |   |                    |                    |                       |                   |                   |                  |                  |
| 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%<br>(2/623)                         | < 1%<br>(1/209)    | 1%<br>(1/118)      | 1%<br>(2/327)         | 0/104             | 0/116             | 0/35             | 0/41             |
| Egyéb <sup>b</sup>                       | 1%<br>(4/624)                           | 1%<br>(3/210)      | 0/118              | 1%<br>(3/328)         | 0/104             | 0/116             | 3%<br>(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 betegeknél. 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<br>12 hét<br>(n = 134) | SOF+RBV<br>12 hét<br>(n = 132) |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| SVR12                                    | 99% (133/134)                  | 94% (124/132)                  |
| Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél     |                                |                                |
| 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<br/>12 hét<br/>(n = 277)</b> | <b>SOF+RBV<br/>24 hét<br/>(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 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 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<br/>12 hét</b>                    |   | <b>SOF+RBV<br/>24 hét<sup>a</sup></b>        |   |
|------------------|--|---|--|---|
|                  | <b>Korábban nem<br/>kezelt<br/>(n = 206)</b> | <b>Korábban már<br/>kezelt<br/>(n = 71)</b> | <b>Korábban nem<br/>kezelt<br/>(n = 201)</b> | <b>Korábban már<br/>kezelt<br/>(n = 69)</b> |
| 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 Eplusa, 12 hetes Eplusa + RBV, illetve 24 hetes Eplusa 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 kiegyenlítettek 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>Eplusa<br/>12 hét<br/>(n = 90)</b> | <b>Eplusa + RBV<br/>12 hét<br/>(n = 87)</b> | <b>Eplusa<br/>24 hét<br/>(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<br/>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>Eplusa 12 hét</b> | <b>Eplusa + RBV 12 hét</b> | <b>Eplusa 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 betegeknel, ASTRAL-4 vizsgálat**

|   | Albumin         | Bilirubin       | INR             | Ascites         | Encephalopathia |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Kezelés utáni 12. hét (N = 236), % (n/N)</b> |                 |                 |                 |                 |                 |
| Csökkenett pontszám (javulás)                   | 34,5% (79/229)  | 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> |                 |                 |                 |                 |                 |
| Csökkenett pontszám (javulás)                   | 39,4% (84/213)  | 16,4% (35/213)  | 2,3% (5/213)    | 15,0% (32/213)  | 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.

*Klinikai vizsgálatok HCV/HIV-1 vírusokkal egyidejűleg fertőzött betegeken – ASTRAL-5 vizsgálat (1202)*

Az ASTRAL-5 a 12 hetes Epclusa-kezelést értékelte olyan 1-es, 2-es, 3-as vagy 4-es HCV fertőzött betegeknel, akik egyidejűleg HIV-1 vírussal is fertőzöttek voltak (a HCV 5-ös és 6-os genotípus megengedett volt, azonban ilyen betegeket nem választottak be). A betegek stabil HIV-1 antiretrovirális terápiában részesültek, amely emtricitabint/tenofovir-dizoproxil-fumarátot vagy abakavirt/lamivudint tartalmazott, és amelyet ritonavirral felerősített proteázgátlóval (atazanavir, darunavir vagy lopinavir), rilpivirinrel, raltegravirral vagy emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal/elvitegravirral/kobicisztáttal alkalmaztak.

A 106 kezelt beteg medián életkora 57 év (tartomány: 25-72) volt. A betegek 86%-a volt férfi, 51%-a fehér bőrű, 45%-a fekete bőrű, a kiindulási testtömegindex 22%-uknál volt legalább 30 kg/m<sup>2</sup>, 19 betegnel (18%) állt fenn kompenzált cirrhosis, és 29%-uk részesült már korábban kezelésben. Az összesített, átlagos CD4+ szám 598 sejt/μl (tartomány: 183–1513 sejt/μl) volt.

A 17. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-5 vizsgálatban HCV-genotípusonként.

**17. táblázat: Az SVR12 előfordulása az ASTRAL-5 vizsgálatban, HCV-genotípusonként**

|  | Epclusa 12 hét (n = 106)       |                |                |                   |               |               |              |
|--|--------------------------------|----------------|----------------|-------------------|---------------|---------------|--------------|
|  | Összesen (Minden GT) (n = 106) | GT-1           |                |                   | GT-2 (n = 11) | GT-3 (n = 12) | GT-4 (n = 5) |
|  |                                | GT-1a (n = 66) | GT-1b (n = 12) | Összesen (n = 78) |               |               |              |
| SVR12                                    | 95% (101/106)                  | 95% (63/66)    | 92% (11/12)    | 95% (74/78)       | 100% (11/11)  | 92% (11/12)   | 100% (5/5)   |
| Eredmény az SVR nélküli betegeknel       |                                |                |                |                   |               |               |              |
| Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya | 0/106                          | 0/66           | 0/12           | 0/78              | 0/11          | 0/12          | 0/5          |
| Relapszus <sup>a</sup>                   | 2% (2/103)                     | 3% (2/65)      | 0/11           | 3% (2/76)         | 0/11          | 0/11          | 0/5          |
| Egyéb <sup>b</sup>                       | 3% (3/106)                     | 2% (1/66)      | 8% (1/12)      | 3% (2/78)         | 0/11          | 8% (1/12)     | 0/5          |

GT = genotípus



- A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.
- Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, és nem teljesítették a virológiai válasz hiányának kritériumait sem.

SVR12 választ 19/19 cirrhotikus beteg ért el. Egyetlen betegnél sem fordult elő HIV-1 rebound a vizsgálat során, és a CD4+ sejtszámok stabilak voltak a kezelés alatt.

#### *Gyermekek és serdülők*

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

#### *Idős betegek*

Az Epclusa-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 betegeknel megfigyelt válaszarány minden kezelési csoport esetén hasonló volt a 65 évesnél fiatalabb betegeknel megfigyelthez.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál, illetve krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknel vizsgálták. Orális alkalmazást követően az Epclusa 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 betegeknel végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú  $AUC_{0-24}$ -értékek mértani átlaga a szofoszbuvir ( $n = 982$ ) esetében  $1260 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ , GS-331007 ( $n = 1\,428$ ) esetében  $13\,970 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ , míg velpataszvir ( $n = 1,425$ ) esetében  $2970 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú  $C_{\max}$  a szofoszbuvir esetében  $566 \text{ ng/ml}$ , a GS-331007 esetében  $868 \text{ ng/ml}$ , míg a velpataszvir esetében  $259 \text{ ng/ml}$  volt. A szofoszbuvir és a GS-331007  $AUC_{0-24}$  és  $C_{\max}$ -értékei hasonlóak voltak egészséges felnőtt alanyokban és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknel. Az egészséges alanyokhoz képest ( $n = 331$ ) a velpataszvir  $AUC_{0-24}$  és  $C_{\max}$ -értékei sorrendben 37%-kal, illetve 41%-kal alacsonyabbak voltak a HCV-fertőzésben szenvedő betegeknel.

### *Ételek hatása*

Az éhgyomri állapothoz képest az Epclusa 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  $AUC_{0-\text{inf}}$ -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  $AUC_{0-\text{inf}}$ -értékeit, de nem befolyásolta jelentősen a szofoszbuvir  $C_{\max}$ -értékeit. A közepes vagy magas zsírtartalmú étkezés nem változtatta meg a GS-331007  $AUC_{0-\text{inf}}$ -értékeit, de 25%-kal, illetve 37%-kal növelte annak  $C_{\max}$ -értékeit. A III. fázisú vizsgálatokban hasonló válaszarányok voltak megfigyelhetők az Epclusa-t étkezés közben, illetve étkezés nélkül kapó HCV-fertőzésben szenvedő betegeknel. Az Epclusa étkezésektől függetlenül alkalmazható.

### Eloszlás

A szofoszbuvir körülbelül 61-65%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 1-20  $\mu\text{g/ml}$ -es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [ $^{14}\text{C}$ ]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a [ $^{14}\text{C}$ ]-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]-velpataszvir 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]-velpataszvir 100 mg-os adagjának egyszeri, orális alkalmazásakor a plazmában jelentkező radioaktivitás legnagyobb részéért (> 98%) a kiindulási gyógyszervegyület felelős. Emberi plazmában a monohidroxilált és demetilált velpataszvir metabolitokat azonosították. A székletben a változatlan formában lévő velpataszvir 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 Eplclusa 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 turnoverét 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-taurolát 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 Cockcroft-Gault-képlet alapján  $eGFR < 30$  ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív betegeknél vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális vesefunkciójú betegekhez viszonyítva a velpataszvir AUC<sub>inf</sub>-értéke 50%-kal volt magasabb a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (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 betegeknél. A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofoszbuvir AUC<sub>0-24</sub>-értéke 126%-kal volt magasabb a közepes mértékű, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedőknél, míg a GS-331007 AUC<sub>0-24</sub>-értéke 18, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött betegeknél 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 betegeknél vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális májfunkciójú betegekkel összehasonlítva a velpataszvir teljes plazmaexpozíciója (AUC<sub>inf</sub>) hasonló volt a közepes mértékű és súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A HCV-fertőzött betegeknél 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 betegeknél még nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

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

### Szofoszbuvir

A rágcslókkal 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 fejlődéstoxicitási 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.

A rasH2 transzgenikus egereken végzett 6 hónapos és a patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a humán expozíciónál sorrendben legalább 50-szer és 5-ször nagyobb expozíciók esetén a velpataszvir nem volt karcinogén.

A velpataszvir nem gyakorolt nemkívánatos hatásokat a párosodásra és a termékenységre. A velpataszvirral egereken és patkányokon végzett fejlődéstoxicológiai 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 szervi 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**

3 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 Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Ireland

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

EU/1/16/1116/001

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. július 06.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel 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.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

| <b>Leírás</b>  | <b>Lejárt napja</b>      |
|--|--------------------------|
| A hepatocellularis carcinoma az Eplusa alkalmazásával összefüggő kiújulásának elemzése céljából a MAH-nak – elfogadott protokoll alapján – prospektív biztonságossági vizsgálatot kell végeznie jól definiált betegcsoportból kiválasztott kohorsz adatainak felhasználásával, majd annak eredményeit be kell nyújtania. A vizsgálatot lezáró jelentést kell benyújtani: | 2021 második negyedévéig |



**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, MELY 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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ireland

**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**

## Betegájékoztató 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 betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató 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 betegájékoztatóját, 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 betegájékoztató 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 rifabutin** (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:
  - **ha** jelenleg vagy korábban **fennálló hepatitis B** vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi 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 gyógyszerészával, ha:

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron tartalmú gyógyszert szedett szívritmuszavara kezelésére (kezelőorvosa más kezeléseket mérlegelhet, ha szedte ezt a gyógyszert).
- cukorbeteg. Az Epclusa szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegsége szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint az Epclusa.

**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.

Warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin antagonistáknak nevezett gyógyszerek, amelyeket a vér hígítására alkalmaznak. A kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.

Ha nem biztos ebben, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával.

**Néhány gyógyszer nem szabad az Eplusa-val együtt szedni.**

- **Ne szedjen semmilyen más, az Eplusa hatóanyagainak egyikét, a szofoszbuvirt 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 előtt 4 órával, 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 beteg tájékoztatójának „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 Epclusa 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 a protonpumpa-gátló alkalmazása előtt 4 órával, 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 Önél 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.** Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

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 Eplusa-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 Eplusa?**

- **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 Eplusa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

Az alábbi kiszerezések állnak rendelkezésre:

- 1 darab, 28 filmtablettát tartalmazó tartály, külső dobozban

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ireland

### **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 Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

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

### **Italia**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **Polska**

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

### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

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