

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta
Epclusa 200 mg/50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta

400 mg szofoszbuvirt és 100 mg velpataszvirt tartalmaz filmtablettánként.

Epclusa 200 mg/50 mg filmtabletta

200 mg szofoszbuvirt és 50 mg velpataszvirt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta

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

Epclusa 200 mg/50 mg filmtabletta

Rózsaszín, hosszúkás, 14 mm × 7 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „GSP”, a másik oldalán „S/V” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Epclusa legalább 3 éves korú betegek 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 felnőtteknek egy 400 mg/100 mg tablettát, naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül bevéve (lásd 5.2 pont).

Az Epclusa ajánlott adagját legalább 3 éves gyermek és serdülő betegeknél a testtömeg alapján kell kiszámítani, a 3. táblázatban megadottak szerint.

Az Epclusa granulátum a krónikus HCV-fertőzés kezelésére rendelkezésre áll olyan legalább 3 éves gyermekek és serdülő betegek számára, akiknek nehézséget okoz a filmtabletta lenyelése. A < 17 kg testtömegű betegekre vonatkozóan kérjük, olvassa el az Epclusa 200 mg/50 mg vagy 150 mg/37,5 mg granulátum alkalmazási előírását.

1. táblázat: Ajánlott kezelés és időtartam felnőtteknek a HCV genotípusától függetlenül

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

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

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

Felnőtteknek az alábbi adagolás ajánlott, amelyben a ribavirin napi két adagra van felosztva, és étkezés közben kell bevenni:

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

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

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

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

3. táblázat: Az Epclusa tabletta* alkalmazásakor ajánlott kezelés és időtartam 3 éves kortól a 18 évet még be nem töltött korú gyermekeknél és serdülőknél a HCV genotípusától függetlenül

Testtömeg (kg)	Epclusa tabletta adagolása	Szofoszbuvir/Velpataszvir napi adag	Ajánlott kezelési rend
≥ 30	egy 400 mg/100 mg tabletta naponta egyszer vagy két 200 mg/50 mg tabletta naponta egyszer	400 mg/100 mg naponta	Epclusa 12 hétig
17– < 30	egy 200 mg/50 mg tabletta naponta egyszer	200 mg/50 mg naponta	

* Az Epclusa granulátum formájában is elérhető a legalább 3 éves, krónikus HCV-fertőzött gyermekek és serdülő betegek számára. A < 17 kg testtömegű betegekre vonatkozóan kérjük, olvassa el az Epclusa 200 mg/50 mg vagy 150 mg/37,5 mg granulátum alkalmazási előírását.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben az adagolástól számított 3 órán belül hányának, akkor be kell venniük még egy Eplusa tablettát. Ha az adagolástól számítva több mint 3 óra telik el a hányásig, akkor további adag Eplusa nem szükséges (lásd 5.1 pont).

Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy amennyiben elmulasztanak bevenni egy adag Eplusa-t, és még nem telt el 18 óra a szokásos időponthoz képest, akkor a lehető leghamarabb vegyék be a tablettát, és ezután a szokásos időben vegyék be következő adagot. Ha már eltelt 18 óra, a betegeknek azt kell mondani, hogy várjanak, és a következő Eplusa adagot a szokásos időpontban vegyék be. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vegyenek be kétszeres adagot az Eplusa tablettából.

Felnőttek, akiknél korábban már egy NS5A-t tartalmazó protokoll szerinti kezelés sikertelen volt
Megfontolható az Eplusa + ribavirin 24 héten át (lásd 4.4 pont).

Idősek

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

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az Eplusa adagjának módosítása.

Súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²), illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegek vonatkozásban csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. Az Eplusa dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más kezelési lehetőség (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

Az Eplusa biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A betegeknek el kell mondani, hogy a tablettá(ka)t egészben nyeljék le, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül (lásd 5.2 pont). Keserű íze miatt a filmtablettá(ka)t nem ajánlott megrágni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

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

Az erős P-glikoprotein- (P-gp) és/vagy erős citokróm-P450-induktorként viselkedő gyógyszerek (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közösleges orbáncfü) (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Eplusa szofoszbuvirt tartalmazó más gyógyszerekkel nem alkalmazható együtt.

Súlyos bradycardia és szívblokk

Életet veszélyeztető, súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó terápiát amiodaronnal együtt alkalmazták. A bradycardia általában órákon–napokon belül kialakult, de a hosszabb idő elteltével jelentkező esetek többségét legfeljebb 2 héttel a HCV-kezelés elkezdése után figyelték meg.

Az amiodaron az Epclusa-val kezelt betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb választható antiaritmias kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, akkor az első 48 órában ajánlott a kardiális funkciók monitorozása fekvőbeteg intézményben, ezt követően pedig a pulzusszám ellenőrzése napi rendszerességgel ambuláns körülmények között vagy önellenőrzéssel legalább a kezelés első 2 hetében.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is a fent részletezett szívmonitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük az Epclusa-kezelést.

Mindegyik, az amiodaronnal egyidejűleg vagy röviddel azelőtt kezelt beteg figyelmét fel kell hívni a bradycardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

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

Hepatitis B-vírus- (HBV-) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális gyógyszerekkel végzett 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.

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

Biztonságossági adatok csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) és hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegeknél. Az Epclusa dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más kezelési lehetőség (lásd 5.1 és 5.2 pont). 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/vagy közepesen erős CYP-induktorokkal történő alkalmazás

A közepesen erős P-gp- és/vagy közepesen erős CYP-induktorként viselkedő gyógyszerek (például efavirenz, modafinil, oxkarbazepin vagy rifapentin) 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 tabletta 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 tenofovirral 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 cukorbetegségben

A cukorbetegség javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglykaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbeteg glükózsztíkját szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségre alkalmazott kezelést módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

CPT C stádiumú cirrhosis

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

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

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 4. 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 turnover-t is megfigyelték. Az erős P-glikoprotein-(P-gp) és/vagy erős CYP2B6-, CYP2C8-, illetve CYP3A4-induktorként viselkedő gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közösleges orbáncfű) 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 és/vagy közepesen erős CYP-induktorként viselkedő gyógyszerek (például efavirenz, modafinil, oxkarbazepin vagy rifapentin) csökkenthetik a szofoszbuvir vagy a velpataszvir 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 gyógyszerek együttes alkalmazása megnövelheti a szofoszbuvir, illetve velpataszvir plazmakoncentrációját. Az OATP-t, CYP2B6-ot, CYP2C8-at, illetve CYP3A4-et gátló gyógyszerek megnövelhetik a velpataszvir plazmakoncentrációját. Az Epclusa alkalmazása mellett nem várhatók 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.

Közvetlenül ható antivirális gyógyszerekkel végzett kezelés (DAA-kezelés) hatása a máj által metabolizált gyógyszerekre

A máj által metabolizált gyógyszerek (például immunszuppresszáns gyógyszerek, mint a kalcineurin-gátlók) farmakokinetikáját befolyásolhatják a DAA-kezelés során bekövetkező, a HCV vírus clearance-ével összefüggő májfunkció-változások.

Az Epclusa és egyéb gyógyszerek közötti interakció

A 4. táblázat a bizonyított vagy klinikailag potenciálisan jelentős gyógyszer-interakciókat mutatja be (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának [geometric least-squares mean – GLSM] arányára vonatkozó 90%-os konfidencia-intervallum [CI] az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A leírt gyógyszerkölcsönhatások a szofoszbuvir/velpataszvir kombinációval vagy a velpataszvirral és szofoszbuvirral, mint önállóan alkalmazott szerekkel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy előrejelzett gyógyszer-interakciók, amelyek a szofoszbuvir/velpataszvir alkalmazása mellett előfordulhatnak. A táblázat nem tartalmaz minden információt.

4. táblázat: Az Epclusa és egyéb gyógyszerek közötti interakció

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
SAVCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK					
					A velpataszvir oldhatósága a pH növekedésével csökken. A gyomor pH-értékét növelő gyógyszerek várhatóan csökkentik a velpataszvir koncentrációját.
Antacidumok					
Például: alumínium- vagy magnézium-hidroxid; kalcium-karbonát (A gyomor pH-értéke nő)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				A savcsökkentők és az Epclusa alkalmazása 4 órás különbséggel javasolt.
H ₂ -receptor antagonisták					
Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag) ^c Famotidin az Epclusa-val együtt bevéve ^d Cimetidin ^c Nizatidin ^c Ranitidin ^c (A gyomor pH-értéke nő)	Szofoszbuvir	↔	↔		H ₂ -receptor antagonisták adhatók az Epclusa-val együtt vagy attól időben elcsúsztatva, napi kétszer 40 mg famotidinnak megfelelő adagot nem meghaladó adagokban.
	Velpataszvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag) ^c Famotidin 12 órával az Epclusa előtt bevéve ^d (A gyomor pH-értéke nő)	Szofoszbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpataszvir	↔	↔		
Protonpumpagátlók					
Omeprazol (20 mg-os egyszeri adag)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag éhgyomorral) ^c Omeprazol az Epclusa-val együtt bevéve ^d Lanzoprazol ^c Rabeprazol ^c Pantoprazol ^c Ezomeprazol ^c (A gyomor pH-értéke nő)	Szofoszbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		A protonpumpagátlókkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis szükséges, az Epclusa-t étkezés közben, a 20 mg omeprazolhoz hasonló protonpumpagátló dózis bevétele előtt 4 órával kell alkalmazni.
	Velpataszvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Eplclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Omeprazol (20 mg-os egyszeri adag)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag étkezés után) ^c Omeprazol 4 órával az Eplclusa után bevéve ^d (A gyomor pH-értéke nő)	Szofoszbuvir Velpataszvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92) ↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↔ ↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARRITMIÁS SZEREK					
Amiodaron	Az amiodaron-, velpataszvir- és szofoszbuvir-koncentrációra gyakorolt hatás nem ismert.				Az amiodaron egyidejű alkalmazása szofoszbuvirt tartalmazó terápiával súlyos tünetekkel járó bradycardiát eredményezhet. Csak akkor alkalmazható, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek az Eplclusa-val történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
Digoxin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Eplclusa és a digoxin egyidejű alkalmazása megnövelheti a digoxin koncentrációját. Elővigyázatosság indokolt, és a digoxin terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Eplclusa-val való egyidejű alkalmazás esetén.
Digoxin (0,25 mg-os egyszeri adag) ^f / velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				
(P-gp-gátlás)	Megfigyelt: Digoxin	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULÁNSOK					
Dabigatrán-etexilát (P-gp-gátlás)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↑ Dabigatrán ↔ Szofoszbuvir ↔ Velpataszvir				A dabigatrán-etexilát és Eplclusa 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 antagonista esetében. Erre az Eplclusa kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.
ANTI KONVULZÁNSOK					
Fenitoin Fenobarbitál (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				Az Eplclusa és a fenobarbitál, illetve a fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Karbamazepin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Velpataszvir <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir				Az Epclusa és a karbamazepin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↓0,52 (0,43; 0,62)	↓0,52 (0,46; 0,59)		
Oxkarbazepin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				Az Epclusa és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir és velpataszvir koncentrációját, ami az Epclusa csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ANTIFUNGÁLIS SZEREK					
Ketokonazol	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Epclusa, illetve a ketokonazol adagjának módosítása nem szükséges.
Ketokonazol (200 mg napi kétszer)/velpataszvir (100 mg egyszeri adag) ^d (P-gp- és CYP-gátlás) Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Pozakonazol ^e Izavukonazol ^e	A ketokonazol-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Ketokonazol <i>Megfigyelt:</i> Velpataszvir				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
ANTIMIKOBAKTERIALIS SZEREK					
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^d (P-gp- és CYP-indukció)	A rifampicin-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Rifampicin <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir				Az Epclusa és a rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer)/velpataszvir (100 mg egyszeri adag) (P-gp- és CYP-indukció)	A rifampicin-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Rifampicin <i>Megfigyelt:</i> Velpataszvir				
		↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Velpataszvir <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir				Az Epclusa és a rifabutin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		

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

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

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
HMG-CoA-REDUKTÁZ-INHIBITOROK					
Atorvasztatin (40 mg egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg napi egyszeri adag) ^d	Megfigyelt: Atorvasztatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1, 5; 1,6)		Az Epclusa, illetve az atorvasztatin adagjának módosítása nem szükséges.
Rozuvasztatin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				
Rozuvasztatin (10 mg-os egyszeri adag)/velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) ^d	Megfigyelt: Rozuvasztatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		Az Epclusa 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 Epclusa-val egyidejűleg.
(OATP1B- és BCRP-gátlás)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				
Pravasztatin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Epclusa, illetve a pravasztatin adagjának módosítása nem szükséges.
Pravasztatin (40 mg-os egyszeri adag)/velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) ^d	Megfigyelt: Pravasztatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(OATP1B-gátlás)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				
Egyéb sztatinok	Várt: ↑ Sztatínok				Az egyéb HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokkal nem zárhatók ki az interakciók. Epclusa-val történő együttes alkalmazás esetén körültekintően figyelni kell a sztatinok alkalmazásával együtt járó mellékhatások jelentkezésére, és szükség esetén szóba jön a sztatinok dózisának csökkentése.
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK					
Metadon (Metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])/szofoszbuvir (400 mg, naponta egyszer) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Az Epclusa, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Szofoszbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadon	Csak a szofoszbuvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK					
Ciklosporin (600 mg egyszeri adag)/szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^f	Ciklosporin	↔	↔		Az együttes alkalmazás elkezdésekor az Epclusa, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a ciklosporin adagjának potenciális módosítására lehet szükség.
	Szofoszbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporin (600 mg-os egyszeri adag) ^f /velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) ^d	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpataszvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrolimusz (5 mg-os egyszeri adag) ^f /szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) ^d	Takrolimusz	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Az együttes alkalmazás elkezdésekor az Epclusa, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a takrolimusz adagjának potenciális módosítására lehet szükség.
	Szofoszbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimusz	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				
ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK					
Norgesztimát/etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilösztadiol 0,025 mg)/szofoszbuvir (400 mg, naponta egyszer) ^d	Norelgesztromin	↔	↔	↔	Az orális fogamzásgátlók adagjának módosítása nem szükséges.
	Norgesztrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilösztadiol	↔	↔	↔	
Norgesztimát/etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilösztadiol 0,025 mg)/velpataszvir (100 mg, naponta egyszer) ^d	Norelgesztromin	↔	↔	↔	
	Norgesztrel	↔	↔	↔	
	Etinilösztadiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

- Az önmagukban vagy kombinációban alkalmazott vizsgálati gyógyszerek mellett egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90%-os CI). Nincs hatás = 1,00.
- Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték.
- Epclusa formájában alkalmazva.
- A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143%.
- Ezek azonos gyógyszer-csoportba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló interakciókra lehet számítani.
- Biológiai egyenértékűség/egyenértékűség határa 80-125%.
- 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 a 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 biztonságossági profilját 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött betegek összevont III. fázisú, a forgalomba hozatal utáni klinikai vizsgálatokban határozták meg. Klinikai vizsgálatok során az Epclusa alkalmazásával kapcsolatban nem tapasztaltak mellékhatást. A forgalombahozatal után súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó készítményeket amiodaronnal együtt alkalmazták, és HBV-reaktivációt figyelték meg HCV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegekben a DAA-val történő kezelést követően (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az Eplusa alkalmazásával összefüggő mellékhatások értékelése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokon alapul. Minden mellékhatás szerepel az 5. táblázatban. A lent felsorolt mellékhatásokat szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint csoportosították. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

5. táblázat: Az Eplusa-val társított gyógyszer mellékhatások

Gyakoriság	Gyógyszer mellékhatások
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	hányás ^a
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	kiütések ^b
Nem gyakori	angioödéma ^b

a. 3 és < 6 év közötti gyermek betegeknél megfigyelt mellékhatás

b. A szofoszbuvir/velpataszvir tartalmú készítmények forgalomba hozatalát követő felügyelet (surveillance) során azonosított mellékhatás

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Szívritmuszavarok

Súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó terápiás protokollok alkalmazása mellett amiodaront és/vagy más, a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszert is adtak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Gyakoriság nem ismert: Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

A megfigyelt mellékhatások megegyeztek az Eplusa felnőtteknél végzett klinikai vizsgálataiban megfigyelttel. A 3 és < 6 év közötti gyermekeknél a hányást az Eplusa által kiváltott nagyon gyakori mellékhatásként figyelték meg. Az Eplusa biztonságosságának felmérése a legalább 3 éves betegeknél egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat (az 1143-as vizsgálat) adatain alapul, amelybe 216 olyan beteget vontak be, akiket szofoszbuvirral/velpataszvirrel kezeltek 12 héten keresztül.

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 felnőtt önkéntesekkel végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg kedvezőtlen hatást ezeknél a dózisszinteknél. A nagyobb adagok/expozíció hatásai nem ismeretesek.

Az Eplusa túlادagolásának nincsen specifikus ellenszere. Ha túlادagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket. Az Eplusa túlادagolásának kezelése általános, tüneti intézkedésekből áll, beleértve az élettani paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Hemodialízissal 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: Szisztémás vírusellenes szerek; Közvetlen hatású antivirális szerek, ATC kód: J05AP55

Hatásmechanizmus

A szofoszbuvir a vírus replikációjához elengedhetetlen HCV NS5B RNS-függő RNS-polimeráz pangenotípusos 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 (EC₅₀) az 6. táblázatban szerepelnek. A klinikai izolátumok ellen a szofoszbuvir és a velpataszvir EC₅₀-értékei a 7. táblázatban szerepelnek.

6. táblázat: A szofoszbuvir és velpataszvir teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok elleni hatása

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

NA = Nincs adat

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

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

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

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

7. 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 ₅₀ , nM (tartomány)	Klinikai izolátumok száma	Átlagos velpataszvir EC ₅₀ , 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)
6c	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 antagonistát hatást.

Rezisztencia

Sejtkultúrában

A szofoszbuvirral szemben csökkent érzékenységgű 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 vírskapacitást 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 (IC₅₀) 8,5-24-szeres emelkedése jelezte.

A velpataszvirral szemben csökkent érzékenységgű HCV-replikonok többféle genotípusának, köztük az 1a-, 1b-, 2a-, 3a-, 4a-, 5a- és 6a-genotípusoknak az *in vitro* szelekcióját végezték el sejtkultúrában. 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 újr fertőződött 1a-genotípusú HCV-vel, őt kizártak 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 Epclusa-kezelésben részesülő betegnél jelent meg kis mennyiségű (< 5%) NS5B S282T, valamint L159F.

A kiindulási rezisztenciával társuló HCV-variánsok hatása a kezelés kimenetelére

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

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

az 1-es genotípusú (23%), 3-as genotípusú (16%), illetve 5-ös genotípusú (18%) HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

A kiindulási RAV-oknak nem volt releváns hatása az 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek SVR12 arányára, amint az a 8. táblázatban látható. Azoknál a 3-as genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknél a kiinduláskor Y93H NS5A RAV volt kimutatható, alacsonyabb volt az SVR12 aránya, mint azoknál a betegeknél, akiknél a 12 hetes kezelést követően nem volt Y93H detektálható – amint ez a 9. táblázatban látható. Az ASTRAL-3 vizsgálatban a kiinduláskor az Epclusa kezelésben részesülő betegek 9%-ánál mutattak ki Y93H RAV-ot.

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

	Epclusa 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)

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

	Epclusa 12 hét		
	Minden vizsgálati alany (n = 274)	Cirrrosisos (n = 80)	Nem cirrrosisos (n = 197)
Összesített 95%-os CI	95,3% (263/274) 92,9% – 98,0%	91,3% (73/80) 82,8% – 96,4%	97,9% (190/194) 92,8% – 98,6%
SVR Y93H mellett 95%-os CI	84,0% (21/25) 63,9% – 95,5%	50,0% (2/4) 6,8% – 93,2%	90,5% (19/21) 69,6% – 98,8%
SVR Y93H nélkül 95%-os CI	96,4% (242/249) 94,3% – 98,9%	93,4% (71/76) 85,3% – 97,8%	98,8% (171/173) 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 betegeknél. 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 10. táblázatban látható a 12 hetes Epclusa + RBV kezelésben részesülő betegek SVR12 aránya kiindulási NS5A RAV-ok mellett, és azok hiányában.

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Az NS5A és az NS5B RAV-ok jelenléte nem befolyásolta a kezelés eredményét; az összes kiindulási NS5A (n=29) vagy NS5B NI (n=6) RAV beteg elérte az SVR-t 12 hetes Epclusa-kezelést követően.

Keresztrezisztencia

In vitro adatok szerint a ledipasvir és daklatasvir elleni rezisztenciát előidéző NS5A RAV-ok érzékenyek maradtak a velpataszvirral szemben. A velpataszvir teljes mértékben aktív volt az NS5B-ben kialakult, szofoszbuvir rezisztenciával társuló S282T szubsztitúcióval szemben, míg az NS5A-ban bekövetkezett, velpataszvir rezisztenciával társuló összes szubsztitúció teljes mértékben érzékeny volt szofoszbuvirra. A szofoszbuvir és a velpataszvir egyaránt teljes mértékben aktív volt a más hatásmechanizmussal rendelkező, közvetlen hatású vírusellenes szerekkel, mint például az NS5B nem nukleozid típusú inhibitoraival és NS3 proteázinhibitorokkal szembeni rezisztenciát eredményező szubsztitúciókkal szemben is. Az Epclusa hatásosságát nem mérték fel olyan betegeknél, 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-vel fertőzött, cirrhosisban nem szenvedő és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, egy III. fázisú vizsgálatban 1-6-os genotípusú HCV-vel fertőzött, dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, egy III. fázisú vizsgálatban, HCV/HIV-1 vírusokkal egyidejűleg fertőzött, 1-6-os genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél, valamint egy II. fázisú vizsgálatban, HCV-fertőzött és hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegeknél, amint az a 11. táblázatban látható.

11. 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 (Kezelt betegek száma)
ASTRAL-1	1-es, 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosis	Epclusa 12 hét (624) Placebo 12 hét (116)
ASTRAL-2	2-es genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosis	Epclusa 12 hét (134) SOF+RBV 12 hét (132)

Vizsgálat	Populáció	Vizsgálati karok (Kezelt betegek száma)
ASTRAL-3	3-as genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosis	Epclusa 12 hét (277) SOF+RBV 24 hét (275)
ASTRAL-4	1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus TN és TE CPT B stádiumú dekompenzált cirrhosis	Epclusa 12 hét (90) Epclusa+RBV 12 hét (87) Epclusa 24 hét (90)
ASTRAL-5	1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosis, HCV/HIV-1 vírusokkal egyidejűleg fertőzött	Epclusa 12 hét (106)
GS-US-342-4062	TN és TE cirrhosis nélkül vagy cirrhosis, hemodialízis-kezelést igénylő ESRD-vel.	Epclusa 12 hét (59)

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 ttkg alatti testtömegű betegeknek napi 1000 mg, a legalább 75 kg testtömegű betegeknek pedig napi 1200 mg, két adagra osztva), és két adagra osztva alkalmazták szofoszbuvirral kombinációban az ASTRAL-2 és ASTRAL-3 vizsgálatokban, illetve Epclusa-val kombinációban az ASTRAL-4 vizsgálatban. A ribavirin dózismódosításait a ribavirin alkalmazási előírásainak megfelelően végezték el. A klinikai vizsgálatok során a szérumban HCV RNS-szintjét a COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-tesztel (2.0-ás változat) mérték, a vizsgálat alsó 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 betegeknek. 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-val kezelt és a placebocsoport 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 ttkg/m²; az 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzés aránya sorrendben 53%, 17%, 19%, 5%, illetve 7%; 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 12. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-1 vizsgálatban HCV-genotípusonként. A placebocsoportban egyetlen beteg sem ért el SVR12-t.

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

	Epclusa 12 hét (n = 624)							
	Összesen (Minden GT) (n = 624)	GT-1 (n = 210)			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Összesen (n = 328)				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél								
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapszus ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Egyéb ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotípus

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

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

Az ASTRAL-2 randomizált, nyílt elrendezésű 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 kiegyenlítettek 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 ttkg/m²; 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 13. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-2 vizsgálatban.

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

	Epclusa 12 hét (n = 134)	SOF+RBV 12 hét (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/134	0/132
Relapszus ^a	0/133	5% (6/132)
Egyéb ^b	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 superioritást 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 elrendezésű 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 kiegyenlítettek 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 tkg/m^2 ; 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 14. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-3 vizsgálatban.

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

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

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

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

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

Az egyes kiválasztott alcsoportok SVR12 válaszarányai a 15. táblázatban láthatók.

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

	Epclusa 12 hét		SOF+RBV 24 hét^a	
SVR12	Korábban nem kezelt (n = 206)	Korábban már kezelt (n = 71)	Korábban nem kezelt (n = 201)	Korábban már kezelt (n = 69)
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 kombinációval kezelt 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 elrendezésű vizsgálat volt, 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzött, CPT B stádiumú cirrhosisban szenvedő betegeknél. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták 12 hetes Epclusa, 12 hetes Epclusa + RBV, illetve 24 hetes Epclusa kezelésben részesülő csoportokba. A randomizációt a HCV-genotípusok (1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, 6-os és nem meghatározott) szerint rétegezték.

A kezelési csoportok demográfiai és kiindulási jellemzői 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 ttkg/m². 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 16. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-4 vizsgálatban HCV-genotípusonként.

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

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

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 17. 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.

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

	Epclusa 12 hét	Epclusa + RBV 12 hét	Epclusa 24 hét
A virológiai válasz hiánya (relapszus vagy a kezelés sikertelensége)			
1-es genotípus^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
1a-genotípus	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
1b-genotípus	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
3-as genotípus	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Egyéb^d	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 18. táblázatban találhatók.

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

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encephalopathia
Kezelés utáni 12. hét (N = 236), % (n/N)					
Csökkent 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
Kezelés utáni 24. hét (N = 236), % (n/N)					
Csökkent 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 (I202)

Az ASTRAL-5 a 12 hetes Eplusa-kezelést értékelte olyan 1-es, 2-es, 3-as vagy 4-es HCV-fertőzött betegeknél, 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), rilpivirinnel, 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 ttkg/m², 19 betegnél (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 19. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-5 vizsgálatban HCV-genotípusonként.

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

	Eplusa 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 betegeknél							
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapszus ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Egyéb ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

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, 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.

Vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálat – 4062-es számú vizsgálat

A 4062-es számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amely 12 hetes, Epcusával végzett kezelést értékelt 59, HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegnél. Az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 6-os genotípusú vagy nem meghatározott HCV-fertőzésben szenvedő betegek aránya sorban 42%, 12%, 27%, 7%, 3% és 9% volt. A vizsgálat kezdetekor a betegek 29%-ának volt cirrhosisa, 22%-uk részesült már kezelésben, 32%-uk részesült vesetranszplantációban, 92%-uk részesült aktuálisan hemodialízis-kezelésben, 8%-uk pedig peritoneális dialízisben; a dialízis átlagos időtartama 7,3 év volt (0-40 év közötti tartomány). A teljes SVR arány 95% volt (56/59); azon három beteg közül, akik nem érték el az SVR12-t, egy átesett Epcusa kezelésen és relapszált, kettő pedig nem felelt meg a virológiai válasz hiányára vonatkozó kritériumoknak.

Gyermekek és serdülők

A 12 hetes szofosbuvir/velpataszvir-kezelés hatásosságát legalább 3 éves gyermek- és serdülőkorú HCV-fertőzött betegeknek egy 214 HCV-fertőzött beteg bevonásával végzett II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban értékelték.

12– < 18 éves betegek:

A szofosbuvir/velpataszvir kombinációt 102, 12– < 18 éves korú 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél értékelték ki. Összesen 80 beteg (78%) nem kapott korábban kezelést, 22 beteg (22%) pedig már részesült kezelésben. A medián életkor 15 év volt (tartomány: 12-17); A betegek 51%-a neme szerint nő volt; 73% volt fehér bőrű, 9% volt fekete bőrű és 11% volt ázsiai; 14% volt hispán/latin; az átlagos testtömeg-index 22,7 kg/m² volt (tartomány: 12,9-48,9 kg/m²); az átlagos testtömeg 61 kg (tartomány 22–147 kg); 58%-nak a kiindulási HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml volt; az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött alanyok aránya sorban 74%, 6%, 12%, 2% és 6% volt; egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek nagy része (89%) vertikális átvitel útján fertőződött meg.

Az SVR arány összességében 95% (97/102) volt, 93% (71/76) volt az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknek, és 100% volt a 2-es (6/6) genotípusú, 3-as genotípusú (12/12), 4-es genotípusú (2/2) és 6-os genotípusú (6/6) HCV-vel fertőzött betegeknek. Egy betegnél, aki korán abbahagyta a kezelést, relapszus következett be; a másik négy olyan beteg, aki nem érte el az SVR12-t, nem teljesítette a virológiai válasz hiánya kritériumát (pl. elvesztek az utánkövetés számára).

6– < 12 éves betegek:

A szofosbuvir/velpataszvir kombinációt 71, 6 éves kortól a 12. évet még be nem töltött korú, 1-es, 2-es, 3-as és 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél értékelték ki. Összesen 67 beteg (94%) nem kapott korábban kezelést, 4 beteg (6%) pedig már részesült kezelésben. A medián életkor 8 év volt (tartomány: 6–11); A betegek 54%-a neme szerint nő volt; 90% volt fehér bőrű, 6% volt fekete bőrű és 1% volt ázsiai; 10% volt hispán/latin; az átlagos testtömeg-index 17,4 kg/m² volt (tartomány: 12,8-30,9 kg/m²); az átlagos testtömeg 30 kg (tartomány 18–78 kg); 48%-nak a kiindulási HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml volt; az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es genotípussal fertőzött alanyok aránya sorban 76%, 3%, 15% és 6% volt; egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek nagy része (94%) vertikális átvitel útján fertőződött meg.

Az SVR arány összességében 93% (66/71) volt, 93% (50/54) volt az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknek, 91% (10/11) volt a 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött és 100% a 2-es (2/2) és 4-es (4/4) genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknek. Egy betegnél alakult ki a kezelés során virológiai válaszhiány; a másik négy olyan beteg, aki nem érte el az SVR12-t, nem teljesítette a virológiai válasz hiánya kritériumát (pl. elvesztek az utánkövetés számára).

3 és < 6 év közötti betegek:

A szofoszbuvir/velpataszvir 41, korábban nem kezelt, 1-es, 2-es, 3-as és 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, 3 és < 6 éves kor közötti alanyon értékelték. A medián életkor 4 év volt (tartomány: 3–5 év); az alanyok 59%-a lány volt; 78%-uk fehér és 7%-uk fekete bőrű; 10%-uk hispán/latin származású; az átlagos testtömegindex 17,0 kg/m² volt (tartomány: 13,9–22,0 kg/m²); az átlagos testtömeg 19 kg volt (tartomány: 13–35 kg); 49%-uknak a kiindulási HCV RNS-szintje $\geq 800\,000$ NE/ml volt; az 1-es, a 2-es, a 3-as és a 4-es genotípusú HCV-fertőzött alanyok aránya az előbbi sorrendnek megfelelően 78%, 15%, 5% és 2% volt; egyetlen alany sem szenvedett ismert cirrhosisban. Az alanyok többsége (98%) vertikális átvitel útján fertőződött.

Az SVR arány összességében 83% (34/41) volt, az 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő alanyoknál 88% (28/32), a 2-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő alanyoknál 50% (3/6), a 3-as genotípusú (2/2) és a 4-es genotípusú (1/1) HCV-fertőzésben szenvedő alanyoknál pedig 100% volt. Egyetlen alanyonál sem fordult elő a kezelés során a virológiai válasz elmaradása vagy relapszus. Az a hét alany, aki nem érte el az SVR12-t, nem felelt meg a virológiai válasz elmaradása kritériumainak (pl. elveszték az utánkövetés számára).

Idősek

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. Az Epclusa *per os* bevitelét követően a szofoszbuvir gyorsan felszívódott, és a medián plazma csúskoncentrációt az adag bevétel után 1 órával mérték. A GS-331007 medián plazma csúskoncentrációját az adag bevétel után 3 órával mérték. A velpataszvir medián plazma csúskoncentrációját az adag bevétel után 3 órával mérték.

HCV-fertőzött betegeknel végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC₀₋₂₄-értékek mértani átlaga a szofoszbuvir (n = 982) esetében 1260 ng×h/ml, GS-331007 (n = 1428) esetében 13 970 ng×h/ml, míg velpataszvir (n = 1425) esetében 2970 ng×h/ml volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} a szofoszbuvir esetében 566 ng/ml, a GS-331007 esetében 868 ng/ml, míg a velpataszvir esetében 259 ng/ml volt. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC₀₋₂₄ és C_{max}-értékei hasonlóak voltak egészséges felnőtt alanyokban és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknel. Az egészséges alanyokhoz képest (n = 331) a velpataszvir AUC₀₋₂₄ 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 bevétel 34%-kal, illetve 21%-kal növelte a velpataszvir AUC_{0-inf}-értékeit, és 31%-kal, illetve 5%-kal növelte a velpataszvir C_{max}-értékeit. A közepes vagy magas zsírtartalmú étkezés 60%-kal, illetve 78%-kal növelte a szofoszbuvir AUC_{0-inf}-értékeit, de nem befolyásolta jelentősen a szofoszbuvir C_{max}-értékeit. A közepes vagy magas zsírtartalmú étkezés nem változtatta meg a GS-331007 AUC_{0-inf}-értékeit, de 25%-kal, illetve 37%-kal növelte annak C_{max}-értékeit. A III. fázisú vizsgálatokban hasonló válaszarányok voltak megfigyelhetők az Epclusa-val étkezés közben, illetve étkezés nélkül kezelt 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 µg/ml-es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [¹⁴C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazásakor a [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os orális adagjának alkalmazását követően a [¹⁴C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofoszbuvir vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofoszbuvir. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő eliminációs útvonala. Az Eplusa alkalmazását követően a szofoszbuvir terminális felezési idejének mediánja 0,5 óra, míg a GS-331007-é 25 óra.

A [¹⁴C]-velpataszvir egyszeri, 100 mg-os orális adagjának alkalmazását követően a [¹⁴C]-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 Eplusa alkalmazását követően a velpataszvir terminális felezési idejének mediánja megközelítőleg 15 óra.

Linearitás/nem-linearitás

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

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

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

A velpataszvir a P-gp-, a BCRP-, az OATP1B1- és az OATP1B3-gyógyszertranszporterek gátlója, és a fenti transzporterekkel való kölcsönhatását elsősorban a felszívódás folyamata korlátozza. Klinikailag releváns plazmakoncentráció mellett a velpataszvir nem inhibitora az epesó exportpumpa (BSEP), nátrium-taurolát kotranszporter-fehérje (NTCP), OATP2B1- és OATP1A2-májtranszportereknek, illetve az organikus kationtranszporternek (OCT)-1, az OCT-2, OAT1-, OAT3-vesetranszportereknek, 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 különleges betegcsoportok 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 20. táblázat összefoglalja a különböző fokú vesekárosodás (RI) azon hatásait, amelyeket az Eplusa komponenseinek expozícióira gyakorol, összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel, ahogy az a szövegben az alábbiakban leírva szerepel.

20. táblázat: A különböző fokú vesekárosodás hatása a szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir expozíciókra (AUC), összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel

	HCV-negatív alanyok					HCV-fertőzött alanyok	
	Enyhe RI (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/ perc/ 1,73 m ²)	Közepesen súlyos RI (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/ perc/1,73 m ²)	Súlyos RI (eGFR < 30 ml/per c/1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD		Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc/1, 73 m ²)	Hemodia- lízist igénylő ESRD
	Adagolás 1 órával a hemodialízis előtt	Adagolás 1 órával a hemodialízis után					
szofoszbuvir	1,6-szoros ↑	2,1-szeres ↑	2,7-szeres ↑	1,3-szoros ↑	1,6-szoros ↑	~2-szeres ↑	1,8-szoros ↑
GS-331007	1,6-szoros ↑	1,9-szeres ↑	5,5-szeres ↑	≥ 10 -szeres ↑	≥ 20 -szoros ↑	~7-szeres ↑	18-szoros ↑
velpataszvir	-	-	1,5-szörös ↑	-	-	-	1,4-szeres ↑

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepes fokú (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknek vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően, normális vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²) betegekhez viszonyítva. 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.

Azon súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-fertőzött betegeknek, akik 200 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10), vagy akik 400 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10) 24 héten át, illetve akik 90/400 mg ledipasvir/szofoszbuvir kezelésben részesültek (n = 18) 12 héten át, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikája konzisztens volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknek tapasztaltakkal.

A velpataszvir farmakokinetikáját súlyos (a Cockcroft-Gault-képlet alapján eGFR < 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív betegeknek vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően.

A szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir farmakokinetikáját vizsgálták HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő és 12 héten át Epclusa kezelésben részesülő betegeknek (n = 59), és összehasonlították vesekárosodás nélküli betegek bevonásával végzett II.-III. fázisú szofoszbuvir/velpataszvir klinikai vizsgálatokban tapasztaltakkal.

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 felnőtt betegeknek. A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofoszbuvir AUC₀₋₂₄-értéke 126%-kal volt magasabb a közepes mértékű, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedőknél, míg a GS-331007 AUC₀₋₂₄-értéke 18, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött felnőtt betegeknek 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 felnőtt betegeknek vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális májfunkciójú betegekkel összehasonlítva a velpataszvir teljes plazmaexpozíciója (AUC_{inf}) hasonló volt a közepes mértékű és súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A HCV-fertőzött betegeknek 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 felnőtteknél nincs jelentős hatása a szofoszbuvir-, illetve velpataszvir-expozícióra.

Gyermekek és serdülők

A szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir expozíciók az olyan legalább 3 éves gyermek- és serdülőkorú betegeknek, akik napi egyszeri 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg vagy 150 mg/37,5 mg szofoszbuvir/velpataszvir dózist kaptak szájon át, hasonlóak voltak a napi egyszeri 400 mg/100 mg szofoszbuvir/velpataszvir dózissal kezelt felnőttekéhez.

A szofoszbuvir, GS-331007 és velpataszvir farmakokinetikáját 3 évesnél fiatalabb gyermek betegeknek 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* vizsgálatssorozatokban, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is. Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg teratogén hatást a szofoszbuvirral végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során. Patkányoknál végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok során a szofoszbuvir nem gyakorolt nemkívánatos hatást a viselkedésre, szaporodásra, illetve az utódok fejlődésére.

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

Velpataszvir

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

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 fejlődéstudományi vizsgálatok során nem figyeltek meg teratogén hatásokat, az AUC-expozíciók sorrendben 31-szer, illetve 6-szor voltak magasabbak, mint az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció. Nyulaknál azonban találtak lehetséges teratogén hatást, az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció legfeljebb 0,7-szeres AUC-expozíciója mellett megfigyelt belső szervi elváltozások összesített számának növekedésében. Az eredmény humán relevanciája nem ismert. Patkányoknál végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok során a velpataszvir 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 (E1208)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol) (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztos zárókupakkal rendelkező, 28 darab filmtablettát és poliészter vatta tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

Kiszerelés: 1 darab, 28 filmtablettát tartalmazó tartály.

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
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1116/001
EU/1/16/1116/002

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. március 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epclusa 200 mg/50 mg bevont granulátum tasakban
Epclusa 150 mg/37,5 mg bevont granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Epclusa 200 mg/50 mg bevont granulátum tasakban

200 mg szofoszbuvirt és 50 mg velpataszvirt tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyag

304 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) tasakonként.

Epclusa 150 mg/37,5 mg bevont granulátum tasakban

150 mg szofoszbuvirt és 37,5 mg velpataszvirt tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyag

228 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont granulátum.

Epclusa 200 mg/50 mg orális granulátum, egységadagos tasakban (tasakonként 100 orális granulátumot tartalmaz, 2,0/0,5 mg/granulátum hatóanyaggal)

Fehér vagy törtfehér színű, bevont, 2 mm átmérőjű granulátumok tasakban.

Epclusa 150 mg/37,5 mg orális granulátum, egységadagos tasakban (tasakonként 75 orális granulátumot tartalmaz, 2,0/0,5 mg/granulátum hatóanyaggal)

Fehér vagy törtfehér színű, bevont, 2 mm átmérőjű granulátumok tasakban.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Epclusa legalább 3 éves korú betegek 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 adagját legalább 3 éves gyermek és serdülő betegeknél a testtömeg alapján kell kiszámítani (a 3. táblázatban megadottak szerint), és a gyógyszer bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül (lásd 5.2 pont).

Az Epclusa tabletta a krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegek kezelésére rendelkezésre áll. Kérjük, olvassa el az Epclusa 400 mg/100 mg vagy 200 mg/50 mg filmtabletta alkalmazási előírását.

1. táblázat: Ajánlott kezelés és időtartam felnőtteknek a HCV genotípusától függetlenül

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

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

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

Felnőtteknek az alábbi adagolás ajánlott, amelyben a ribavirin napi két adagra van felosztva, és étkezés közben kell bevenni:

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

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

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

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

3. táblázat: Az Epclusa orális granulátum* alkalmazásakor ajánlott kezelés és időtartam 3 évesnél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél a HCV genotípusától függetlenül

Testtömeg (kg)	Epclusa granulátum adagolása	Szofoszbuvir/Velpataszvir napi adag	Ajánlott kezelési rend
≥ 30	két, 200 mg/50 mg granulátumot tartalmazó tasak naponta egyszer	400 mg/100 mg naponta	Epclusa 12 hétig
17– < 30	egy, 200 mg/50 mg granulátumot tartalmazó tasak naponta egyszer	200 mg/50 mg naponta	
<17	egy, 150 mg/37,5 mg granulátumot tartalmazó tasak naponta egyszer	150 mg/37,5 mg naponta	

* Az Epclusa tablettát a krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegek kezelésére rendelkezésre áll. Kérjük, olvassa el az Epclusa 400 mg/100 mg vagy 200 mg/50 mg tabletták alkalmazási előírását.

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

Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy amennyiben elmulasztanak bevenni egy adag Epclusa-t, és még nem telt el 18 óra a szokásos időponthoz képest, akkor a lehető leghamarabb vegyenek be egy másik adagot, és ezután a szokásos időben vegyék be következő adagot. Ha már eltelt 18 óra, a betegeknek azt kell mondani, hogy várjanak, és a következő Epclusa adagot a szokásos időpontban vegyék be. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vegyenek be kétszeres adagot az Epclusa tablettából.

Felnőttek, akiknél korábban már egy NS5A-t tartalmazó protokoll szerinti kezelés sikertelen volt
Megfontolható az Epclusa + ribavirin 24 héten át (lásd 4.4 pont).

Idősek

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

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az Epclusa adagjának módosítása.

Súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²), illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegek vonatkozásában csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. Az Epclusa dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más kezelési lehetőség (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

Az Epclusa biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Epclusa bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül.

Az Epclusa orális granulátum lenyelésének megkönnyítésére használhat ételt vagy vizet, az alábbiakban részletezett módon. Az Epclusa orális granulátum lenyelhető akár étel vagy víz nélkül is.

Az Epclusa orális granulátum étellel történő bevétele a lenyelés megkönnyítése érdekében

A granulátum lenyelhetőségét elősegítő étellel történő beadáshoz a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a granulátumot egy vagy több kanál nem savas, legfeljebb szobahőmérsékletű, lágy ételre kell szórniuk. A betegeknek meg kell mondani, hogy az Epclusa orális granulátumot az étellel való óvatos összekeverést követő 15 percen belül be kell vegyék, és a keserű íz elkerülése érdekében a teljes tartalmat rágás nélkül kell lenyelniük. Nem savas ételek közé tartozik például a csokoládészirup és a fagylalt.

Az Epclusa orális granulátum vízzel történő bevétele a lenyelés megkönnyítése érdekében

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ha a granulátumot vízzel veszik be, akkor a granulátumokat közvetlenül a szájukba vegyék be és vízzel nyeljék le. A betegeknek meg kell mondani, hogy a tasak(ok) teljes tartalmát rágás nélkül nyeljék le.

Az Epclusa orális granulátum bevétele étel vagy víz nélkül

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy amennyiben a granulátumot étel vagy víz nélkül veszik be, a granulátumokat közvetlenül a szájukba vegyék be és nyeljék le. A betegeknek meg kell mondani, hogy a tasak(ok) teljes tartalmát rágás nélkül nyeljék le (lásd 5.2. pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

Az erős P-glikoprotein- (P-gp-) és/vagy erős citokróom-P450-induktorként viselkedő gyógyszerek (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közösleges orbáncfü) (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

Életet veszélyeztető, súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó terápiát amiodaronnal együtt alkalmazták. A bradycardia általában órákon–napokon belül kialakult, de a hosszabb idő elteltével jelentkező esetek többségét legfeljebb 2 héttel a HCV-kezelés elkezdése után figyelték meg.

Az amiodaron az Epclusa-val kezelt betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb választható antiaritmias kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, akkor az első 48 órában ajánlott a kardiális funkciók monitorozása fekvőbeteg intézményben, ezt követően pedig a pulzusszám ellenőrzése napi rendszerességgel ambuláns körülmények között vagy önellenőrzéssel legalább a kezelés első 2 hetében.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is a fent részletezett szívmonitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük az Epclusa-kezelést.

Mindegyik, az amiodaronnal egyidejűleg vagy röviddel azelőtt kezelt beteg figyelmét fel kell hívni a bradycardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

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

Hepatitis B-vírus- (HBV-) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális gyógyszerekkel végzett 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.

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

Biztonságossági adatok csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) és hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegeknél. Az Epclusa dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más kezelési lehetőség (lásd 5.1 és 5.2 pont). 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- induktorokkal és/vagy közepesen erős CYP-induktorokkal történő alkalmazás

A közepesen erős P-gp- és/vagy közepesen erős CYP-induktorként viselkedő gyógyszerek (például efavirenz, modafinil, oxkarbazepin vagy rifapentin) 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 tabletta 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 cukorbetegknél

A cukorbetegség javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglykaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbeteg glükózsztíkját szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségre alkalmazott kezelést módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

CPT C stádiumú cirrhosis

Az Epclusa biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták CPT C stádiumú cirrhosisban szenvedő betegekben (lásd 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.

Segédanyagok

A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások 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 szubsztátjai, megnöveli e gyógyszerek expozícióját. A 4. táblázatban példák láthatók a P-gp (digoxin), a BCRP (rozuvasztatin), illetve OATP (pravasztatin) szenzitív szubsztátjaival való kölcsönhatásokra.

Más gyógyszerek Epclusa-ra gyakorolt potenciális hatása

A szofoszbuvir és a velpataszvir szubsztátja a P-gp és a BCRP gyógyszertranszporternek. A velpataszvir az OATP1B-gyógyszertranszporternek is szubsztátja. *In vitro* a velpataszvir CYP2B6, CYP2C8 és CYP3A4 általi lassú metabolikus turnover-t is megfigyelték. Az erős P-glikoprotein (P-gp) és/vagy erős CYP2B6-, CYP2C8-, illetve CYP3A4-induktorként viselkedő gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közösleges orbáncfű) 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 és/vagy közepesen erős CYP-induktorként viselkedő gyógyszerek (például efavirenz, modafinil, oxkarbazepin vagy rifapentin) csökkenthetik a szofoszbuvir vagy a velpataszvir 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 gyógyszerek együttes alkalmazása megnövelheti a szofoszbuvir, illetve velpataszvir plazmakoncentrációját. Az OATP-t, CYP2B6-ot, CYP2C8-at, illetve CYP3A4-et gátló gyógyszerek megnövelhetik a velpataszvir plazmakoncentrációját. Az Epclusa alkalmazása mellett nem várható P-gp, BCRP, OATP, illetve CYP450 által mediált, klinikailag jelentős gyógyszerköcsönhatások, 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.

Közvetlenül ható antivirális gyógyszerekkel végzett kezelés (DAA-kezelés) hatása a máj által metabolizált gyógyszerekre

A máj által metabolizált gyógyszerek (például immunszuppresszáns gyógyszerek, mint a kalcineurin-gátlók) farmakokinetikáját befolyásolhatják a DAA-kezelés során bekövetkező, a HCV vírus clearance-ével összefüggő májfunkció-változások.

Az Epclusa és egyéb gyógyszerek közötti interakció

A 4. 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 gyógyszerköcsönhatások a szofoszbuvir/velpataszvir kombinációval vagy a velpataszvirral és szofoszbuvirral, mint önállóan alkalmazott szerekkel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy előrejelzett gyógyszer-interakciók, amelyek a szofoszbuvir/velpataszvir alkalmazása mellett előfordulhatnak. A táblázat nem tartalmaz minden információt.

4. táblázat: Az Epclusa és egyéb gyógyszerek közötti interakció

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

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-receptor antagonisták</i>					
Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag) ^c Famotidin az Epclusa-val együtt bevéve ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (A gyomor pH-értéke nő)	Szofoszbuvir	↔	↔		H ₂ -receptor antagonisták adhatók az Epclusa-val együtt vagy attól időben elcsúsztatva, napi kétszer 40 mg famotidinnak megfelelő adagot nem meghaladó adagokban.
	Velpataszvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag) ^c Famotidin 12 órával az Epclusa előtt bevéve ^d (A gyomor pH-értéke nő)	Szofoszbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpataszvir	↔	↔		
<i>Protonpumpagátlók</i>					
Omeprazol (20 mg-os egyszeri adag)/szofoszbuvir/ velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag éhgyomorra) ^c Omeprazol az Epclusa-val együtt bevéve ^d Lanzoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Ezomeprazol ^e (A gyomor pH-értéke nő)	Szofoszbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		A protonpumpagátlókkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis szükséges, az Epclusa-t étkezés közben, a 20 mg omeprazolhoz hasonló protonpumpagátló dózis bevétele előtt 4 órával kell alkalmazni.
	Velpataszvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg-os egyszeri adag)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg-os egyszeri adag étkezés után) ^c Omeprazol 4 órával az Epclusa után bevéve ^d (A gyomor pH-értéke nő)	Szofoszbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpataszvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARRITMIÁS SZEREK					
Amiodaron	Az amiodaron-, velpataszvir- és szofoszbuvir-koncentrációra gyakorolt hatás nem ismert.				Az amiodaron egyidejű alkalmazása szofoszbuvirt tartalmazó terápiával súlyos tünetekkel járó bradycardiát eredményezhet. Csak akkor alkalmazható, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek az Epclusa-val történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
Digoxin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Epclusa és a digoxin egyidejű alkalmazása megnövelheti a digoxin koncentrációját. Elővigyázatosság indokolt, és a digoxin terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Epclusa-val való egyidejű alkalmazás esetén.
Digoxin (0,25 mg-os egyszeri adag) ^{f/} velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				
(P-gp-gátlás)	Megfigyelt: Digoxin	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULÁNSOK					
Dabigatrán-etexilát	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↑ Dabigatrán ↔ Szofoszbuvir ↔ Velpataszvir				A dabigatrán-etexilát és Epclusa 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.
(P-gp-gátlás)					
K-vitamin antagonisták	A gyógyszer-kölcsönhatásokat nem vizsgálták.				Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin antagonista esetében. Erre az Epclusa kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.
ANTIKNVULZÁNSOK					
Fenitoin Fenobarbitál	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				Az Epclusa és a fenobarbitál, illetve a fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
(P-gp- és CYP-indukció)					
Karbamazepin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Velpataszvir				Az Epclusa és a karbamazepin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
(P-gp- és CYP-indukció)	Megfigyelt: Szofoszbuvir	↓0,52 (0,43; 0,62)	↓0,52 (0,46; 0,59)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Oxkarbazepin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				Az Epclusa és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir és velpataszvir koncentrációját, ami az Epclusa csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ANTIFUNGÁLIS SZEREK					
Ketokonazol	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Epclusa, illetve a ketokonazol adagjának módosítása nem szükséges.
Ketokonazol (200 mg napi kétszer)/velpataszvir (100 mg egyszeri adag) ^d (P-gp- és CYP-gátlás)	A ketokonazol-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Ketokonazol				
Itrakonazol ^e Vorikonazol ^e Pozakonazol ^e Izavukonazol ^e	Megfigyelt: Velpataszvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
ANTIMIKOBAKTERIALIS SZEREK					
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^d (P-gp- és CYP-indukció)	A rifampicin-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Rifampicin				Az Epclusa és a rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	Megfigyelt: Szofoszbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer)/velpataszvir (100 mg egyszeri adag) (P-gp- és CYP-indukció)	A rifampicin-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Rifampicin				
	Megfigyelt: Velpataszvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Velpataszvir				Az Epclusa és a rifabutin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	Megfigyelt: Szofoszbuvir	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifapentin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				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).
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: REVERZ TRANSZKRIPTÁZ-GÁTLÓK					
Tenofovir-dizoproxil-fumarát	Kimutatták, hogy az Epclusa növeli a tefonovir-expozíciót (P-gp gátlás). A tefonovir-expozíció növekedése (AUC és C _{max}) mintegy 40–80% a különböző HIV elleni terápiák részeként együttesen alkalmazott Epclusa- és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin-kezelés során. Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg részesülnek tenofovir-dizoproxil-fumarát- és Epclusa-kezelésben, figyelni kell a tenofovir-dizoproxil-fumaráttal járó nemkívánatos reakciók 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) ^{c,d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát és az Epclusa egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a velpataszvir koncentrációját. Az Epclusa és efavirenz-tartalmú kezelések együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
	Szofoszbuvir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpataszvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36 ; 0,52)	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/25/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{c,d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Az Epclusa, illetve az emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HIV-PROTEÁZ-INHIBITOROK					
Ritonavirral felerősített atazanavir (300/100 mg, naponta egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{c,d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Az Epclusa, a (ritonavirral felerősített) atazanavir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Ritonavirral felerősített darunavir (800/ 100 mg, naponta egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{c,d}	Darunavir	↔	↔	↔	Az Epclusa, a (ritonavirral felerősített) darunavir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Szofoszbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpataszvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Ritonavirral felerősített lopinavir (4x200 mg/ 50 mg, naponta egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{c,d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Az Epclusa, a lopinavir (ritonavirral felerősített), illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Szofoszbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpataszvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZGÁTLÓK					
Raltegravir (400 mg, naponta egyszer) ^g + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{c,d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Az Epclusa, a raltegravir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir /kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát (150/150/200 mg/10 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{c,d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Az Epclusa, illetve az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Kobicisztát	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir-alafenamid	↔	↔		
	Szofoszbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpataszvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegravir /kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (150/150/200/ 300 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{c,d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Az Epclusa, illetve az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Kobicisztát	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg, naponta egyszer)/szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Az Epclusa, illetve a dolutegravir adagjának módosítása nem szükséges.
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK					
Közönséges orbáncfű (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir				Az Epclusa és a közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HMG-CoA-REDUKTÁZ-INHIBITOROK					
Atorvasztatin (40 mg egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg napi egyszeri adag) ^d	Megfigyelt: Atorvasztatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1, 5; 1,6)		Az Epclusa, illetve az atorvasztatin adagjának módosítása nem szükséges.
Rozuvasztatin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Epclusa 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 Epclusa-val egyidejűleg.
Rozuvasztatin (10 mg-os egyszeri adag)/velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) ^d	Megfigyelt: Rozuvasztatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(OATP1B- és BCRP-gátlás)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				
Pravasztatin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. Várt: ↔ Szofoszbuvir				Az Epclusa, illetve a pravasztatin adagjának módosítása nem szükséges.
Pravasztatin (40 mg-os egyszeri adag)/velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) ^d	Megfigyelt: Pravasztatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(OATP1B-gátlás)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir				
Egyéb sztatinok	Várt: ↑ Sztatinok				Az egyéb HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok al nem zárhatók ki az interakciók. Epclusa-val történő együttes alkalmazás esetén körültekintően figyelni kell a sztatinok alkalmazásával együtt járó mellékhatások jelentkezésére, és szükség esetén szóba jön a sztatinok dózisének csökkentése.

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				Az Epclusa-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK					
Metadon (Metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])/szofoszbuvir (400 mg, naponta egyszer) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Az Epclusa, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Szofoszbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadon	Csak a szofoszbuvirral való kölcsönhatását vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Velpataszvir				
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK					
Ciklosporin (600 mg egyszeri adag)/szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^f	Ciklosporin	↔	↔		Az együttes alkalmazás elkezdésekor az Epclusa, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a ciklosporin adagjának potenciális módosítására lehet szükség.
	Szofoszbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciklosporin (600 mg-os egyszeri adag) ^f /velpataszvir (100 mg-os egyszeri adag) ^d	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpataszvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Takrolimusz (5 mg-os egyszeri adag) ^f /szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) ^d	Takrolimusz	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Az együttes alkalmazás elkezdésekor az Epclusa, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a takrolimusz adagjának potenciális módosítására lehet szükség.
	Szofoszbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimusz	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Velpataszvir				
ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK					
Norgesztimát/etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilösztadiol 0,025 mg)/szofoszbuvir (400 mg, naponta egyszer) ^d	Norelgesztromin	↔	↔	↔	Az orális fogamzásgátlók adagjának módosítása nem szükséges.
	Norgesztrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilösztadiol	↔	↔	↔	
Norgesztimát/etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilösztadiol 0,025 mg)/velpataszvir (100 mg, naponta egyszer) ^d	Norelgesztromin	↔	↔	↔	
	Norgesztrel	↔	↔	↔	
	Etinilösztadiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65 ; 1,1)	

- a. Az önmagukban vagy kombinációban alkalmazott vizsgálati gyógyszerek mellett egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90%-os CI). Nincs hatás = 1,00.
- b. Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték.
- c. Epclusa 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 a 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 biztonságossági profilját 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött betegek összevont III. fázisú, a forgalomba hozatal utáni klinikai vizsgálatokban határozták meg. Klinikai vizsgálatok során az Epclusa alkalmazásával kapcsolatban nem tapasztaltak mellékhatást. A forgalombahozatal után súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó készítményeket amiodaronnal együtt alkalmazták, és HBV-reaktivációt figyeltek meg HCV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegekben a DAA-val történő kezelést követően (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az Epclusa alkalmazásával összefüggő mellékhatások értékelése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokon alapul. Minden mellékhatás szerepel az 5. táblázatban. A lent felsorolt mellékhatásokat szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint csoportosították. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

5. táblázat: Az Epclusa-val társított gyógyszer mellékhatások

Gyakoriság	Gyógyszer mellékhatások
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	hányás ^a
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	kiütések ^b
Nem gyakori	angioödéma ^b

a. 3 és < 6 év közötti gyermek betegeknél megfigyelt mellékhatás

b. A szofoszbuvir/velpataszvir tartalmú készítmények forgalomba hozatalát követő felügyelet (surveillance) során azonosított mellékhatás

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Szívrogtartósavarok

Súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó terápiás protokollok alkalmazása mellett amiodaront és/vagy más, a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszert is adtak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Gyakoriság nem ismert: Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

A megfigyelt mellékhatások megegyeztek az Epclusa felnőtteknél végzett klinikai vizsgálataiban megfigyelttel. A 3 és < 6 év közötti gyermekeknél a hányást az Epclusa által kiváltott nagyon gyakori mellékhatásként figyelték meg. Az Epclusa biztonságosságának felmérése legalább 3 éves betegeknél egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat (az 1143-as vizsgálat) adatain alapul, amelybe 216 olyan beteget vontak be, akiket szofoszbuvirral/velpataszvirrel kezeltek 12 héten keresztül.

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 Túladagolás

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 felnőtt önkéntesekkel végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg kedvezőtlen hatást ezeknél a dózisszinteknél. A nagyobb adagok/expozíció hatásai nem ismeretesek.

Az Eplusa túladagolásának nincsen specifikus ellenszere. Ha túladagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket. Az Eplusa túladagolásának 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: Szisztémás vírusellenes szerek; 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-polimerázt.

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 (EC₅₀) az 6. táblázatban szerepelnek. A klinikai izolátumok ellen a szofoszbuvir és a velpataszvir EC₅₀-értékei a 7. táblázatban szerepelnek.

6. táblázat: A szofoszbuvir és velpataszvir teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok elleni hatása

Replikonok genotípusa	Szofoszbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpataszvir EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d

Replikonok genotípusa	Szofoszbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpataszvir EC ₅₀ , nM ^a
6a	14 ^b	0,006-0,009
6c	NA	0,130 ^d

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.

7. 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 ₅₀ , nM (tartomány)	Klinikai izolátumok száma	Átlagos velpataszvir EC ₅₀ , 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)
6c	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 antagonist hatást.

Rezisztencia

Sejtkultúrában

A szofoszbuvirral szemben csökkent érzékenységgű 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 (IC₅₀) 8,5-24-szeres emelkedése jelezte.

A velpataszvirral szemben csökkent érzékenységgű HCV-replikonok többféle genotípusának, köztük az 1a-, 1b-, 2a-, 2b-, 3a-, 4a-, 5a- és 6a-genotípusoknak az *in vitro* szelekcióját végezték el sejtkultúrában. 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 az 1a-genotípus esetén az M28G, A92K és Y93H/N/R/W, az 1b-genotípus esetén az A92K, a 2b-genotípus esetén a C92T és Y93H/N, a 3-as genotípus esetén az Y93H, illetve a 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 újr fertőződött 1a-genotípusú HCV-vel, őt kizártak 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 Epclusa-kezelésben részesülő betegnél jelent meg kis mennyiségű (< 5%) NS5B S282T, valamint L159F.

A kiindulási rezisztenciával társuló HCV-variánsok hatása a kezelés kimenetelére

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

Három, III. fázisú klinikai vizsgálatban (ASTRAL-1, ASTRAL-2 és ASTRAL-3) elemzéseket végeztek a korábban is meglévő kiindulási NS5A RAV-ok és a kezelés kimenetele közötti összefüggés vizsgálatára cirrhosisban nem szenvedő és kompenzált cirrhosisban szenvedő 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 betegeknek 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 betegeknek.

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 8. táblázatban látható. Azoknál a 3-as genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknek, akiknél a kiinduláskor Y93H NS5A RAV volt kimutatható, alacsonyabb volt az SVR12 aránya, mint azoknál a betegeknek, akiknél a 12 hetes Epclusa-kezelést követően nem volt Y93H detektálható – amint ez a 9. táblázatban látható. Az ASTRAL-3 vizsgálatban a kiinduláskor az Epclusa kezelésben részesülő betegek 9%-ánál mutattak ki Y93H RAV-ot.

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

	Epclusa 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)

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

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

A III. fázisú vizsgálatok során egyetlen betegnek sem mutatták ki a kiindulási NS5B-szekvenciában az NS5B NI RAV S282T jelenlétét. SVR12 igazolódott mind a 77 betegnek, 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 betegnek 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 10. táblázatban látható a 12 hetes Epclusa + RBV kezelésben részesülő betegek SVR12 aránya kiindulási NS5A RAV-ok mellett, és azok hiányában.

10. táblázat: SVR12 a NS5A RAV-val rendelkező, illetve nem rendelkező betegeknél, 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.

Gyermekek és serdülők

Az NS5A és az NS5B RAV-ok jelenléte nem befolyásolta a kezelés eredményét; az összes kiindulási NS5A (n=29) vagy NS5B NI (n=6) RAV beteg elérte az SVR-t 12 hetes Epclusa-kezelést követően.

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 betegeknél, 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-vel fertőzött, cirrhosisban nem szenvedő és kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, egy III. fázisú vizsgálatban 1-6-os genotípusú HCV-vel fertőzött, dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, egy III. fázisú vizsgálatban, HCV/HIV-1 vírusokkal egyidejűleg fertőzött, 1-6-os genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél, valamint egy II. fázisú vizsgálatban, HCV-fertőzött és hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegeknél, amint az a 11. táblázatban látható.

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

Vizsgálat	Populáció	Vizsgálati karok (Kezelt betegek száma)
ASTRAL-1	1-es, 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal	Epclusa 12 hét (624) Placebo 12 hét (116)
ASTRAL-2	2-es genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal	Epclusa 12 hét (134) SOF+RBV 12 hét (132)
ASTRAL-3	3-as genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal	Epclusa 12 hét (277) SOF+RBV 24 hét (275)
ASTRAL-4	1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus TN és TE CPT B stádiumú dekompenzált cirrhosisal	Epclusa 12 hét (90) Epclusa+RBV 12 hét (87) Epclusa 24 hét (90)
ASTRAL-5	1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 6-os genotípus TN és TE cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal, HCV/HIV-1 vírusokkal egyidejűleg fertőzött	Epclusa 12 hét (106)
GS-US-342-4062	TN és TE cirrhosis nélkül vagy cirrhosisal, hemodialízis-kezelést igénylő ESRD-vel	Epclusa 12 hét (59)

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 ttkg alatti testtömegű betegeknek napi 1000 mg, a legalább 75 kg testtömegű betegeknek 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 betegeknek. 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-val kezelt és a placebocsoport 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 ttkg/m²; az 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzés aránya sorrendben 53%, 17%, 19%, 5%, illetve 7%; 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 12. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-1 vizsgálatban HCV-genotípusonként. A placebocsoportban egyetlen beteg sem ért el SVR12-t.

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

	Epclusa 12 hét (n = 624)							
	Összesen (Minden GT) (n = 624)	GT-1 (n = 210)			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Összesen (n = 328)				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél								
Kezelés közbeni virológiai eredménytelenség	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapszus ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Egyéb ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotípus

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

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

Az ASTRAL-2 randomizált, nyílt elrendezésű 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 ttkg/m²; 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 13. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-2 vizsgálatban.

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

	Epclusa 12 hét (n = 134)	SOF+RBV 12 hét (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/134	0/132
Relapszus ^a	0/133	5% (6/132)
Egyéb ^b	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 superioritást 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 elrendezésű 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 kiegyenlítettek 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 tkg/m^2 ; 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 14. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-3 vizsgálatban.

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

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

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

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

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

Az egyes kiválasztott alcsoportok SVR12 válaszarányai a 15. táblázatban láthatók.

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

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

a. A 24 hetes SOF+RBV kombinációval kezelt 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 elrendezésű vizsgálat volt, 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, illetve 6-os genotípusú HCV-fertőzött, CPT B stádiumú cirrhosisban szenvedő betegeknél. A betegeket 1:1:1

arányban randomizálták 12 hetes Epclusa, 12 hetes Epclusa + RBV, illetve 24 hetes Epclusa kezelésben részesülő csoportokba. A randomizációt a HCV-genotípusok (1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, 6-os és nem meghatározott) szerint rétegezték.

A kezelési csoportok demográfiai és kiindulási jellemzői 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 ttkg/m². 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 16. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-4 vizsgálatban HCV-genotípusonként.

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

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

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 17. 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.

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

	Epclusa 12 hét	Epclusa + RBV 12 hét	Epclusa 24 hét
A virológiai válasz hiánya (relapszus vagy sikertelenség kezelés)			
1-es genotípus^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
1a-genotípus	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
1b-genotípus	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
3-as genotípus	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Egyéb^d	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 18. táblázatban találhatók.

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

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encephalopathia
Kezelés utáni 12. hét (N = 236), % (n/N)					
Csökkent 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
Kezelés utáni 24. hét (N = 236), % (n/N)					
Csökkent 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 betegekben – ASTRAL-5 vizsgálat (1202)

Az ASTRAL-5 a 12 hetes Eplusa-kezelést értékelte olyan 1-es, 2-es, 3-as vagy 4-es HCV-fertőzött betegeknek, 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), rilpivirinnel, 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 ttkg/m², 19 betegnél (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 19. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását az ASTRAL-5 vizsgálatban HCV-genotípusonként.

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

	Eplusa 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 betegeknek							
Kezelés közbeni virologiai válasz hiánya	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapszus ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Egyéb ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

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, 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.

Vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálat – 4062-es számú vizsgálat

A 4062-es számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amely 12 hetes, Epcusával végzett kezelést értékelt 59, HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegnél. Az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 6-os genotípusú vagy nem meghatározott HCV-fertőzésben szenvedő betegek aránya sorban 42%, 12%, 27%, 7%, 3% és 9% volt. A vizsgálat kezdetekor a betegek 29%-ának volt cirrhosisa, 22%-uk részesült már kezelésben, 32%-uk részesült vesetranszplantációban, 92%-uk részesült aktuálisan hemodialízis-kezelésben, 8%-uk pedig peritoneális dialízisben; a dialízis átlagos időtartama 7,3 év volt (0-40 év közötti tartomány). A teljes SVR arány 95% volt (56/59); azon három beteg közül, akik nem érték el az SVR12-t, egy átesett Epcusa kezelésen és relapszált, kettő pedig nem felelt meg a virológiai válasz hiányára vonatkozó kritériumoknak.

Gyermekek és serdülők

A 12 hetes szofosbuvir/velpataszvir-kezelés hatásosságát legalább 3 éves gyermek- és serdülőkorú HCV-fertőzött betegeknek egy 214 HCV-fertőzött beteg bevonásával végzett II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban értékelték.

12– < 18 éves betegek:

A szofosbuvir/velpataszvir kombinációt 102, 12– < 18 éves korú 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél értékelték ki. Összesen 80 beteg (78%) nem kapott korábban kezelést, 22 beteg (22%) pedig már részesült kezelésben. A medián életkor 15 év volt (tartomány: 12–17); A betegek 51%-a neme szerint nő volt; 73% volt fehér bőrű, 9% volt fekete bőrű és 11% volt ázsiai; 14% volt hispán/latin; az átlagos testtömeg-index 22,7 kg/m² volt (tartomány: 12,9–48,9 kg/m²); az átlagos tömeg 61 kg (tartomány 22–147 kg); 58%-nak a kiindulási HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml volt; az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött alanyok aránya sorban 74%, 6%, 12%, 2% és 6% volt; egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek nagy része (89%) vertikális átvitel útján fertőződött meg.

Az SVR arány összességében 95% (97/102) volt, 93% (71/76) volt az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknek, és 100% volt a 2-es (6/6) genotípusú, 3-as genotípusú (12/12), 4-es genotípusú (2/2) és 6-os genotípusú (6/6) HCV-vel fertőzött betegeknek. Egy betegnél, aki korán abbahagyta a kezelést, relapszus következett be; a másik négy olyan beteg, aki nem érte el az SVR12-t, nem teljesítette a virológiai válasz hiánya kritériumát (pl. elvesztek az utánkövetés számára).

6– < 12 éves betegek:

A szofosbuvir/velpataszvir kombinációt 71, 6 éves kortól a 12. évet még be nem töltött korú, 1-es, 2-es, 3-as és 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél értékelték ki. Összesen 67 beteg (94%) nem kapott korábban kezelést, 4 beteg (6%) pedig már részesült kezelésben. A medián életkor 8 év volt (tartomány: 6–11); A betegek 54%-a neme szerint nő volt; 90% volt fehér bőrű, 6% volt fekete bőrű és 1% volt ázsiai; 10% volt hispán/latin; az átlagos testtömeg-index 17,4 kg/m² volt (tartomány: 12,8–30,9 kg/m²); az átlagos tömeg 30 kg (tartomány 18–78 kg); 48%-nak a kiindulási HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml volt; az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es genotípussal fertőzött alanyok aránya sorban 76%, 3%, 15% és 6% volt; egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek nagy része (94%) vertikális átvitel útján fertőződött meg.

Az SVR arány összességében 93% (66/71) volt, 93% (50/54) volt az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknek, 91% (10/11) volt a 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött és 100% a 2-es (2/2) és 4-es (4/4) genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknek. Egy betegnél alakult ki a kezelés során virológiai válaszhiány; a másik négy olyan beteg, aki nem érte el az SVR12-t, nem teljesítette a virológiai válasz hiánya kritériumát (pl. elvesztek az utánkövetés számára).

3 és < 6 év közötti betegek:

A szofoszbuvir/velpataszvir 41, korábban nem kezelt, 1-es, 2-es, 3-as és 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, 3 és < 6 éves kor közötti értékelték. A medián életkor 4 év volt (tartomány: 3-5 év); az alanyok 59%-a lány volt; 78%-uk fehér és 7%-uk fekete bőrű; 10%-uk hispán/latin származású; az átlagos testtömegindex 17,0 kg/m² volt (tartomány: 13,9–22,0 kg/m²); az átlagos testtömeg 19 kg volt (tartomány: 13-35 kg); 49%-uknak a kiindulási HCV RNS-szintje $\geq 800\,000$ NE/ml volt; az 1-es, a 2-es, a 3-as és a 4-es genotípusú HCV-fertőzött alanyok aránya az előbbi sorrendnek megfelelően 78%, 15%, 5% és 2% volt; egyetlen alany sem szenvedett ismert cirrózisban. Az alanyok többsége (98%) vertikális átvitel útján fertőződött.

Az SVR arány összességében 83% (34/41) volt, az 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő alanyoknál 88% (28/32), a 2-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő alanyoknál 50% (3/6), a 3-as genotípusú (2/2) és a 4-es genotípusú (1/1) HCV-fertőzésben szenvedő alanyoknál pedig 100% volt. Egyetlen alanyánál sem fordult elő a kezelés során virológiai válasz hiánya vagy visszaesés. Az a hét alany, aki nem érte el az SVR12-t, nem felelt meg a virológiai válasz elmaradása kritériumainak (pl. elvesztek az utánkövetés számára).

Idősek

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. Az Epclusa per os bevitelét követően a szofoszbuvir gyorsan felszívódott, és a medián plazma csúskoncentrációt az adag bevétel után 1 órával mérték. A GS-331007 medián plazma csúskoncentrációját az adag bevétel után 3 órával mérték. A velpataszvir medián plazma csúskoncentrációját az adag bevétel után 3 órával mérték.

HCV-fertőzött betegeknel végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC₀₋₂₄-értékek mértani átlaga a szofoszbuvir (n = 982) esetében 1 260 ng×h/ml, GS-331007 (n = 1 428) esetében 13 970 ng×h/ml, míg velpataszvir (n = 1425) esetében 2970 ng×h/ml volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} a szofoszbuvir esetében 566 ng/ml, a GS-331007 esetében 868 ng/ml, míg a velpataszvir esetében 259 ng/ml volt. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC₀₋₂₄ és C_{max}-értékei hasonlóak voltak egészséges felnőtt alanyokban és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknel. Az egészséges alanyokhoz képest (n = 331) a velpataszvir AUC₀₋₂₄ 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 bevétel 34%-kal, illetve 21%-kal növelte a velpataszvir AUC_{0-inf}-értékeit, és 31%-kal, illetve 5%-kal növelte a velpataszvir C_{max}-értékeit. A közepes vagy magas zsírtartalmú étkezés 60%-kal, illetve 78%-kal növelte a szofoszbuvir AUC_{0-inf}-értékeit, de nem befolyásolta jelentősen a szofoszbuvir C_{max}-értékeit. A közepes vagy magas zsírtartalmú étkezés nem változtatta meg a GS-331007 AUC_{0-inf}-értékeit, de 25%-kal, illetve 37%-kal növelte annak C_{max}-értékeit. A III. fázisú vizsgálatokban hasonló válaszarányok voltak megfigyelhetők az Epclusa-val étkezés közben, illetve étkezés nélkül kezelt 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 µg/ml-es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [¹⁴C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazásakor a [¹⁴C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,52 és 0,67 között mozgott.

Biotranszformáció

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

A [¹⁴C]-velpataszvir egyszeri, 100 mg-os orális adagjának alkalmazását követően a [¹⁴C]-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 Eplusa alkalmazását követően a velpataszvir terminális felezési idejének mediánja megközelítőleg 15 óra.

Linearitás/nem-linearitás

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

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

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

A velpataszvir a P-gp-, a BCRP-, az OATP1B1- és az OATP1B3-gyógyszertranszporterek gátlója, és a fenti transzporterekkel való kölcsönhatását elsősorban a felszívódás folyamata korlátozza. Klinikailag releváns plazmakoncentráció mellett a velpataszvir nem inhibitora az epesó exportpumpa (BSEP), nátrium-taurolát kotranszporter-fehérje (NTCP), OATP2B1 és OATP1A2 májtranszportereknek, illetve az organikus kationtranszporternek (OCT)-1, az OCT-2, OAT1, OAT3 vesetranszportereknek, 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 különleges betegcsoportok 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 20. táblázat összefoglalja a különböző fokú vesekárosodás (RI) azon hatásait, amelyeket az Eplusa komponenseinek expozícióira gyakorol, összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel, ahogy az a szövegben az alábbiakban leírva szerepel.

20. táblázat: A különböző fokú vesekárosodás hatása a szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir expozíciókra (AUC), összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel

	HCV-negatív alanyok					HCV-fertőzött alanyok	
	Enyhe RI (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/1,73 m ²)	Közepesen súlyos RI (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m ²)	Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD		Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD
				Adagolás 1 órával a hemodialízis előtt	Adagolás 1 órával a hemodialízis után		
Szofoszbuvir	1,6-szoros ↑	2,1-szeres ↑	2,7-szeres ↑	1,3-szoros ↑	1,6-szoros ↑	~2-szeres ↑	1,8-szoros ↑
GS-331007	1,6-szoros ↑	1,9-szeres ↑	5,5-szeres ↑	≥ 10 -szeres ↑	≥ 20 -szoros ↑	~7-szeres ↑	18-szoros ↑
Velpataszvir	-	-	1,5-szörös ↑	-	-	-	1,4-szeres ↑

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepes fokú (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknek vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően, normális vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²) betegekhez viszonyítva. 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.

Azon súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-fertőzött betegeknek, akik 200 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10), vagy akik 400 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10) 24 héten át, illetve akik 90/400 mg ledipasvir/szofoszbuvir kezelésben részesültek (n = 18) 12 héten át, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikája konzisztens volt a súlyos vesekárosodásos, HCV-negatív felnőtt betegeknek tapasztaltakkal.

A velpataszvir farmakokinetikáját súlyos (a Cockcroft-Gault-képlet alapján eGFR < 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív betegeknek vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően.

A szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir farmakokinetikáját vizsgálták HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő és 12 héten át Eplusa kezelésben részesülő betegeknek (n = 59), és összehasonlították vesekárosodás nélküli betegek bevonásával végzett II.-III. fázisú szofoszbuvir/velpataszvir klinikai vizsgálatokban tapasztaltakkal.

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 felnőtt betegeknek. A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofoszbuvir AUC₀₋₂₄-értéke 126%-kal volt magasabb a közepes mértékű, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedőknél, míg a GS-331007 AUC₀₋₂₄-értéke 18%-kal, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött felnőtt betegeknek 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 felnőtt betegeknek vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális májfunkciójú betegekkel összehasonlítva a velpataszvir teljes plazmaexpozíciója (AUC_{inf}) hasonló volt a közepes mértékű és súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A HCV-fertőzött betegeknek 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 felnőtteknél nincs jelentős hatása a szofoszbuvir-, illetve velpataszvir-expozícióra.

Gyermekek és serdülők

A szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir expozíciók az olyan legalább 3 éves gyermek- és serdülőkorú betegeknek, akik napi egyszeri 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg vagy 150 mg/37,5 mg szofoszbuvir/velpataszvir dózist kaptak szájon át, hasonlóak voltak a napi egyszeri 400 mg/100 mg szofoszbuvir/velpataszvir dózissal kezelt felnőttekéhez.

A szofoszbuvir, GS-331007 és velpataszvir farmakokinetikáját 3 évesnél fiatalabb gyermek- és serdülőkorú betegeknek 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* vizsgálatssorozatokban, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is. Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg teratogén hatást a szofoszbuvirral végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során. Patkányoknál végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok során a szofoszbuvir nem gyakorolt nemkívánatos hatást a viselkedésre, szaporodásra, illetve az utódok fejlődésére.

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

Velpataszvir

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

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 fejlődéstudományi vizsgálatok során nem figyeltek meg teratogén hatásokat, az AUC-expozíciók sorrendben 31-szer, illetve 6-szor voltak magasabbak, mint az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció. Nyulaknál azonban találtak lehetséges teratogén hatást, az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció legfeljebb 0,7-szeres AUC-expozíciója mellett megfigyelt belső 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

Granulátummag

Kopovidon (E1208)
Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Kolloid vízmentes szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Bázikus butilált metakrilát kopolimer (E1205)
Talkum (E553b)
Sztearinsav (E570)
Kolloid vízmentes szilícium-dioxid (E551)
L-borkósav (E334)

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

Poliészter/alumínium/polietilén bevonatú tasakok dobozban. Egy doboz 28 tasakot tartalmaz.

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
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1116/004

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. március 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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 (Periodic safety update report, PSUR)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a készítményre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) 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 benyújtania.

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta
szofoszbuvir/velpataszvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg szofoszbuvirt és 100 mg velpataszvirt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 db filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

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 400 mg/100 mg tabletta [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epclusa 200 mg/50 mg filmtabletta
szofoszbuvir/velpataszvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szofoszbuvirt és 50 mg velpataszvrt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1116/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Epclusa 200 mg/50 mg tabletta [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A DOBOZ CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Epclusa 200 mg/50 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir/velpataszvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szofoszbuvirt és 50 mg velpataszvirt tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db, bevont granulátumot tartalmazó tasak

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1116/004 28 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Epclusa 200 mg/50 mg bevont granulátum tasakban [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Epclusa 200 mg/50 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir/velpataszvir
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

GILEAD

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A DOBOZ CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Epclusa 150 mg/37,5 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir/velpataszvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg szofoszbuvirt és 37,5 mg velpataszvirt tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db, bevont granulátumot tartalmazó tasak

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), 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
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1116/003 28 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Epclusa 150 mg/37,5 mg bevont granulátum tasakban [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TASAK****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Epclusa 150 mg/37,5 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir/velpataszvir
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

GILEAD

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Epclusa 400 mg/100 mg filmdoboz

Epclusa 200 mg/50 mg filmdoboz

szofoszbuvir/velpatasvir

Mielőtt elkezdni 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

Ha az Epclusa-t gyermekének írták fel, akkor az ebben a betegájékoztatóban lévő teljes szöveg gyermekének szól (ebben az esetben „ön” helyett „gyermek” értendő).

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

Az Epclusa a szofoszbuvir és velpatasvir hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer. Az Epclusa-t 3 évesnél idősebb gyermek és felnőtt betegek krónikus (hosszan tartó), hepatitisz C nevű vírushatásának 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.

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 velpatasvirra 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);
- **közönséges orbáncfű** (gyógynövényből készült gyógyszer, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak);

- **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Epclusa szedése előtt 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, vagy vesedialízisben (művesekezelésben) részesül**, mivel az Epclusa hatásait súlyos veseproblémákkal rendelkező betegeknél még nem vizsgálták teljes körűen;
- **humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzés miatt kezelésben részesül**, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát;

Az Epclusa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron tartalmú gyógyszert szedett szívritmuszavara kezelésére, mivel a két gyógyszer együttes alkalmazása a szívverés életveszélyes lelassulásához vezethet. Kezelőorvosa más kezeléseket mérlegelhet, ha Ön szedi ezt a gyógyszert. Ha az Epclusa-kezelésre szükség van, akkor a szív működés további megfigyelésére lehet szükség.
- cukorbeteg. Az Epclusa szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegségre szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint az Epclusa.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira jelenleg bármilyen gyógyszert szed, vagy szedett az elmúlt hónapokban, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, vagy szívritmuszavarok,
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása,
- mellkasi fájdalom,
- szédülékenység,
- szívdobogásérzés,
- ájulásközel állapota vagy 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 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek. Az Epclusa 3 évesnél fiatalabb betegeknél történő alkalmazását 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.

Az Ön májműködése a hepatitisz C kezelése mellett megváltozhat, és ez hatással lehet más gyógyszerekre (például az immunrendszere elnyomására használt gyógyszerekre stb.). Szükség lehet rá, hogy kezelőorvosa ezeknek az Ön által szedett egyéb gyógyszereknek az alkalmazását szorosan figyelemmel kísérje, miután megkezdte az Epclusa-kezelést, és előfordulhat, hogy módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagját.

Ha nem biztos ebben, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Néhány gyógyszert nem szabad az Epclusa-val együtt szedni.

- **Ne szedjen más olyan gyógyszert az Epclusa-val egyidejűleg, ami szofosbuvirt, az Epclusa egyik hatóanyagát tartalmazza:**

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 vagy krónikus hepatitisz B 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 sztatínok**, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére alkalmaznak.

Az Epclusa 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 Epclusa-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 Epclusa bevétele előtt vagy legalább 4 órával az Epclusa után vegye be;
 - a protonpumpa-gátlók (például omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol). Az Epclusa-t protonpumpagátlók alkalmazása előtt 4 órával, étkezés közben kell bevenni.
 - a H₂-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 Epclusa 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 Epclusa-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 betegájékoztatójának „Terhesség” című pontját. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek, illetve párjának megfelelő fogamzásgátló módszerről.

Szoptatás

Tilos szoptatnia az Epclusa-val történő kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy az Epclusa 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.

Az Epclusa nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

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

Az Epclusa készítmény ajánlott adagja felnőtteknek **naponta egyszer egy 400 mg/100 mg-os tableta, 12 héten keresztül.**

Az Epclusa készítmény ajánlott adagját **3 évesnél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegeknél a testtömeg alapján kell kiszámítani. Az Epclusa-t kezelőorvosa utasításai szerint szedje.**

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

Amennyiben savkötőt (a gyomorégés enyhítésére alkalmazott gyógyszert) **szed**, akkor azt legalább 4 órával az Epclusa bevétele előtt vagy legalább 4 órával az Epclusa után vegye be.

Amennyiben Ön protonpumpa-gátlót (a savtermelés csökkentésére alkalmazott gyógyszert) **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 másik adagot.
- Ha az Epclusa bevitelét **követő 3 óra elteltével** hány, akkor nem kell másik adagot bevennie a következő esedékes adag 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 Önénél a gyógyszer tartálya, 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 bevételének szokásos időpontjához képest **ezt 18 órán belül észreveszi**, akkor a lehető leghamarabb vegye be az adagot. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- **Ha** az Epclusa bevételének 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.

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 beteg közül több mint egyet érinthet)

- hányás (a 3 és <6 év közötti gyermek betegeknél figyelték meg)

Gyakori mellékhatások

(10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrkiütés

Nem gyakori mellékhatások

(100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma)

Más mellékhatások, amelyek a szofosbuvirral végzett kezelés során tapasztalhatók:

A következő mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság nem állapítható meg a rendelkezésre álló adatokból).

- kiterjedt, súlyos kiütés hámló bőrrel, amelyet láz, influenzaszerű tünetek, a szájban, a szemben és/vagy a nemi szerveken hólyagok kísérhetnek (Stevens-Johnson szindróma).

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban 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 Epclusa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Epclusa?

- **A készítmény hatóanyagai** a szofoszbuvir és a velpataszvir. Filmtablettaként 400 mg szofoszbuvirt és 100 mg velpataszvirt vagy 200 mg szofoszbuvirt és 50 mg velpataszvirt tartalmaz.
- **Egyéb összetevők:**
Tablettamag:
Kopovidon (E1208), mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium (E468) (lásd Betegtájékoztató 2. pont), magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat:
Poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), vörös vas-oxid (E172)

Milyen az Epclusa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta rózsaszín, rombusz alakú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „GSP”, a másik oldalán „7916” felirattal ellátva. A tabletták 20 mm hosszú és 10 mm széles.

Az Epclusa 200 mg/50 mg filmtabletta rózsaszín, hosszúka tablettá, egyik oldalán mélynyomású „GSP”, a másik oldalán „S/V” felirattal ellátva. A tabletták 14 mm hosszú és 7 mm széles.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre mind a 400 mg/100 mg, mind a 200 mg/50 mg filmtablettákból:

- 1 darab, 28 filmtablettát tartalmazó tartály, dobozban

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

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

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

Eesti
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 868 1888

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Epclusa 200 mg/50 mg bevont granulátum tasakban
Epclusa 150 mg/37,5 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir/velpataszvir

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

Ha az Epclusa-t gyermekének írták fel, akkor az ebben a betegtájékoztatóban lévő teljes szöveg gyermekének szól (ebben az esetben „ön” helyett „gyermek” értendő).

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

Az Epclusa granulátum a szofoszbuvir és velpataszvir hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer, amelyet granulátum formájában adnak. Az Epclusa-t 3 éves korú és idősebb gyermek és serdülő betegek 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.

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

2. Tudnivalók az Epclusa szedése előtt

Ne szedje az Epclusa-t

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

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

- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **rifampicin és rifabutin** (antibiotikumok, melyeket fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
- **közönséges orbáncfű** (gyógynövényből készült gyógyszer, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak);

- **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Epclusa szedése előtt 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, vagy vesedialízisben (művesekezéskben) részesül**, mivel az Epclusa hatásait súlyos veseproblémákkal rendelkező betegeknél még nem vizsgálták teljes körűen;
- **humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzés miatt kezelésben részesül**, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát.

Az Epclusa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron tartalmú gyógyszert szedett szívritmuszavara kezelésére, mivel a két gyógyszer együttes alkalmazása a szívverés életveszélyes lelassulásához vezethet. Kezelőorvosa más kezeléseket mérlegelhet, ha Ön szedi ezt a gyógyszert. Ha az Epclusa-kezelésre szükség van, akkor a szív működés további megfigyelésére lehet szükség.
- cukorbeteg. Az Epclusa szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegségre szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglycaemia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint az Epclusa.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira jelenleg bármilyen gyógyszert szed, vagy szedett az elmúlt hónapokban, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, vagy szívritmuszavarok,
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása,
- mellkasi fájdalom,
- szédülékenység,
- szívdobogásérzés,
- ájulásközel állapota vagy 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 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek. Az Epclusa 3 évesnél fiatalabb betegeknél történő alkalmazását 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.

Az Ön májműködése a hepatitisz C kezelése mellett megváltozhat, és ez hatással lehet más gyógyszerekre (például az immunrendszere elnyomására használt gyógyszerekre stb.). Szükség lehet rá, hogy kezelőorvosa ezeknek az Ön által szedett egyéb gyógyszereknek az alkalmazását szorosan figyelemmel kísérje, miután megkezdte az Epclusa-kezelést, és előfordulhat, hogy módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagját.

Ha nem biztos ebben, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Néhány gyógyszert nem szabad az Epclusa-val együtt szedni.

- **Ne szedje az Epclusa-t más olyan gyógyszerrel egyidejűleg, ami szofosbuvirt, az Epclusa egyik hatóanyagát tartalmaz:**

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 és krónikus hepatitisz B-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 sztatínok**, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére alkalmaznak.

Az Epclusa 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 Epclusa-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 Epclusa bevétele előtt vagy legalább 4 órával az Epclusa után vegye be;
 - a protonpumpa-gátlók (például omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol). Az Epclusa-t protonpumpagátlók alkalmazása előtt 4 órával, étkezés közben kell bevenni.
 - a H₂-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 Epclusa 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 betegájékoztatójának „Terhesség” című pontját. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek, illetve párjának megfelelő fogamzásgátló módszerről.

Szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Az Eplusa granulátum laktózt tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Eplusa granulátum nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Eplusa-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

Az Eplusa-t a kezelőorvos által javasolt módon kell szedni. Kezelőorvosa meg fogja mondani Önnek, hogy mennyi ideig kell szednie az Eplusa-t, és hogy hány tasaknyi granulátumot kell bevennie.

A készítmény ajánlott adagja **a tasak(ok) teljes tartalma, naponta egyszer**, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve.

Az Eplusa granulátum bevétele étellel együtt, a lenyelés megkönnyítésére:

1. Tartsa a tasakot úgy, hogy a vágási vonal felül legyen.
2. Óvatosan rázza meg a tasakot, hogy a tartalma leülepedjen.
3. Tépje fel a tasakot a vágási vonal mentén, vagy ollóval vágja át a vonalnál.
4. Óvatosan öntse a tasak teljes tartalmát egy vagy több kanálnyi nem savas, lágy ételre, például csokoládészirupra vagy fagylaltra, aminek a hőmérséklete legfeljebb szobahőmérsékletű lehet. Ne használjon gyümölcsalapú élelmiszereket, például almászószt vagy szorbetet, mivel ezek savasak.
5. Ügyeljen arra, hogy a tasakban ne maradjon granulátum.
6. Az összes granulátumot az étellel való óvatos összekeverést követő 15 percen belül vegye be.
7. Az étel és a granulátum keverékét rágás nélkül nyelje le, hogy elkerülje a keserű ízt. Győződjön meg arról, hogy az egész ételt megette.

Az Eplusa granulátum bevétele étel és víz nélkül, vagy a lenyelés megkönnyítése érdekében vízzel:

1. Tartsa a tasakot úgy, hogy a vágási vonal felül legyen.
2. Óvatosan rázza meg a tasakot, hogy a tartalma leülepedjen.
3. Tépje fel a tasakot a vágási vonal mentén, vagy ollóval vágja át a vonalnál.
4. A granulátumot közvetlenül a szájba is be lehet venni és rágás nélkül lenyelni a keserű íz elkerülése érdekében, de nem savas folyadékkal, például vízzel is le lehet nyelni. Ne használjon gyümölcsleveket, például almát, áfonyát, szőlőt, narancsot, ananászt, mivel ezek savasak.

5. Ügyeljen arra, hogy a tasakban ne maradjon granulátum.
6. Nyelje le az összes granulátumot.

Amennyiben savkötőt (a gyomorégés enyhítésére alkalmazott gyógyszert) szed, akkor azt legalább 4 órával az Epclusa bevétele előtt vagy legalább 4 órával az Epclusa után vegye be.

Amennyiben Ön protonpumpa-gátlót (a savtermelés csökkentésére alkalmazott gyógyszert) 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 vérében. Emiatt az Epclusa kevésbé jól fog hatni.

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

Ha az előírtnál több Epclusa-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiséget vett be, akkor haladéktalanul forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi betegellátást nyújtó intézményhez. Legyen Önnél a gyógyszer tasakja és doboza, 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 az adagot. 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.

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 beteg közül több mint egyet érinthet)

- hányás (a 3 és <6 év közötti gyermek betegeknél figyelték meg)

Gyakori mellékhatások

(10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrkiütés

Nem gyakori mellékhatások

(100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma)

Más mellékhatások, amelyek a szofoszbuvirral végzett kezelés során tapasztalhatók:

A következő mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság nem állapítható meg a rendelkezésre álló adatokból).

- kiterjedt, súlyos kiütés hámló bőrrel, amelyet láz, influenzaszerű tünetek, a szájban, a szemben és/vagy a nemi szerveken hólyagok kísérekhetnek (Stevens-Johnson szindróma).

□ Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban 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 Epclusa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Epclusa?

A készítmény hatóanyagai a szofoszbuvir és a velpataszvir.

- **Az Epclusa 150 mg/37,5 mg bevont granulátum tasakban** 150 mg szofoszbuvirt és 37,5 mg velpataszvirt tartalmaz.
- **Az Epclusa 200 mg/50 mg bevont granulátum tasakban** 200 mg szofoszbuvirt és 50 mg velpataszvirt tartalmaz.
- **Egyéb összetevők:** kopovidon (E1208), laktóz-monohidrát (lásd Betegtájékoztató 2. pont) mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium (E468) (lásd Betegtájékoztató 2. pont), koloid vízmentes szilícium-dioxid (E551), magnézium-sztearát (E470b), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521), butilált metakrilát kopolimer (E1205), talkum (E553b), sztearinsav (E570), l-borkósav (E334).

Milyen az Epclusa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A granulátum fehér vagy törtfehér színű, és tasakban van.

Az alábbi kiszerelés áll rendelkezésre:

- 28 tasakot tartalmazó doboz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carriuntohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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