

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Epclusa 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir και 100 mg velpatasvir.

Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg sofosbuvir και 50 mg velpatasvir.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Epclusa 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, σχήματος διαμαντιού, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 20 mm x 10 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7916» στην άλλη πλευρά.

Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 14 mm x 7 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και την ένδειξη «S/V» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Epclusa ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Epclusa θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με λοίμωξη από HCV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Epclusa σε ενήλικες είναι ένα δισκίο 400 mg/100 mg, λαμβανόμενο από του στόματος, άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δόση του Epclusa σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζεται στο σωματικό βάρος, όπως αναφέρεται αναλυτικά στον Πίνακα 3.

Διατίθεται φαρμακοτεχνική μορφή του Epclusa σε κοκκία για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από HCV σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω, οι οποίοι δυσκολεύονται να καταπιούν τα

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Για ασθενείς βάρους < 17 kg, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Epclusa σε κοκκία 200 mg/50 mg ή 150 mg/37,5 mg.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη θεραπεία και διάρκεια για ενήλικες, ανεξαρτήτως γονότυπου HCV

Ενήλικος πληθυσμός ασθενών ^a	Θεραπεία και διάρκεια
Ασθενείς χωρίς κίρρωση και ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa για 12 εβδομάδες Η προσθήκη ριμπαβιρίνης μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 και αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 5.1)
Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες

α. Περιλαμβάνει ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και ασθενείς με υποτροπιάζουσα λοίμωξη από HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει ριμπαβιρίνη.

Η ακόλουθη δοσολογία συνιστάται για ενήλικες στις περιπτώσεις όπου η ριμπαβιρίνη διαιρείται σε δύο ημερήσιες δόσεις και χορηγείται με τροφή:

Πίνακας 2: Οδηγίες για τη δοσολογία ριμπαβιρίνης όταν χορηγείται μαζί με το Epclusa σε ενήλικες με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Ενήλικος ασθενής	Δόση ριμπαβιρίνης
Κίρρωση κατηγορίας B στην CPT (Child-Pugh-Turcotte) πριν από μεταμόσχευση:	1.000 mg ανά ημέρα για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για εκείνους που ζυγίζουν ≥ 75 kg
Κίρρωση κατηγορίας C στην CPT πριν από μεταμόσχευση	Δόση έναρξης 600 mg, που μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι ένα μέγιστο 1.000/1.200 mg (1.000 mg για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg), αν είναι καλά ανεκτή. Αν η δόση έναρξης δεν είναι καλά ανεκτή, η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως ενδείκνυται κλινικά με βάση τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.
Κίρρωση κατηγορίας B ή C στην CPT μετά από μεταμόσχευση	

Αν η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 και αντιρροπούμενη κίρρωση (πριν ή μετά από τη μεταμόσχευση), η συνιστώμενη δόση ριμπαβιρίνης είναι 1.000/1.200 mg (1.000 mg για ενήλικες ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ενήλικες ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg).

Για τροποποιήσεις της δόσης της ριμπαβιρίνης, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει ριμπαβιρίνη.

Πίνακας 3: Συνιστώμενη θεραπεία και διάρκεια για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 18 ετών ανεξαρτήτως γονότυπου HCV που χρησιμοποιούν δισκία Epclusa*

Σωματικό βάρος (kg)	Δοσολογία δισκίων Epclusa	Ημερήσια δόση sofosbuvir/velpatasvir	Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα
≥ 30	ένα δισκίο 400 mg/100 mg άπαξ ημερησίως ή δύο δισκία 200 mg/50 mg άπαξ ημερησίως	400 mg/100 mg ανά ημέρα	Epclusa για 12 εβδομάδες
17 έως < 30	ένα δισκίο 200 mg/50 mg άπαξ ημερησίως	200 mg/50 mg ανά ημέρα	

* Το Epclusa είναι επίσης διαθέσιμο σε μορφή κοκκίων για παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας (HCV), ηλικίας 3 ετών και άνω. Για ασθενείς βάρους, < 17 kg, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Epclusa 200 mg/50 mg ή 150 mg/37,5 mg κοκκία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν επισυμβεί έμετος εντός 3 ωρών από τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ληφθεί ένα πρόσθετο δισκίο του Erclusa. Εάν επισυμβεί έμετος πάνω από 3 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν απαιτείται επιπρόσθετη δόση του Erclusa (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Erclusa και είναι εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να πάρουν το δισκίο το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Εάν είναι μετά από 18 ώρες, τότε οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να περιμένουν και να πάρουν την επόμενη δόση του Erclusa τη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην πάρουν διπλή δόση του Erclusa.

Ενήλικοι ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A
Μπορεί να εξεταστεί η θεραπεία με Erclusa + ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Erclusa για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση. Το Erclusa μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Erclusa για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία A, B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Erclusa αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT, αλλά όχι σε ασθενείς με κίρρωση Κατηγορίας C στην CPT (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Erclusa σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν το(α) δισκίο(α) ολόκληρο(α) με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Λόγω της πικρής γεύσης, συνιστάται τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία να μη μασιούνται ή συνθλίβονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και/ή του κυτοχρώματος P450 (CYP) (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερικό) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Epclusa δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν sofosbuvir.

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί απειλητικά για τη ζωή περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιωδαρόνη. Η βραδυκαρδία γενικά εμφανίστηκε σε διάστημα ωρών έως ημερών, αλλά περιστατικά με μεγαλύτερο χρόνο έως την έναρξη έχουν σημειωθεί κυρίως έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας του HCV.

Η αμιωδαρόνη θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Epclusa όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε καρδιακή παρακολούθηση σε ενδονοσοκομειακές συνθήκες για τις πρώτες 48 ώρες από τη συγχορήγηση, μετά τις οποίες θα πρέπει να υπάρχει εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση ή αυτοπαρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας σε καθημερινή βάση τουλάχιστον για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιωδαρόνης, σε καρδιακή παρακολούθηση όπως περιγράφεται παραπάνω θα πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιωδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Epclusa.

Όλοι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα ή χρησιμοποίησαν πρόσφατα αμιωδαρόνη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και θα πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HCV/HBV (ιός της ηπατίτιδας B)

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντιικά φαρμακευτικά προϊόντα άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης του HBV και, κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του sofosbuvir/velpatasvir για τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή η οποία περιείχε άλλον αναστολέα NS5A. Ωστόσο, με βάση παραλλαγές συσχετιζόμενες με την αντοχή (RAV) στον NS5A, οι οποίες τυπικά παρατηρούνται σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγές που περιείχαν άλλον αναστολέα NS5A, η *in vitro* φαρμακολογία του velpatasvir και οι εκβάσεις της θεραπείας με sofosbuvir/velpatasvir σε πρωτοθεραπευόμενους με NS5A ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη οι οποίοι είχαν ενταχθεί στις μελέτες ASTRAL, μπορεί να εξεταστεί η θεραπεία με Epclusa + RBV για 24 εβδομάδες για ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A και οι οποίοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου κλινικής εξέλιξης της νόσου και οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση. Το Epclusa

μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Όταν το Epclusa χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλ. Παράγραφο 5.2).

Χρήση με μέτριους επαγωγείς της P-gr και/ή του CYP

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr και/ή του CYP (π.χ. efavirenz, μοδαφινίλη, οξκαρβαζεπίνη ή ριφαπεντίνη) δύναται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Epclusa. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το Epclusa (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ορισμένες αντιρετροϊκές αγωγές για τον HIV

Το Epclusa έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir, ιδίως όταν χρησιμοποιείται μαζί με αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Epclusa και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση του Epclusa με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή το tenofovir disoproxil fumarate χορηγούμενο σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Epclusa ταυτόχρονα με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή με το tenofovir disoproxil fumarate και έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση.

Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV με αντιικά άμεσης δράσης, οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με αντιικά άμεσης δράσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιείται η αντιδιαβητική θεραπεία. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης.

Κίρρωση κατηγορίας C στην CPT

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Epclusa δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με κίρρωση κατηγορίας C στην CPT (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με μόσχευμα ήπατος

Δεν έχει αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Epclusa στη θεραπεία της λοίμωξης από HCV σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Η θεραπεία με το Epclusa σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2) θα πρέπει να καθοδηγείται από μια αξιολόγηση των ενδεχόμενων οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το Epclusa περιέχει sofosbuvir και velpatasvir, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν προσδιοριστεί με αυτές τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά μπορεί να συμβούν με το Epclusa.

Δυναμικό του Epclusa να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας του μεταφορέα φαρμάκων P-gr, της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και OATP1B3. Η συγχορήγηση του Epclusa μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να αυξήσει την έκθεση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων. Βλέπε Πίνακα 4 για παραδείγματα αλληλεπιδράσεων με ευαίσθητα υποστρώματα των P-gr (διγοξίνη), BCRP (ροσουβαστατίνη) και OATP (πραβαστατίνη).

Δυναμικό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το Epclusa

Το sofosbuvir και το velpatasvir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων P-gr και BCRP. Το velpatasvir είναι επίσης υπόστρωμα του μεταφορέα φαρμάκων OATP1B. Παρατηρήθηκε χαμηλός μεταβολικός ρυθμός του velpatasvir *in vitro* από τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4. Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gr και/ή των CYP2B6, CYP2C8 ή CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερικό) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του sofosbuvir/velpatasvir. Αντενδείκνυται η χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το Epclusa (βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr ή του CYP (π.χ. efavirenz, μοδαφινίλη, οξκαρβαζεπίνη ή ριφαπεντίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Epclusa. Η συγχορήγηση μαζί με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται μαζί για το Epclusa (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gr ή την BCRP μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τα OATP, CYP2B6, CYP2C8 ή το CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του velpatasvir στο πλάσμα. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με το Epclusa μεσολαβούμενες από αναστολείς των P-gr, BCRP, OATP ή CYP450· το Epclusa μπορεί να συγχορηγείται - με αναστολείς των P-gr, BCRP, OATP και CYP.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Epclusa.

Αντίκτυπος της θεραπείας DAA στα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το ήπαρ

Η φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το ήπαρ (π.χ. ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως είναι οι αναστολείς καλσινευρίνης) μπορεί να επηρεάζεται από τις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας DAA, που σχετίζονται με την κάθαρση του HCV.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Epclusa και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Πίνακας 4 παρέχει έναν κατάλογο τεκμηριωμένων ή δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων (όπου το 90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] της αναλογίας των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων [geometric least-squares mean, GLSM] ήταν μέσα σε «↔», εκτεινόταν πάνω από «↑» ή εκτεινόταν κάτω από «↓» τα προκαθορισμένα όρια αλληλεπίδρασης). Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είτε με το sofosbuvir/velpatasvir ή το velpatasvir και το sofosbuvir ως ξεχωριστοί παράγοντες είτε είναι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες μπορεί να συμβούν με το sofosbuvir/velpatasvir. Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Epclusa και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ					
					Η διαλυτότητα του velpatasvir μειώνεται καθώς αυξάνεται το pH. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH αναμένεται να μειώσουν τη συγκέντρωση του velpatasvir.
Αντιόξινα					
π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου· ανθρακικό ασβέστιο (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Συνιστάται μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης των αντιόξινων και του Epclusa.
Ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων					
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση) ^γ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Epclusa ^δ Σιμετιδίνη ^ε Νιζατιδίνη ^ε Ρανιτιδίνη ^ε (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir	↔	↔		Οι ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα με ή σε απόσταση από το Epclusa σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει δόσεις συγκρίσιμες με τη φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση) ^γ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη 12 ώρες πριν από το Epclusa ^δ (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Erclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων					
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση σε κατάσταση νηστείας) ^γ Ομεπραζόλη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Erclusa ^δ Λανσοπραζόλη ^ε Ραβεπραζόλη ^ε Παντοπραζόλη ^ε Εσομεπραζόλη ^ε (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μαζί με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Αν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση, τότε το Erclusa θα πρέπει να χορηγείται με τροφή και να λαμβάνεται 4 ώρες πριν από τον αναστολέα της αντλίας πρωτονίων σε μέγιστες δόσεις συγκρίσιμες με ομεπραζόλη 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση μετά από φαγητό) ^γ Ομεπραζόλη χορηγούμενη 4 ώρες μετά το Erclusa ^δ (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ					
Αμιωδαρόνη	Είναι άγνωστη η επίδραση στις συγκεντρώσεις της αμιωδαρόνης, του velpatasvir και του sofosbuvir.				Η συγχορήγηση της αμιωδαρόνης με σχήμα που περιέχει sofosbuvir μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή συμπτωματική βραδυκαρδία. Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Erclusa (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Διγοξίνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir. Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir				Η συγχορήγηση του Epclusa με διγοξίνη δύναται να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων της διγοξίνης όταν συγχορηγείται με το Epclusa.
Διγοξίνη (0,25 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} / velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης-στο velpatasvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				
(Αναστολή της P-gr)	Παρατηρήθηκε: Διγοξίνη	↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
ΑΝΤΙΨΗΚΤΙΚΑ					
Ετεξιλική δαβιγατράνη (Αναστολή της P-gr)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Δαβιγατράνη ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, αναζήτηση σημείων αιμορραγίας και αναιμίας, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με το Epclusa. Μια δοκιμασία πήξης βοηθά να αναγνωριστούν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω αυξημένης έκθεσης στη δαβιγατράνη.
Ανταγωνιστές της βιταμίνης K	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.				Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Epclusa.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ					
Φαινοτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Καρβαμαζεπίνη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Velpatasvir Παρατηρήθηκε: Sofosbuvir				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με καρβαμαζεπίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
		↓0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Οξκαρβαζεπίνη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Η συγχορήγηση του Epclusa με οξκαρβαζεπίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir και του velpatasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Epclusa. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKHHTIASIKA					
Κετοконаζόλη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή της κετοконаζόλης.
Κετοконаζόλη (200 mg δύο φορές ημερησίως)/velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) ^δ	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην κετοконаζόλη. Αναμένεται: ↔ Κετοконаζόλη				
(Αναστολή της P-gr και των CYP)	Παρατηρήθηκε: Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
Ιτραконаζόλη ^ε Βοριконаζόλη ^ε Ποσαконаζόλη ^ε Ισαβουκοναζόλη ^ε					
ANTIMYKOBAKTHPIAKA					
ΡΙφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην ριφαμπικίνη. Αναμένεται: ↔ Ριφαμπικίνη				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με την ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
(Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Παρατηρήθηκε: Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
ΡΙφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην ριφαμπικίνη. Αναμένεται: ↔ Ριφαμπικίνη				
(Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Παρατηρήθηκε: Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
ΡΙφαμπουτίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ Velpatasvir				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με τη ριφαμπουτίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
(Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Παρατηρήθηκε: Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
ΡΙφαπεντίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Η συγχορήγηση του Epclusa με ριφαπεντίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir και του velpatasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Epclusa. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).
(Επαγωγή της P-gr και των CYP)					

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΑΝΤΙΗΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ					
Tenofovir disoproxil fumarate	Το Eprclusa έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir (αναστολή της P-grp). Η αύξηση της έκθεσης στο tenofovir (AUC και C _{max}) ήταν περίπου 40-80% κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με Eprclusa και tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine στο πλαίσιο διαφόρων αγωγών για τον HIV. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα tenofovir disoproxil fumarate και Eprclusa θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil fumarate. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του προϊόντος που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (600/200/300 mg/άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Efavirenz	↔	↔	↔	Η συγχορήγηση του Eprclusa με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του velpatasvir. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Eprclusa μαζί με αγωγές που περιέχουν efavirenz (βλ. παράγραφο 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil fumarate (200/25/300mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Ριλπιβιρίνη	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή της emtricitabine/ριλπιβιρίνης/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ΑΝΤΙΗΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ HIV					
Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300/100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa, του atazanavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Darunavir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa, του darunavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir ενισχυμένο με ritonavir (4x200 mg/50 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Lopinavir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa, του lopinavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΡΑΣΗΣ					
Raltegravir (400 mg δυο φορές ημερησίως) ^ε + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa, του raltegravir ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate (150/ 150/ 200/ 10 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή του elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (150/ 150/ 200/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή του elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutegravir (50 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή του dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ					
Υπερικό (Επαγωγή της P-gp και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με υπερικό (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ					
Ατορβαστατίνη (40 mg εφάπαξ δόση) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Παρατηρήθηκε: Ατορβαστατίνη	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή της ατορβαστατίνης.
Ροσουβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir				Η συγχορήγηση του Epclusa με ροσουβαστατίνη αυξάνει τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης, η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Η ροσουβαστατίνη, σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει τα 10 mg, μπορεί να χορηγείται μαζί με το Epclusa.
Ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Παρατηρήθηκε: Ροσουβαστατίνη	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
(Αναστολή του OATP1B και του BCRP)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Πραβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή της πραβαστατίνης.
Πραβαστατίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^δ (Αναστολή του OATP1B)	Παρατηρήθηκε: Πραβαστατίνη	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				
Άλλες στατίνες	Αναμένεται: ↑ Στατίνες				Αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Όταν συγχωρηγούνται με το Eprclusa, θα πρέπει να αναλαμβάνεται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών και να εξετάζεται η περίπτωση μειωμένης δόσης στατινών εάν απαιτείται.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ					
Μεθαδόνη (Θεραπεία συντήρησης μεθαδόνης [30 έως 130 mg ημερησίως])/sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	R-μεθαδόνη	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή της μεθαδόνης.
	S-μεθαδόνη	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Μεθαδόνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το sofosbuvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/ Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa	
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}		
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ						
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	Κυκλοσπορίνη	↔	↔		Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή της κυκλοσπορίνης κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, μπορεί να απαιτείται στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης.	
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)			
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} / velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) ^δ	Κυκλοσπορίνη	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)			
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)			
Τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} /sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ	Τακρόλιμους	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)			Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή του τακρόλιμους κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, μπορεί να απαιτείται στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)			
Τακρόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir. Αναμένεται: ↔ Velpatasvir					
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ						
Νοργεστιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νορελγεστρομίνη	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος αντισυλληπτικών.	
	Νοργεστρέλη	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)		
	Αιθινυλοιστραδιόλη	↔	↔	↔		
Νοργεστιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νορελγεστρομίνη	↔	↔	↔		
	Νοργεστρέλη	↔	↔	↔		
	Αιθινυλοιστραδιόλη	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)		

- α. Αναλογία μέσων (90% CI) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των φαρμάκων που συγχορηγούνται με ένα φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης μεμονωμένα ή σε συνδυασμό και με τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης. Καμία επίδραση = 1,00.
- β. Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.
- γ. Χορηγούμενο ως Eprclusa.
- δ. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 70-143%.
- ε. Πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν σε κατηγορία στην οποία θα μπορούσαν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.
- στ. Όριο βιοϊσοδυναμίας/ισοδυναμίας 80-125%.
- ζ. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 50-200%.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση του sofosbuvir, του velpatasvir ή του Epclusa στις έγκυες γυναίκες.

Sofosbuvir

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθούν πλήρως τα όρια έκθεσης που επιτεύχθηκαν για το sofosbuvir στον αρουραίο σε σχέση με την αντίστοιχη έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Velpatasvir

Μελέτες σε ζώα έδειξαν πιθανή σύνδεση με την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, δεν συνιστάται η χρήση του Epclusa κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir, οι μεταβολίτες του sofosbuvir ή το velpatasvir απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του velpatasvir και των μεταβολιτών του sofosbuvir στο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Epclusa δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται ανθρώπινα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Epclusa στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στη γονιμότητα.

Εάν η ριμπαβιρίνη συγχωρηγείται με το Epclusa, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για λεπτομερείς συστάσεις σχετικά με την κύηση, την αντισύλληψη και τον θηλασμό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Epclusa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας του Epclusa έχει προσδιοριστεί με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών μελετών Φάσης 3 από ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες με το Epclusa σε κλινικές μελέτες. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά παρατηρήθηκαν περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται προϊόντα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιωδαρόνη, ενώ έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση του HBV σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV μετά από θεραπεία DAA (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Eprclusa βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το Eprclusa

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Πολύ συχνές	έμετος ^α
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές	εξάνθημα ^β
Όχι συχνές	αγγειοοίδημα ^β

α. Η ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών

β. Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στο πλαίσιο της μετεγκριτικής παρακολούθησης προϊόντων που περιέχουν sofosbuvir/velpatasvir

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιωδαρόνη και/ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Δερματικές διαταραχές

Μη γνωστή συχνότητα: σύνδρομο Stevens-Johnson

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του Eprclusa σε ενήλικες. Ο έμετος παρατηρήθηκε ως πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου για το Eprclusa σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών. Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Eprclusa σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζεται σε δεδομένα από μία κλινική μελέτη Φάσης 2, ανοικτής επισημάνσης (μελέτη 1143) στην οποία εντάχθηκαν 216 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir για 12 εβδομάδες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υψηλότερες τεκμηριωμένες δόσεις του sofosbuvir και του velpatasvir ήταν μια εφάπαξ δόση των 1.200 mg και μία εφάπαξ δόση των 500 mg, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες με υγιείς ενήλικους εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα συγκεκριμένα επίπεδα δόσης. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων/εκθέσεων δεν είναι γνωστές.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Eprclusa. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας. Η θεραπεία της

υπερδοσολογίας με το Epclusa συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη του sofosbuvir, GS-331007, με ποσοστό εξαγωγής 53%. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απομάκρυνση του velpatasvir καθώς το velpatasvir συνδέεται σε υψηλό βαθμό στην πρωτεΐνη πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, άμεσης δράσης αντιικό, κωδικός ATC: J05AP55

Μηχανισμός δράσης

Το sofosbuvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της HCV NS5B RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή. Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο που υπόκειται σε ενδοκυτταρικό μεταβολισμό για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό ανάλογο ουριδίνης (GS-461203), το οποίο μπορεί να ενσωματωθεί στο HCV RNA από την NS5B πολυμεράση και λειτουργεί ως τερματιστής αλύσου. Το GS-461203 (ο ενεργός μεταβολίτης του sofosbuvir) δεν είναι ούτε αναστολέας των πολυμερασών του ανθρώπινου DNA και RNA ούτε αναστολέας της πολυμεράσης του μιτοχονδριακού RNA.

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας του HCV που στοχεύει την πρωτεΐνη HCV NS5A, η οποία είναι απαραίτητη τόσο για την αντιγραφή του RNA όσο και για τη συγκρότηση βιρίων του HCV. *In vitro* μελέτες επιλογής αντοχής και διασταυρούμενης αντοχής υποδεικνύουν ότι το velpatasvir στοχεύει την NS5A ως τρόπο δράσης του.

Αντιική δράση

Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι των πλήρους μήκους ή των χιμαιρικών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν τις αλληλουχίες των NS5B και NS5A από τα εργαστηριακά στελέχη παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Οι τιμές EC_{50} του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι κλινικών απομονωμάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 6: Η δράση του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι των πλήρους μήκους ή των χιμαιρικών εργαστηριακών ρεπλικονίων

Γονότυπος ρεπλικονίου	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^γ
2b	15 ^β	0,002-0,006 ^γ
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	Δ/δ	0,004
5a	15 ^β	0,021-0,054 ^δ
6a	14 ^β	0,006-0,009
6c	Δ/δ	0,130 ^δ

Δ/δ = Δεν διατίθεται.

α. Η μέση τιμή από πολλαπλά πειράματα του ίδιου εργαστηριακού ρεπλικονίου.

β. Σταθερά χιμαιρικά ρεπλικόνια 1b που φέρουν γονίδια NS5B από γονότυπο 2b, 5a ή 6a χρησιμοποιήθηκαν για δοκιμές.

γ. Δεδομένα από διάφορα στελέχη των ρεπλικονίων NS5A πλήρους μήκους ή χιμαιρικών ρεπλικονίων του NS5A που φέρουν γονίδια NS5A πλήρους μήκους, τα οποία περιέχουν τους πολυμορφισμούς L31 ή M31.

δ. Δεδομένα από κάποιο χιμαιρικό ρεπλικόνιο του NS5A που φέρει τα αμινοξέα 9-184 του NS5A.

Πίνακας 7: Η δράση του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι παροδικών ρεπλικονίων που περιέχουν NS5A ή NS5B από κλινικά απομονώματα

Γονότυπος ρεπλικονίου	Ρεπλικόνια που περιέχουν NS5B από κλινικά απομονώματα		Ρεπλικόνια που περιέχουν NS5A από κλινικά απομονώματα	
	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC ₅₀ του sofosbuvir, nM (εύρος)	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC ₅₀ του velpatasvir, nM (εύρος)
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	Δ/δ	Δ/δ	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	Δ/δ	Δ/δ	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	Δ/δ	Δ/δ	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	Δ/δ	Δ/δ	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	Δ/δ	Δ/δ	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	Δ/δ	Δ/δ	26	0,007 (0,0005-0,113)
6c	Δ/δ	Δ/δ	15	0,024 (0,005-0,433)

Δ/δ = Δεν διατίθεται.

Η παρουσία 40% ανθρώπινου ορού δεν είχε καμία επίδραση στην αντι-HCV δράση του sofosbuvir αλλά μείωσε την αντι-HCV δράση του velpatasvir κατά 13 φορές έναντι των ρεπλικονίων HCV γονότυπου 1a.

Η αξιολόγηση του sofosbuvir σε συνδυασμό με το velpatasvir δεν κατέδειξε καμία ανταγωνιστική επίδραση στη μείωση των επιπέδων του HCV RNA σε κύτταρα ρεπλικονίων.

Αντοχή

Σε καλλιέργεια κυττάρων

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a και 6a. Μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση S282T της NS5B σε όλους τους γονότυπους ρεπλικονίων που εξετάστηκαν. Η κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιογένεση της υποκατάστασης S282T στα ρεπλικόνια των γονότυπων 1 έως 6 επέφερε κατά 2 έως 18 φορές μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir και μείωσε την ικανότητα ιικής αντιγραφής κατά 89% έως 99% σε σύγκριση με τον αντίστοιχο μη μεταλλαγμένο τύπο. Σε βιοχημικούς προσδιορισμούς, η ικανότητα του δραστικού τριφωσφορικού του sofosbuvir (GS-461203) να αναστέλλει την ανασυνδυασμένη πολυμεράση NS5B από τους γονότυπους 1b, 2a, 3a και 4a που εκφράζουν την υποκατάσταση S282T, μειώθηκε σε σύγκριση με την ικανότητά του να αναστέλλει την ανασυνδυασμένη πολυμεράση NS5B του μη μεταλλαγμένου τύπου, όπως φαίνεται από την αύξηση κατά 8,5 έως 24 φορές στην ανασταλτική συγκέντρωση 50% (IC₅₀).

Η *in vitro* επιλογή ρεπλικονίων HCV με μειωμένη ευαισθησία στο velpatasvir πραγματοποιήθηκε σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a και 6a. Παραλλαγές επιλέχθηκαν στις θέσεις 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 και 93 που συσχετίζονται με την αντοχή στο NS5A. Οι παραλλαγές που συσχετίζονται με την αντοχή (RAV) που επιλέχθηκαν σε 2 ή περισσότερους γονότυπους ήταν F28S, L31I/V και Y93H. Η κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιογένεση γνωστών NS5A RAV, κατέδειξε ότι οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο velpatasvir είναι οι M28G, A92K και Y93H/N/R/W στον γονότυπο 1a, ο A92K στον γονότυπο 1b, οι C92T και Y93H/N στον γονότυπο 2b, ο Y93H στον γονότυπο 3, καθώς και οι L31V και P32A/L/Q/R στον γονότυπο 6. Καμία μεμονωμένη υποκατάσταση που δοκιμάστηκε στους γονότυπους 2a, 4a ή 5a δεν επέφερε μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο velpatasvir. Συνδυασμοί τέτοιων παραλλαγών συχνά κατέδειξαν μεγαλύτερες μειώσεις στην ευαισθησία στο velpatasvir από ότι μια RAV από μόνη της.

Σε κλινικές μελέτες

Μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση που έλαβαν Epcusa για 12 εβδομάδες σε τρεις μελέτες Φάσης 3, 12 ασθενείς (2 με γονότυπο 1 και 10 με γονότυπο 3) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας. Ένας επιπλέον ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 κατά την έναρξη εμφάνισε εκ νέου λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a σε ιολογική αποτυχία και αποκλείστηκε από την ιολογική ανάλυση. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2, 4, 5 ή 6 δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Από τους 2 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονότυπου 1, ο ένας ασθενής είχε ιό με εμφάνιση του Y93N της NS5A RAV και ο άλλος ασθενής είχε ιό με εμφάνιση των L31I/V και Y93H των NS5A RAVs κατά την ιολογική αποτυχία. Αμφότεροι οι ασθενείς κατά την έναρξη είχαν ιό που φιλοξενούσε NS5A RAVs. Καμία RAV για τον νουκλεοσιδικό αναστολέα (NI) NS5B δεν παρατηρήθηκε κατά την αποτυχία στους 2 ασθενείς.

Από τους 10 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονότυπου 3, ο Y93H παρατηρήθηκε και στους 10 ασθενείς κατά την αποτυχία (6 είχαν εμφάνιση του Y93H μετά τη θεραπεία και 4 ασθενείς είχαν τον Y93H κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία). Δεν παρατηρήθηκε καμία NS5B NI RAV κατά την αποτυχία στους 10 ασθενείς.

Μελέτες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Σε μια μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που έλαβαν Epcusa + RBV για 12 εβδομάδες, 3 ασθενείς (1 με γονότυπο 1 και 2 με γονότυπο 3) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 ή 4 στην ομάδα Epcusa + RBV 12 εβδομάδων δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Ο 1 ασθενής ιολογικής αποτυχίας με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 δεν είχε NS5A ή NS5B RAVs κατά την αποτυχία.

Από τους 2 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονότυπου 3, ο ένας εμφάνισε το Y93H της NS5A RAV κατά την αποτυχία. Ένας άλλος ασθενής είχε ιό με το Y93H κατά την έναρξη και ιολογική αποτυχία, ενώ ανέπτυξε και χαμηλά επίπεδα (< 5%) των N142T και E237G των NS5B NI RAVs κατά την αποτυχία. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

Στη μελέτη αυτή, 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Epcusa για 12 ή 24 εβδομάδες χωρίς ριμπαβιρίνη είχαν εμφανιζόμενη NS5B S282T σε χαμηλά επίπεδα (< 5%) μαζί με το L159F.

Επίδραση των παραλλαγών του HCV που συσχετίζονται με την αντοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας

Μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας για ασθενείς χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση σε τρεις κλινικές μελέτες Φάσης 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 και ASTRAL-3). Από τους 1.035 ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir στις τρεις κλινικές μελέτες Φάσης 3, οι 1.023 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των NS5A RAVs· 7 ασθενείς αποκλείστηκαν αφού κανένας δεν πέτυχε παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR12) ούτε είχε ιολογική αποτυχία, ενώ 5 επιπλέον ασθενείς αποκλείστηκαν καθώς απέτυχε η αλληλούχιση του γονιδίου NS5A. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, ο ιός των 380/1.023 (37%) ασθενών είχε NS5A RAVs κατά την έναρξη. Ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπων 2, 4 και 6 είχαν υψηλότερο επιπολασμό των NS5A RAVs (70%, 63% και 52% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (23%), γονότυπου 3 (16%) και γονότυπου 5 (18%).

Οι RAVs κατά την έναρξη δεν είχαν κανέναν σχετικό αντίκτυπο στα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 και 6, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 8. Ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 κατά την έναρξη και την NS5A RAV Y93H, είχαν χαμηλότερο ποσοστό SVR12 από

τους ασθενείς χωρίς Y93H μετά τη θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 9. Στη μελέτη ASTRAL-3, η Y93H RAV ανιχνεύθηκε κατά την έναρξη στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Epclusa.

Πίνακας 8: Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη κατά γονότυπο HCV (μελέτες ASTRAL-1, ASTRAL-2 και ASTRAL-3)

	Epclusa 12 εβδομάδες			
	Γονότυπος 1	Γονότυπος 3	Γονότυποι 2, 4, 5 ή 6	Σύνολο
Με οποιαδήποτε NS5A RAV κατά την έναρξη	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Πίνακας 9: Η SVR12 σε ασθενείς με και χωρίς Y93H κατά την έναρξη, 1% οριακή τιμή (Ορισμός Πληθυσμού Ανάλυσης Αντοχής) ASTRAL 3

	Epclusa 12 εβδομάδες		
	Όλα τα άτομα (n=274)	Κιρρωτικοί (n=80)	Μη κιρρωτικοί (n=197)
Συνολικά	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% CI	92,9% έως 98,0%	82,8% έως 96,4%	92,8% έως 98,6%
SVR με Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% CI	63,9% έως 95,5%	6,8% έως 93,2%	69,6% έως 98,8%
SVR χωρίς Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% CI	94,3% έως 98,9%	85,3% έως 97,8%	95,9% έως 99,9%

Η NS5B NI RAV S282T δεν ανιχνεύθηκε στην αλληλουχία NS5B κατά την έναρξη σε κανέναν ασθενή στις μελέτες Φάσης 3. Η SVR12 επιτεύχθηκε και στους 77 ασθενείς που είχαν NS5B NI RAV κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων των N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I και S282G+V321I.

Μελέτες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (κατηγορίας B στην CPT)

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας για ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σε μια μελέτη Φάσης 3 (ASTRAL-4). Από τους 87 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Epclusa + RBV, 85 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των NS5A RAVs: 2 ασθενείς αποκλείστηκαν αφού κανένας δεν πέτυχε SVR12 ούτε είχε ιολογική αποτυχία. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Epclusa + RBV για 12 εβδομάδες, το 29% (25/85) των ασθενών είχαν νό με NS5A RAVs κατά την έναρξη: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) και 50% (1/2) για ασθενείς με HCV γονότυπου 1, 2, 3 και 4, αντιστοίχως.

Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη στην ομάδα του Epclusa + RBV 12 εβδομάδων για τη μελέτη αυτή παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη κατά γονότυπο HCV (μελέτη ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 εβδομάδες			
	Γονότυπος 1	Γονότυπος 3	Γονότυποι 2 ή 4	Σύνολο
Με οποιαδήποτε NS5A RAV κατά την έναρξη	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Ο μοναδικός ασθενής με γονότυπο 3 ο οποίος είχε NS5A RAVs κατά την έναρξη και δεν πέτυχε SVR12, είχε υποκατάσταση Y93H της NS5A κατά την έναρξη· τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

Τρεις ασθενείς στην ομάδα του Epclusa + RBV 12 εβδομάδων είχαν NS5B NI RAV κατά την έναρξη (N142T και L159F) ενώ και οι τρεις ασθενείς πέτυχαν την SVR12.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η παρουσία NS5A και NS5B RAVs δεν επηρέασε την έκβαση της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς με NS5A (n=29) ή NS5B NI (n=6) RAVs κατά την έναρξη πέτυχαν SVR μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων με το Epclusa.

Διασταυρούμενη ανοχή

In vitro δεδομένα υποδηλώνουν ότι η πλειοψηφία των NS5A RAVs που προσδίδουν ανοχή στο ledipasvir και το daclatasvir παρέμειναν ευαίσθητα στο velpatasvir. Το velpatasvir ήταν πλήρως δραστικό έναντι της συσχετιζόμενης με την ανοχή στο sofosbuvir υποκατάστασης S282T στην NS5B ενώ όλες οι συσχετιζόμενες με την ανοχή στο velpatasvir υποκαταστάσεις στην NS5A ήταν πλήρως ευαίσθητες στο sofosbuvir. Τόσο το sofosbuvir όσο και το velpatasvir ήταν πλήρως δραστικά έναντι υποκαταστάσεων που συσχετίζονται με ανοχή σε άλλες κατηγορίες αντιικών άμεσης δράσης με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς NS5B και αναστολείς πρωτεάσης NS3. Η αποτελεσματικότητα του Epclusa δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως αποτύχει στη θεραπεία με άλλες αγωγές που περιλαμβάνουν αναστολέα NS5A.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Epclusa αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6, με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση, μία μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6 με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, μία μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1 και λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6 και μία μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με Epclusa σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6

Μελέτη	Πληθυσμός	Σκέλη μελέτης (Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία)
ASTRAL-1	Γονότυπος 1, 2, 4, 5 και 6 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa 12 εβδομάδες (624) Εικονικό φάρμακο 12 εβδομάδες (116)
ASTRAL-2	Γονότυπος 2 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa 12 εβδομάδες (134) SOF+RBV 12 εβδομάδες (132)
ASTRAL-3	Γονότυπος 3 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa 12 εβδομάδες (277) SOF+RBV 24 εβδομάδες (275)
ASTRAL-4	Γονότυπος 1, 2, 3, 4, 5 και 6 TN και TE, με μη αντιρροπούμενη κίρρωση κατηγορίας B στην CPT	Epclusa 12 εβδομάδες (90) Epclusa + RBV 12 εβδομάδες (87) Epclusa 24 εβδομάδες (90)
ASTRAL-5	Γονότυπος 1, 2, 3, 4, 5 και 6 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση, με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1	Epclusa 12 εβδομάδες (106)
GS-US-342-4062	TN και TE με ή χωρίς κίρρωση, με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση	Epclusa 12 εβδομάδες (59)

TN = πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς, TE = ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είχαν αποτύχει σε αγωγή βασισμένη σε πεγκιντεροφέρων αλφα + ριμπαβιρίνη με ή χωρίς αναστολέα πρωτεάσης HCV)

Η δόση της ριμπαβιρίνης ήταν με βάση το βάρος (1.000 mg ημερησίως χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις για ασθενείς < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς ≥ 75 kg) και χορηγούνταν σε δύο διαιρεμένες δόσεις όταν χρησιμοποιούνταν σε συνδυασμό με sofosbuvir στις μελέτες ASTRAL-2 και ASTRAL-3 ή σε συνδυασμό με Epclusa στη μελέτη ASTRAL-4. Οι αναπροσαρμογές της δόσης της ριμπαβιρίνης πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης της ριμπαβιρίνης. Οι τιμές HCV RNA στον ορό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με χρήση της δοκιμασίας COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (έκδοση 2.0), με χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) 15 IU/ml. Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR12), η οποία ορίστηκε ως HCV RNA χαμηλότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, ήταν το κύριο τελικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 και 6 – ASTRAL-1 (μελέτη 1138)

Η ASTRAL-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Epclusa σε σύγκριση με 12 εβδομάδες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 ή 6. Οι ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4 ή 6 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 5:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες ή με το εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 5 εντάχθηκαν στην ομάδα του Epclusa. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον γονότυπο HCV (1, 2, 4, 6 και απροσδιόριστο) καθώς και την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων του Epclusa και του εικονικού φαρμάκου. Από τους 740 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη (εύρος: 18 έως 82), 60% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 79% ήταν λευκοί, 9% ήταν μαύροι, 21% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m², οι αναλογίες των ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 ή 6 ήταν 53%, 17%, 19%, 5% και 7% αντίστοιχα, 69% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 74% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 19% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και 32% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-1 κατά γονότυπους HCV. Κανένας ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν πέτυχε SVR12.

Πίνακας 12: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-1 κατά γονότυπο HCV

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 624)							
	Σύνολο (όλοι οι GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Σύνολο (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)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12								
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Υποτροπή ^α	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Άλλο ^β	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = γονότυπος

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 – ASTRAL-2 (μελέτη 1139)

Η ASTRAL-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Epclusa σε σύγκριση με 12 εβδομάδες θεραπείας με SOF+RBV σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες ή με το SOF+RBV για 12 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και προηγούμενη λήψη θεραπείας (πρωτοθεραπευόμενοι έναντι αυτών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Από τους 266 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 23 έως 81), 59% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 88% ήταν λευκοί, 7% ήταν μαύροι, 33% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m², 62% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 80% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 14% είχαν αντιροπούμενη κίρρωση και 15% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-2.

Πίνακας 13: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-2 (HCV γονότυπου 2)

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 134)	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/134	0/132
Υποτροπή ^α	0/133	5% (6/132)
Άλλο ^β	1% (1/134)	2% (2/132)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η θεραπεία με Epclusa για 12 εβδομάδες κατέδειξε τη στατιστική ανωτερότητα ($p = 0,018$) έναντι της θεραπείας με SOF+RBV για 12 εβδομάδες (διαφορά θεραπείας +5,2%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: +0,2% έως +10,3%).

Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 – ASTRAL-3 (μελέτη 1140)

Η ASTRAL-3 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Epclusa σε σύγκριση με 24 εβδομάδες θεραπείας με SOF+RBV σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες ή με το SOF+RBV για 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και προηγούμενη λήψη θεραπείας (πρωτοθεραπευόμενοι έναντι αυτών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Από τους 552 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη (εύρος: 19 έως 76), 62% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 89% ήταν λευκοί, 9% ήταν Ασιάτες, 1% ήταν μαύροι, 20% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m², 61% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 70% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 30% είχαν αντιροπούμενη κίρρωση και 26% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-3.

Πίνακας 14: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-3 (HCV γονότυπου 3)

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 277)	SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/277	< 1% (1/275)
Υποτροπή ^α	4% (11/276)	14% (38/272)
Άλλο ^β	1% (2/277)	5% (15/275)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η θεραπεία με Epclusa για 12 εβδομάδες κατέδειξε τη στατιστική ανωτερότητα ($p < 0,001$) σε σύγκριση με τη θεραπεία με SOF+RBV για 24 εβδομάδες (διαφορά θεραπείας +14,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: +9,6% έως +20,0%).

Η SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Η SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες στη μελέτη ASTRAL-3 (HCV γονότυπου 3)

	Epclusa 12 εβδομάδες		SOF+RBV 24 εβδομάδες^α	
SVR12	Πρωτοθεραπευόμενοι (n = 206)	Που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (n = 71)	Πρωτοθεραπευόμενοι (n = 201)	Που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (n = 69)
Χωρίς κίρρωση	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Με κίρρωση	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

α. Πέντε ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης στην ομάδα SOF+RBV 24 εβδομάδων αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη ανάλυση υποομάδων.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση– ASTRAL-4 (μελέτη 1137)

Η ASTRAL-4 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 και κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες, Epclusa + RBV για 12 εβδομάδες ή Epclusa για 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον γονότυπο HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 και απροσδιόριστο).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Από τους 267 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος: 40 έως 73), 70% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 90% ήταν λευκοί, 6% ήταν μαύροι, 42% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m². Οι αναλογίες των ασθενών με HCV γονότυπο 1, 2, 3, 4 ή 6 ήταν 78%, 4%, 15%, 3% και < 1% (1 ασθενής), αντίστοιχα. Δεν εντάχθηκε κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 5. 76% των ασθενών είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 56% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 55% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, 90% και 95% των ασθενών είχαν κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT και βαθμολογία μοντέλου για ηπατική νόσο τελικού σταδίου (Model for End Stage Liver Disease, MELD) ≤ 15% κατά την έναρξη, αντίστοιχα.

Ο Πίνακας 16 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-4 κατά γονότυπο HCV.

Πίνακας 16: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-4 κατά γονότυπο HCV

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 90)	Epclusa + RBV 12 εβδομάδες (n = 87)	Epclusa 24 εβδομάδες (n = 90)
Συνολική SVR12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Γονότυπος 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Γονότυπος 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Γονότυπος 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Γονότυπος 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Γονότυπος 2, 4 και 6	100% (8/8) ^α	100% (6/6) ^β	86% (6/7) ^γ

α. n = 4 για γονότυπο 2 και n = 4 για γονότυπο 4

β. n = 4 για γονότυπο 2 και n = 2 για γονότυπο 4

γ. n = 4 για γονότυπο 2, n = 2 για γονότυπο 4 και n = 1 για γονότυπο 6.

Ο Πίνακας 17 παρουσιάζει την ιολογική έκβαση για ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 ή 3 στη μελέτη ASTRAL-4.

Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2, 4 ή 6 δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Πίνακας 17: Ιολογική έκβαση για ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και 3 στη μελέτη ASTRAL-4

	Epclusa 12 εβδομάδες	Epclusa + RBV 12 εβδομάδες	Epclusa 24 εβδομάδες
Ιολογική αποτυχία (υποτροπή και αποτυχία υπό θεραπεία)			
Γονότυπος 1^α	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Γονότυπος 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Γονότυπος 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Γονότυπος 3	43% (6/14)	15% (2 ^β /13)	42% (5 ^γ /12)
Άλλο^δ	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

α. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 δεν είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία.

β. Ένας ασθενής είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία: τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

γ. Ένας ασθενής είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία.

δ. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Οι μεταβολές στις παραμέτρους που περιλαμβάνονται στο σύστημα βαθμολογίας CPT σε ασθενείς που πέτυχαν SVR12 στην ASTRAL-4 (και με τις 3 αγωγές) απεικονίζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Μεταβολές στις παραμέτρους της βαθμολογίας CPT από την έναρξη έως τις εβδομάδες 12 και 24 μετά τη θεραπεία σε ασθενείς που πέτυχαν SVR12, ASTRAL-4

	Λευκωματίνη	Χολερυθρίνη	INR	Ασκίτης	Εγκεφαλοπάθεια
Εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία (N=236), % (n/N)					
Μειωμένη βαθμολογία (Βελτίωση)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Καμία μεταβολή	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Αυξημένη βαθμολογία (Επιδείνωση)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Καμία αξιολόγηση	7	7	7	7	7
Εβδομάδα 24 μετά τη θεραπεία (N=236), % (n/N)					
Μειωμένη βαθμολογία (Βελτίωση)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Καμία μεταβολή	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Αυξημένη βαθμολογία (Επιδείνωση)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Καμία αξιολόγηση	23	23	23	23	23

Σημείωση: Η συχνότητα εμφάνισης ασκίτη από την έναρξη ήταν: 20% καμία, 77% ήπια/μέτρια, 3% σοβαρή.

Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλοπάθειας από την έναρξη ήταν: 38% καμία, 62% βαθμού 1-2.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1 – ASTRAL-5 (μελέτη 1202)
 Η ASTRAL-5 αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με Epclusa σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3 ή 4 οι οποίοι είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον HIV-1 (επιτράπηκαν οι γονότυποι 5 και 6, χωρίς όμως να συμπεριληφθούν τέτοιοι ασθενείς). Οι ασθενείς ακολουθούσαν σταθερή αντιετροϊκή θεραπεία για τον HIV-1 στην οποία συμπεριλαμβάνονταν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή abacavir/lamivudine χορηγούμενα μαζί με έναν ενισχυμένο με ritonavir αναστολέα πρωτεάσης (atazanavir, darunavir ή lopinavir), rilpivirine, raltegravir ή emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/elvitegravir/cobicistat.

Από τους 106 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (εύρος: 25 έως 72), 86% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 51% ήταν Λευκοί, 45% ήταν Μαύροι, 22% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 19 ασθενείς (18%) είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και 29% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η μέση συνολική μέτρηση των CD4+ ήταν 598 κύτταρα/ μL (εύρος: 183–1.513 κύτταρα/ μL).

Ο Πίνακας 19 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-5 κατά γονότυπο HCV.

Πίνακας 19: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-5 κατά γονότυπο HCV

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 106)						
	Σύνολο (όλοι οι 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)	Σύνολο (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR							
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Υποτροπή ^α	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Άλλο ^β	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = γονότυπος

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η SVR12 επιτεύχθηκε στους 19/19 ασθενείς με κίρρωση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης κανένας ασθενής δεν παρουσίασε υποτροπή του HIV-1, ενώ οι μετρήσεις των CD4+ ήταν σταθερές κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία – μελέτη 4062

Η Μελέτη 4062 ήταν μία κλινική μελέτη ανοικτής επισημάνσης, η οποία αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Epclusa σε 59 ασθενείς με λοίμωξη από HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση. Τα ποσοστά των ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 6 ή απροσδιόριστου γονότυπου ήταν 42%, 12%, 27%, 7%, 3% και 9%, αντίστοιχα. Κατά την έναρξη, 29% των ασθενών είχαν κίρρωση, 22% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, 32% είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, 92% υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση και 8% υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή διύλιση. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με διύλιση ήταν 7,3 έτη (εύρος: 0 έως 40 έτη). Το συνολικό ποσοστό SVR ήταν 95% (56/59). Από τους τρεις ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12, ένας είχε ολοκληρώσει τη θεραπεία με Epclusa και υποτροπίασε, και δύο δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα 12 εβδομάδων θεραπείας με sofosbuvir/velpatasvir σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HCV ηλικίας 3 ετών και άνω αξιολογήθηκε σε μια κλινική μελέτη ανοιχτής επισημάνσης Φάσης 2 σε 214 ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών:

Το sofosbuvir/velpatasvir αξιολογήθηκε σε 102 ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4 ή 6. Συνολικά 80 ασθενείς (78%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και 22 ασθενείς (22%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 15 έτη (εύρος: 12 έως 17), 51% από τους ασθενείς ήταν γυναίκες, 73% ήταν λευκοί, 9% ήταν μαύροι και 11% ήταν Ασιάτες, 14% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικανοί. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 22,7 kg/m² (εύρος: 12,9 έως 48,9 kg/m²), το μέσο βάρος ήταν 61 kg (εύρος 22 έως 147 kg), 58% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA μεγαλύτερα ή ίσα με 800.000 IU/ml. Τα ποσοστά των ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4 ή 6 ήταν 74%, 6%, 12%, 2% και 6%, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (89%) είχε προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 95% συνολικά (97/102), 93% (71/76) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και 100% στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 (6/6), γονότυπου 3 (12/12), γονότυπου 4 (2/2) και γονότυπου 6 (6/6). Ένας ασθενής που διέκοψε τη θεραπεία πρόωρα υποτροπίασε. Οι άλλοι τέσσερις ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν κατά την παρακολούθηση).

Ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών:

Το sofosbuvir/velpatasvir αξιολογήθηκε σε 71 ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3 και 4. Συνολικά 67 ασθενείς (94%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και 4 ασθενείς (6%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 8 έτη (εύρος: 6 έως 11), 54% από τους ασθενείς ήταν γυναίκες, 90% ήταν λευκοί, 6% ήταν μαύροι και 1% ήταν Ασιάτες, 10% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικανοί. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 17,4 kg/m² (εύρος: 12,8 έως 30,9 kg/m²), το μέσο βάρος ήταν 30 kg (εύρος 18 έως 78 kg), 48% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA μεγαλύτερα ή ίσα με 800.000 IU/ml. Τα ποσοστά των ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 3 ή 4 ήταν 76%, 3%, 15% και 6%, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (94%) είχε προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 93% συνολικά (66/71), 93% (50/54) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 91% (10/11) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 και 100% στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 (2/2) και γονότυπου 4 (4/4). Ένας ασθενής είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία. Οι άλλοι τέσσερις ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν κατά την παρακολούθηση).

Ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών:

Το sofosbuvir/velpatasvir αξιολογήθηκε σε 41 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3 και 4. Η διάμεση ηλικία ήταν 4 έτη (εύρος: 3 έως 5), 59% από τους ασθενείς ήταν γυναίκες, 78% ήταν Λευκοί και 7% ήταν Μαύροι, 10% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικανοί. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 17,0 kg/m² (εύρος: 13,9 έως 22,0 kg/m²), το μέσο βάρος ήταν 19 kg (εύρος: 13 έως 35 kg), 49% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA ≥ 800.000 IU ανά mL. Τα ποσοστά των ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 3 ή 4 ήταν 78%, 15%, 5% και 2%, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (98%) είχε προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 83% συνολικά (34/41), 88% (28/32) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 50% (3/6) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 και 100% στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 (2/2) και γονότυπου 4 (1/1). Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία ή υποτροπή. Οι επτά ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν κατά την παρακολούθηση).

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του Epclusa συμπεριέλαβαν 156 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (12% του συνολικού αριθμού ασθενών στις κλινικές μελέτες Φάσης 3). Τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν παρόμοια με εκείνα των νεότερων ασθενών ηλικίας < 65 ετών, σε όλες τις ομάδες θεραπειών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir αξιολογήθηκαν σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Μετά την από του στόματος χορήγηση του Epclusa, το sofosbuvir απορροφήθηκε ταχέως και η ανώτατη διάμεση συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρήθηκε 1 ώρα μετά τη δόση. Η διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα παρατηρήθηκε 3 ώρες μετά τη δόση. Οι διάμεσες ανώτατες συγκεντρώσεις του velpatasvir παρατηρήθηκαν στις 3 ώρες μετά τη δόση.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, η AUC_{0-24} διάμεσης σταθεροποιημένης κατάστασης για το sofosbuvir ($n = 982$), το GS-331007 ($n = 1.428$) και το velpatasvir ($n = 1.425$) ήταν 1.260, 13.970 και 2.970 ng•h/ml, αντίστοιχα. Η C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης για το sofosbuvir, το GS-331007 και το velpatasvir ήταν 566, 868 και 259 ng/ml, αντίστοιχα. Η AUC_{0-24} και η C_{max} του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν παρόμοιες σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV. Σε σχέση με υγιή άτομα ($n = 331$), η AUC_{0-24} και η C_{max} του velpatasvir ήταν κατά 37% χαμηλότερη και 41% χαμηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Επιδράσεις της τροφής

Σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, η χορήγηση εφάπαξ δόσης του Epclusa με γεύμα με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά (~600 kcal, 30% λίπος) ή με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λίπος) οδήγησε σε αύξηση κατά 34% και 21% της AUC_{0-inf} του velpatasvir αντίστοιχα και αύξηση κατά 31% και 5% της C_{max} του velpatasvir, αντίστοιχα. Το γεύμα με μέτρια ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησε την AUC_{0-inf} του sofosbuvir κατά 60% και 78% αντίστοιχα, αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την C_{max} του sofosbuvir. Το γεύμα με μέτρια ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά δεν άλλαξε την AUC_{0-inf} του GS-331007, αλλά οδήγησε σε μείωση της C_{max} του GS-331007 κατά 25% και 37%. αντίστοιχα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στις μελέτες Φάσης 3 ήταν παρόμοια σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV οι οποίοι έλαβαν το Epclusa με ή χωρίς τροφή. Το Epclusa μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

Κατανομή

Το sofosbuvir συνδέεται κατά περίπου 61-65% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 µg/ml έως 20 µg/ml. Η σύνδεση του GS-331007 με πρωτεΐνες ήταν ελάχιστη στο ανθρώπινο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg [^{14}C]-sofosbuvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [^{14}C]-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,7.

Το velpatasvir συνδέεται σε ποσοστό $> 99,5\%$ στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 0,09 µg/ml έως 1,8 µg/ml. Μετά από εφάπαξ δόση 100 mg [^{14}C]-velpatasvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [^{14}C]-ραδιενέργειας κυμάνθηκε μεταξύ 0,52 και 0,67.

Βιομετασχηματισμός

Το sofosbuvir μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό νουκλεοσιδικό ανάλογο GS-461203. Η οδός μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει τη διαδοχική υδρόλυση της καρβοξυλεστερικής ομάδας που καταλύεται από την ανθρώπινη καθεψίνη A (CatA) ή καρβοξυλεστεράση 1 (CES1) και τη διάσπαση του φωσφοραμιδικού από το

νουκλεοτίδιο της πρωτεΐνης δέσμησης τριάδας ιστιδίνης 1 (HINT1) ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση μέσω της οδού βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων της πυριμιδίνης. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη GS-331007 που δεν μπορεί να επαναφωσφορυλιωθεί αποτελεσματικά και δεν έχει αντι-HCV δραστικότητα *in vitro*. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι υποστρώματα ή αναστολείς των ενζύμων UGT1A1 ή CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, το GS-331007 αντιπροσώπευε περίπου ποσοστό > 90% της ολικής συστηματικής έκθεσης.

Το velpatasvir είναι υπόστρωμα των CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4 με χαμηλό μεταβολικό ρυθμό. Μετά από εφάπαξ δόση των 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, το μεγαλύτερο μέρος (> 98%) της ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν από το μητρικό φάρμακο. Το μονοϋδροξυλιωμένο και το απομεθυλιωμένο velpatasvir ήταν οι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα. Το αμετάβλητο velpatasvir είναι το κύριο είδος που είναι παρόν στα κόπρανα.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν μεγαλύτερη από 92%, αποτελούμενη από περίπου 80%, 14% και 2,5% ανάκτηση στα ούρα, στα κόπρανα και στον εκπνεόμενο αέρα, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης του sofosbuvir που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν GS-331007 (78%) ενώ το 3,5% ανακτήθηκε ως sofosbuvir. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι η κύρια οδός αποβολής για τον GS-331007. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του sofosbuvir και του GS-331007 μετά τη χορήγηση του Epclusa ήταν 0,5 και 25 ώρες, αντίστοιχα.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν μεγαλύτερη από 95%, αποτελούμενη από περίπου 94% και 0,4% ανάκτηση από τα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Το αμετάβλητο velpatasvir ήταν το κύριο είδος στα κόπρανα καθώς αντιπροσώπευε μια μέση τιμή 77% της χορηγούμενης δόσης, ακολουθούμενη από το μονοϋδροξυλιωμένο velpatasvir (5,9%) και το απομεθυλιωμένο velpatasvir (3,0%). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χολική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου ήταν μια κύρια οδός αποβολής για το velpatasvir. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του velpatasvir μετά τη χορήγηση του Epclusa ήταν περίπου 15 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η AUC του velpatasvir αυξάνεται κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο προς τη δόση στο εύρος δόσης 25 mg έως 150 mg. Οι AUC του sofosbuvir και του GS-331007 είναι σχεδόν ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης 200 mg έως 1.200 mg.

In vitro δυναμικό αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων για το sofosbuvir/velpatasvir

Το sofosbuvir και το velpatasvir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων P-gp και BCRP, ενώ το GS-331007 δεν είναι. Το velpatasvir είναι επίσης υπόστρωμα του OATP1B. Παρατηρήθηκε χαμηλός μεταβολικός ρυθμός του velpatasvir, *in vitro*, από τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4.

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, OATP1B1 και OATP1B3, ενώ η συμμετοχή του στις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με αυτούς τους μεταφορείς περιορίζεται κυρίως στη διαδικασία της απορρόφησης. Το velpatasvir, σε κλινικά σχετική συγκέντρωση πλάσματος, δεν είναι ένας αναστολέας της αντλίας εξάγωγής χολικών αλάτων (BSEP) των ηπατικών μεταφορέων, της πρωτεΐνης που λειτουργεί ως συμμεταφορέας ταυροχολικού νατρίου (NTCP), του OATP2B1, του OATP1A2 ή του μεταφορέα οργανικού κατιόντος (OCT) 1, των νεφρικών μεταφορέων OCT2, OAT1, OAT3, της πρωτεΐνης που συσχετίζεται με την πολυφαρμακευτική αντοχή 2 (MRP2) ή την πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1 ή των ενζύμων του CYP ή της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης ουριδίνης (UGT) 1A1.

Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 και OCT1. Ο GS-331007 δεν είναι αναστολέας των OAT1, OCT2 και MATE1.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φυλή και φύλο

Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής ή φύλου για το sofosbuvir, τον GS-331007 ή το velpatasvir.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV έδειξε ότι εντός του ηλικιακού εύρους (18 έως 82 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir, τον GS-331007 ή το velpatasvir.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στον Πίνακα 20 παρέχεται η περίληψη της επίδρασης διαφόρων βαθμών νεφρικής δυσλειτουργίας (RI) στις εκθέσεις των συστατικών του Epclusa σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπως περιγράφεται στο κείμενο παρακάτω.

Πίνακας 20: Επίδραση Διαφόρων Βαθμών Νεφρικής Δυσλειτουργίας στις Εκθέσεις (AUC) του Sofosbuvir, του GS-331007 και του Velpatasvir σε Σύγκριση με Άτομα με Φυσιολογική Νεφρική Λειτουργία

	HCV-Αρνητικά Άτομα					Άτομα με Λοίμωξη από HCV	
	Ήπια RI (eGFR ≥ 50 και <80 ml/min/ 1,73m ²)	Μέτρια RI (eGFR ≥ 30 και <50 ml/min/ 1,73m ²)	Σοβαρή RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73m ²)	Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση		Σοβαρή RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73m ²)	Νεφροπάθ εια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση
				Χορήγηση δόσης 1 ώρα πριν την Διύλιση	Χορήγηση δόσης 1 ώρα μετά την Διύλιση		
Sofosbuvir	1,6 φορές ↑	2,1 φορές ↑	2,7 φορές ↑	1,3 φορές ↑	1,6 φορές ↑	~2 φορές↑	1,8 φορές↑
GS-331007	1,6 φορές↑	1,9 φορές ↑	5,5 φορές ↑	≥10 φορές ↑	≥20 φορές ↑	~7 φορές↑	18 φορές↑
Velpatasvir	-	-	1,5 φορές ↑	-	-	-	1,4 φορές↑

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν σε HCV αρνητικούς ενήλικους ασθενείς με ήπια (eGFR ≥ 50 και < 80 ml/min/1,73 m²), μέτρια (eGFR ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m²), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Ο GS-331007 απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εξαγωγής περίπου 53%. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir, μια 4ωρη αιμοδιύλιση αφαίρεσε το 18% της δόσης sofosbuvir που χορηγήθηκε.

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν sofosbuvir 200 mg μαζί με ριμπαβιρίνη (n=10) ή sofosbuvir 400 mg μαζί με ριμπαβιρίνη (n=10) για 24 εβδομάδες ή ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) για 12 εβδομάδες, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν συνεπείς με αυτές που παρατηρήθηκαν σε HCV-αρνητικούς ενήλικους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του velpatasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg velpatasvir σε HCV αρνητικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min κατά Cockcroft-Gault).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir μελετήθηκαν σε ασθενείς με λοίμωξη HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, οι οποίοι έλαβαν Epclusa (n=59) για 12 εβδομάδες, και συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία στις μελέτες φάσης 2/3 του sofosbuvir/velpatasvir.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν μετά τη χορήγηση δόσης 7 ημερών 400 mg sofosbuvir σε ενήλικους ασθενείς με λοίμωξη από HCV με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC₀₋₂₄ του sofosbuvir ήταν 126% και 143% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η AUC₀₋₂₄ του GS-331007 ήταν 18% και 9% υψηλότερη, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ενήλικους ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στο GS-331007.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του velpatasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg velpatasvir σε HCV αρνητικούς ενήλικους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η ολική έκθεση πλάσματος (AUC_{inf}) στο velpatasvir ήταν παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο velpatasvir (βλ. παράγραφο 4.2).

Σωματικό βάρος

Στους ενήλικες, το σωματικό βάρος δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir ή το velpatasvir σύμφωνα με φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω που λάμβαναν από του στόματος άπαξ ημερησίως δόσεις sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg ή 150 mg/37,5 mg άπαξ ημερησίως ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ενήλικες που λάμβαναν δόσεις sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg άπαξ ημερησίως.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Sofosbuvir

Η έκθεση στο sofosbuvir σε μελέτες σε τρωκτικά δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί πιθανώς λόγω της υψηλής δραστηριότητας της εστεράσης και χρησιμοποιήθηκε αντί αυτής η έκθεση στον κύριο μεταβολίτη GS-331007 προκειμένου να εκτιμηθούν τα όρια έκθεσης.

Το sofosbuvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε ποντικούς. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του sofosbuvir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του αρουραίου και του κουνελιού. Το sofosbuvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου.

Το sofosbuvir δεν ήταν καρκινογόνο στις μελέτες για την καρκινογόνο δράση του GS-331007 διάρκειας 2 ετών σε ποντικούς και αρουραίους, σε εκθέσεις έως 15 και 9 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο.

Velpatasvir

Το velpatasvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Το velpatasvir δεν ήταν καρκινογόνο στη διάρκεια 6 μηνών μελέτη σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2 και σε μελέτες για την καρκινογόνο δράση σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, σε εκθέσεις τουλάχιστον 50 και 5 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο, αντίστοιχα.

Το velpatasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι και τη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του velpatasvir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του ποντικού και του αρουραίου, σε εκθέσεις AUC περίπου 31 και 6 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Ωστόσο, αναφέρθηκε πιθανή τερατογόνα επίδραση στα κουνέλια όπου διαπιστώθηκε αύξηση των συνολικών σπλαγχνικών ανωμαλιών σε εκτεθειμένα ζώα, σε εκθέσεις AUC έως 0,7 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Το velpatasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου σε εκθέσεις AUC περίπου 5 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη κλινική δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη (E1208)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολύ(βινυλαλκοόλη) (E1203)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με πολυεστερικό σπείρωμα.

Μέγεθος συσκευασίας 1 φιάλης που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Ιουλίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαρτίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
Epclusa 150 mg/37,5 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 200 mg sofosbuvir και 50 mg velpatasvir.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φακελίσκος περιέχει 304 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Epclusa 150 mg/37,5 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 150 mg sofosbuvir και 37,5 mg velpatasvir.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φακελίσκος περιέχει 228 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα κοκκία.

Epclusa 200 mg/50 mg από του στόματος κοκκία, φακελίσκος μονάδων δόσης (κάθε φακελίσκος περιέχει 100 από του στόματος κοκκία 2,0/0,5 mg/κοκκίο)

Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα κοκκία διαμέτρου 2 mm σε φακελίσκο.

Epclusa 150 mg/37,5 mg από του στόματος κοκκία, φακελίσκος μονάδων δόσης (κάθε φακελίσκος περιέχει 75 από του στόματος κοκκία 2,0/0,5 mg/κοκκίο)

Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα κοκκία διαμέτρου 2 mm σε φακελίσκο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Epclusa ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Epclusa θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με λοίμωξη από HCV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Epclusa σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζεται στο σωματικό βάρος (όπως αναφέρεται αναλυτικά στον Πίνακα 3) και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Epclusa είναι διαθέσιμο σε μορφή δισκίων για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας (HCV). Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Epclusa 400 mg/100 mg ή 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη θεραπεία και διάρκεια για ενήλικες, ανεξαρτήτως γονότυπου HCV

Ενήλικος πληθυσμός ασθενών^a	Θεραπεία και διάρκεια
Ασθενείς χωρίς κίρρωση και ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa για 12 εβδομάδες Η προσθήκη ριμπαβιρίνης μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 και αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 5.1)
Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες

^a Περιλαμβάνει ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και ασθενείς με υποτροπιάζουσα λοίμωξη από HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει ριμπαβιρίνη.

Η ακόλουθη δοσολογία συνιστάται για ενήλικες στις περιπτώσεις όπου η ριμπαβιρίνη διαιρείται σε δύο ημερήσιες δόσεις και χορηγείται με τροφή:

Πίνακας 2: Οδηγίες για τη δοσολογία ριμπαβιρίνης όταν χορηγείται μαζί με το Epclusa σε ενήλικες με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Ενήλικος ασθενής	Δόση ριμπαβιρίνης
Κίρρωση κατηγορίας B στην CPT (Child-Pugh-Turcotte) πριν από μεταμόσχευση	1.000 mg ανά ημέρα για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για εκείνους που ζυγίζουν ≥ 75 kg
Κίρρωση κατηγορίας C στην CPT πριν από μεταμόσχευση	Δόση έναρξης 600 mg, που μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι ένα μέγιστο 1.000/1.200 mg (1.000 mg για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg), αν είναι καλά ανεκτή.
Κίρρωση κατηγορίας B ή C στην CPT μετά από μεταμόσχευση	Αν η δόσης έναρξης δεν είναι καλά ανεκτή, η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως ενδείκνυται κλινικά με βάση τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Αν η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 και αντιρροπούμενη κίρρωση (πριν ή μετά από τη μεταμόσχευση), η συνιστώμενη δόση ριμπαβιρίνης είναι 1.000/1.200 mg (1.000 mg για ενήλικες ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ενήλικες ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg).

Για τροποποιήσεις της δόσης της ριμπαβιρίνης, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει ριμπαβιρίνη.

Πίνακας 3: Συνιστώμενη θεραπεία και διάρκεια για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 18 ετών ανεξαρτήτως γονότυπου HCV με τη χρήση Epclusa από του στόματος κοκκίων*

Σωματικό βάρος (kg)	Δοσολογία κοκκίων Epclusa	Ημερήσια δόση sofosbuvir/velpatasvir	Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα
≥ 30	δύο φακελίσκοι κοκκίων 200 mg/50 mg άπαξ ημερησίως	400 mg/100 mg ανά ημέρα	Epclusa για 12 εβδομάδες
17 έως < 30	ένας φακελίσκος κοκκίων 200 mg/50 mg άπαξ ημερησίως	200 mg/50 mg ανά ημέρα	
<17	ένας φακελίσκος κοκκίων 150 mg/37,5 mg άπαξ ημερησίως	150 mg/37,5 mg ανά ημέρα	

* Το Epclusa είναι διαθέσιμο σε μορφή δισκίων για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας (HCV). Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Epclusa 400 mg/100 mg ή 200 mg/50 mg δισκίο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν επισυμβεί έμετος εντός 3 ωρών από τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ληφθεί μια πρόσθετη δόση του Epclusa. Εάν επισυμβεί έμετος πάνω από 3 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν απαιτείται επιπρόσθετη δόση του Epclusa (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Epclusa και είναι εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να πάρουν την πρόσθετη δόση το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Εάν είναι μετά από 18 ώρες, τότε οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να περιμένουν και να πάρουν την επόμενη δόση του Epclusa τη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην πάρουν διπλή δόση του Epclusa.

Ενήλικοι ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A
Μπορεί να εξεταστεί η θεραπεία με Epclusa + ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που απαιτεί αιμοδιύλιση. Το Epclusa μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία A, B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Epclusa αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT, αλλά όχι σε ασθενείς με κίρρωση Κατηγορίας C στην CPT (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Epclusa σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το Eprclusa μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Για να διευκολύνετε την κατάποση των από του στόματος κοκκίων Eprclusa μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τροφή ή νερό όπως αναφέρεται αναλυτικά παρακάτω. Εναλλακτικά, τα από του στόματος κοκκία Eprclusa μπορούν να ληφθούν με κατάποση χωρίς τροφή ή νερό.

Λήψη των από του στόματος κοκκίων Eprclusa με τροφή για τη διευκόλυνση της κατάποσης

Για τη χορήγηση με τροφή προκειμένου να διευκολυνθεί η κατάποση των κοκκίων, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να ρίχνουν τα κοκκία σε μία ή περισσότερες κουταλιές μη όξινης μαλακής τροφής σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν τα από του στόματος κοκκία Eprclusa εντός 15 λεπτών από την ήπια ανάμειξη με τη τροφή και να καταπίνουν ολόκληρο το περιεχόμενο χωρίς να το μασούν, για την αποφυγή της πικρής γεύσης. Τα παραδείγματα μη όξινων τροφών περιλαμβάνουν το σιρόπι σοκολάτας και το παγωτό.

Λήψη των από του στόματος κοκκίων Eprclusa με νερό για τη διευκόλυνση της κατάποσης

Για τη χορήγηση με νερό, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν τα κοκκία κατευθείαν από το στόμα και να τα καταπίνουν με νερό. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν ολόκληρο το περιεχόμενο του(ων) φακελίσκου(ων) χωρίς να το μασούν.

Λήψη των από του στόματος κοκκίων Eprclusa χωρίς τροφή ή νερό

Για τη χορήγηση χωρίς τροφή ή νερό, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν τα κοκκία κατευθείαν από το στόμα και να τα καταπίνουν. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν ολόκληρο το περιεχόμενο του(ων) φακελίσκου(ων) χωρίς να το μασούν (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp) και/ή του κυτοχρώματος P450 (CYP) (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερίκο) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Eprclusa δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν sofosbuvir.

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί απειλητικά για τη ζωή περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιωδαρόνη. Η βραδυκαρδία γενικά εμφανίστηκε σε διάστημα ωρών έως ημερών, αλλά περιστατικά με μεγαλύτερο χρόνο έως την έναρξη έχουν σημειωθεί κυρίως έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας του HCV.

Η αμιωδαρόνη θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Eprclusa όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε καρδιακή παρακολούθηση σε ενδονοσοκομειακές συνθήκες για τις πρώτες 48 ώρες από τη συγχορήγηση, μετά τις οποίες θα πρέπει να υπάρχει εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση ή αυτοπαρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας σε καθημερινή βάση τουλάχιστον για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιωδαρόνης, σε καρδιακή παρακολούθηση όπως περιγράφεται παραπάνω θα πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιωδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Eprclusa.

Όλοι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα ή χρησιμοποίησαν πρόσφατα αμιωδαρόνη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και θα πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HCV/HBV (ιός της ηπατίτιδας B)

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντιικά φαρμακευτικά προϊόντα άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης του HBV και, κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του sofosbuvir/velpatasvir για τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή η οποία περιείχε άλλον αναστολέα NS5A. Ωστόσο, με βάση παραλλαγές συσχετιζόμενες με την αντοχή (RAV) στον NS5A, οι οποίες τυπικά παρατηρούνται σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγές που περιείχαν άλλον αναστολέα NS5A, η *in vitro* φαρμακολογία του velpatasvir και οι εκβάσεις της θεραπείας με sofosbuvir/velpatasvir σε πρωτοθεραπευόμενους με NS5A ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη οι οποίοι είχαν ενταχθεί στις μελέτες ASTRAL, μπορεί να εξεταστεί η θεραπεία με Eprclusa + RBV για 24 εβδομάδες για ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A και οι οποίοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου κλινικής εξέλιξης της νόσου και οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και ESRD που απαιτεί αιμοδιύλιση. Το Eprclusa μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Όταν το Eprclusa χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη $< 50 \text{ ml/min}$ (βλ. παράγραφο 5.2).

Χρήση με μέτριους επαγωγείς της P-gr και/ή του CYP

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr και/ή μέτριοι επαγωγείς του CYP (π.χ. efavirenz, μοδαφινίλη, οξκαρβαζεπίνη ή ριφαπεντίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Eprclusa. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το Eprclusa (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ορισμένες αντιρετροϊκές αγωγές για τον HIV

Το Eprclusa έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir, ιδίως όταν χρησιμοποιείται μαζί με αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Eprclusa και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση του Eprclusa με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή το

tenofovir disoproxil fumarate χορηγούμενο σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Eprclusa ταυτόχρονα με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή με το tenofovir disoproxil fumarate και έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση.

Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV με αντιικά άμεσης δράσης, οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με αντιικά άμεσης δράσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιείται η αντιδιαβητική θεραπεία. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης.

Κίρρωση κατηγορίας C στην CPT

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eprclusa δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με κίρρωση κατηγορίας C στην CPT (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με μόσχευμα ήπατος

Δεν έχει αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eprclusa στη θεραπεία της λοίμωξης από HCV σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Η θεραπεία με το Eprclusa σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2) θα πρέπει να καθοδηγείται από μια αξιολόγηση των ενδεχόμενων οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το Eprclusa περιέχει sofosbuvir και velpatasvir, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν προσδιοριστεί με αυτές τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά μπορεί να συμβούν με το Eprclusa.

Δυναμικό του Eprclusa να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας του μεταφορέα φαρμάκων P-gp, της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και OATP1B3. Η συγχορήγηση του Eprclusa μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να αυξήσει την έκθεση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων. Βλέπε Πίνακα 4 για παραδείγματα αλληλεπιδράσεων με ευαίσθητα υποστρώματα των P-gp (διγοξίνη), BCRP (ροσουβαστατίνη) και OATP (πραβαστατίνη).

Δυναμικό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το Eprclusa

Το sofosbuvir και το velpatasvir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων P-gp και BCRP. Το velpatasvir είναι επίσης υπόστρωμα του μεταφορέα φαρμάκων OATP1B. Παρατηρήθηκε χαμηλός μεταβολικός ρυθμός του velpatasvir *in vitro* από τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4. Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gp και/ή των CYP2B6, CYP2C8 ή CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερικό) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του sofosbuvir/velpatasvir. Αντενδείκνυται η χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το Eprclusa (βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gp ή του CYP (π.χ. efavirenz, μοδαφινίλη, οξκαρβαζεπίνη ή ριφαπεντίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Eprclusa. Η συγχορήγηση μαζί με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται μαζί για το Eprclusa (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gp ή την BCRP μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τα OATP, CYP2B6, CYP2C8 ή το CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του velpatasvir στο πλάσμα. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με το Eprclusa μεσολαβούμενες από αναστολές των P-gp, BCRP, OATP ή CYP450 το Eprclusa μπορεί να συγχορηγείται - με αναστολές των P-gp, BCRP, OATP και CYP.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Eprclusa.

Αντίκτυπος της θεραπείας DAA στα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το ήπαρ

Η φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το ήπαρ (π.χ. ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως είναι οι αναστολές καλσινευρίνης) μπορεί να επηρεάζεται από τις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας DAA, που σχετίζονται με την κάθαρση του HCV.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Eprclusa και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Πίνακας 4 παρέχει έναν κατάλογο τεκμηριωμένων ή δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων (όπου το 90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] της αναλογίας των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων [geometric least-squares mean, GLSM] ήταν μέσα σε «↔», εκτεινόταν πάνω από «↑» ή εκτεινόταν κάτω από «↓» τα προκαθορισμένα όρια αλληλεπίδρασης). Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είτε με το sofosbuvir/velpatasvir ή το velpatasvir και το sofosbuvir ως ξεχωριστοί παράγοντες είτε είναι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες μπορεί να συμβούν με το sofosbuvir/velpatasvir. Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Epclusa και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ					
					Η διαλυτότητα του velpatasvir μειώνεται καθώς αυξάνεται το pH. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH αναμένεται να μειώσουν τη συγκέντρωση του velpatasvir.
Αντιόξινα					
π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου· ανθρακικό ασβέστιο (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Συνιστάται μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης των αντιόξινων και του Epclusa.
Ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων					
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση) ^γ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Epclusa ^δ Σιμετιδίνη ^ε Νιζατιδίνη ^ε Ρανιτιδίνη ^ε (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↔ ↓ 0,81 (0,71, 0,91)		Οι ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα με ή σε απόσταση από το Epclusa σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει δόσεις συγκρίσιμες με τη φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως.
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση) ^γ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη 12 ώρες πριν από το Epclusa ^δ (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir Velpatasvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87) ↔	↓ 0,80 (0,73, 0,88) ↔		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Erclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων					
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpa- tasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση σε κατάσταση νηστείας) ^γ Ομεπραζόλη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Erclusa ^δ Λανσοπραζόλη ^ε Ραβεπραζόλη ^ε Παντοπραζόλη ^ε Εσομεπραζόλη ^ε (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μαζί με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Αν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση, τότε το Erclusa θα πρέπει να χορηγείται με τροφή και να λαμβάνεται 4 ώρες πριν από τον αναστολέα της αντλίας πρωτονίων σε μέγιστες δόσεις συγκρίσιμες με ομεπραζόλη 20 mg.
	Velpatasvi r	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpa- tasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση μετά από φαγητό) ^γ Ομεπραζόλη χορηγούμενη 4 ώρες μετά το Erclusa ^δ (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvi r	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ANTIAPPYΘMIKA					
Αμιωδαρόνη	Είναι άγνωστη η επίδραση στις συγκεντρώσεις της αμιωδαρόνης, του velpatasvir και του sofosbuvir.				Η συγχορήγηση της αμιωδαρόνης με σχήμα που περιέχει sofosbuvir μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή συμπτωματική βραδυκαρδία. Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Erclusa (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Διγοξίνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir. Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir				Η συγχορήγηση του Epclusa με διγοξίνη δύναται να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων της διγοξίνης όταν συγχορηγείται με το Epclusa.
Διγοξίνη (0,25 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} /velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				
(Αναστολή της P-gr)	Παρατηρή θηκε: Διγοξίνη	↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
ΑΝΤΙΨΗΚΤΙΚΑ					
Ετεξιλική δαβιγατράνη (Αναστολή της P-gr)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ Δαβιγατράνη ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, αναζήτηση σημείων αιμορραγίας και αναιμίας, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με το Epclusa. Μια δοκιμασία πήξης βοηθά να αναγνωριστούν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω αυξημένης έκθεσης στη δαβιγατράνη.
Ανταγωνιστές της βιταμίνης K	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.				Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Epclusa.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ					
Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Καρβαμαζεπίνη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ Velpatasvir				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με καρβαμαζεπίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
	Παρατηρή θηκε: Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Οξκαρβαζεπίνη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Η συγχορήγηση του Epclusa με οξκαρβαζεπίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir και του velpatasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Epclusa. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ					
Κετοконаζόλη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή της κετοконаζόλης.
Κετοконаζόλη (200 mg δύο φορές ημερησίως)/velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) ^δ (Αναστολή της P-gr και των CYP) Ιτραконаζόλη ^ε Βοριконаζόλη ^ε Ποσαконаζόλη ^ε Ισαβουκοναζόλη ^ε	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην κετοконаζόλη. Αναμένεται: ↔ Κετοконаζόλη				
	Παρατηρή θηκε: Velpatasvi r	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ					
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην ριφαμπικίνη. Αναμένεται: ↔ Ριφαμπικίνη				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με την ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
	Παρατηρή θηκε: Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην ριφαμπικίνη. Αναμένεται: ↔ Ριφαμπικίνη				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με τη ριφαμπουτίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
	Παρατηρή θηκε: Velpatasvi r	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Ριφαμπουτίνη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ Velpatasvir				
	Παρατηρή θηκε: Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Ριφαπεντίνη (Επαγωγή της P-gp και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Η συγχορήγηση του Epclusa με ριφαπεντίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir και του velpatasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Epclusa. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΗΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ					
Tenofovir disoproxil fumarate	Το Epclusa έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir (αναστολή της P-gp). Η αύξηση της έκθεσης στο tenofovir (AUC και C _{max}) ήταν περίπου 40-80% κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με Epclusa και tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine στο πλαίσιο διαφόρων αγωγών για τον HIV. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα tenofovir disoproxil fumarate και Epclusa θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil fumarate. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του προϊόντος που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/tenof ovir disoproxil fumarate (600/200/300 mg/άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpa tasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Efavirenz	↔	↔	↔	Η συγχορήγηση του Epclusa με efavirenz/emtricitabine/t enofovir disoproxil fumarate αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του velpatasvir. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Epclusa με αγωγές που περιέχουν efavirenz (βλ. παράγραφο 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvi r	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabine/ριλιπιβιρίνη/te nofovir disoproxil fumarate (200/25/300 mg/άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpa tasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Ριλιπιβιρίν η	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή της emtricitabine/ριλιπιβιρίν ης/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvi r	↔	↔	↔	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ HIV					
Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300/100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/t enofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa, του atazanavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800/100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/t enofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Darunavir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa, του darunavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir ενισχυμένο με ritonavir (4x200 mg/50 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/t enofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Lopinavir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa, του lopinavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΡΑΣΗΣ					
Raltegravir (400 mg δύο φορές ημερησίως) ^{στ} + emtricitabine /tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa, του raltegravir ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtri citabine/tenofovir alafenamide fumarate (150/150/200/10 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpa tasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως)^{γ, δ}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή του elvitegravir/cobicistat/e mtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (150/150/200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή του elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutegravir (50 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή του dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ					
Υπερικό (Επαγωγή της P-gp και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Το Epclusa αντενδείκνυται μαζί με υπερικό (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ					
Ατορβαστατίνη (40 mg εφάπαξ δόση) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Παρατηρήθηκε: Ατορβαστατίνη	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή της ατορβαστατίνης.
Ροσουβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir				Η συγχορήγηση του Epclusa με ροσουβαστατίνη αυξάνει τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης, η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Η ροσουβαστατίνη, σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει τα 10 mg, μπορεί να χορηγείται μαζί με το Epclusa.
Ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^δ (Αναστολή του OATP1B και του BCRP)	Παρατηρήθηκε: Ροσουβαστατίνη	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir					
Πραβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή της πραβαστατίνης.
Πραβαστατίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^δ (Αναστολή του OATP1B)	Παρατηρήθηκε: Πραβαστατίνη	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir					

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Epclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Άλλες στατίνες	Αναμένεται: ↑ Στατίνες				Αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν με άλλους αναστολείς της HMG- CoA αναγωγάσης. Όταν συγχορηγούνται με το Epclusa, θα πρέπει να αναλαμβάνεται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών και να εξετάζεται η περίπτωση μειωμένης δόσης στατινών εάν απαιτείται.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ					
Μεθαδόνη (Θεραπεία συντήρησης μεθαδόνης [30 έως 130 mg ημερησίως])/sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	R-μεθαδόνη	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή της μεθαδόνης.
	S-μεθαδόνη	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Μεθαδόνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το sofosbuvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ					
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	Κυκλοσπορίνη	↔	↔		Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή της κυκλοσπορίνης κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, μπορεί να απαιτείται στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} /velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) ^δ	Κυκλοσπορίνη	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή του τακρόλιμους κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, μπορεί να απαιτείται στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους.
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} /sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ	Τακρόλιμους	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa ή του τακρόλιμους κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, μπορεί να απαιτείται στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Τακρόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir. Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ					
Νοργεστιμάτη/αιθινυλοιστρα διόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νορελγεςτ ρομίνη	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
	Νοργεστρέ λη	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Αιθινυλοισ τραδιόλη	↔	↔	↔	
Νοργεστιμάτη/αιθινυλοιστρα διόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νορελγεςτ ρομίνη	↔	↔	↔	
	Νοργεστρέ λη	↔	↔	↔	
	Αιθινυλοισ τραδιόλη	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

α Αναλογία μέσων (90% CI) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των φαρμάκων που συγχορηγούνται με ένα φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης μεμονωμένα ή σε συνδυασμό και με τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης. Καμία επίδραση = 1,00.

β Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.

γ Χορηγούμενο ως Eprclusa.

δ Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 70-143%.

ε Πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν σε κατηγορία στην οποία θα μπορούσαν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.

στ Όριο βιοϊσοδυναμίας/ισοδυναμίας 80-125%.

ζ Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 50-200%.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση του sofosbuvir, του velpatasvir ή του Eprclusa στις έγκυες γυναίκες.

Sofosbuvir

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθούν πλήρως τα όρια έκθεσης που επιτεύχθηκαν για το sofosbuvir στον αρουαίο σε σχέση με την αντίστοιχη έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Velpatasvir

Μελέτες σε ζώα έδειξαν πιθανή σύνδεση με την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, δεν συνιστάται η χρήση του Eprclusa κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir, οι μεταβολίτες του sofosbuvir ή το velpatasvir απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του velpatasvir και των μεταβολιτών του sofosbuvir στο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Eprclusa δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται ανθρώπινα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Eprclusa στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στη γονιμότητα.

Εάν η ριμπαβιρίνη συγχωρηγείται με το Eprclusa, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για λεπτομερείς συστάσεις σχετικά με την κύηση, την αντισύλληψη και τον θηλασμό.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Eprclusa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας του Eprclusa έχει προσδιοριστεί με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών μελετών Φάσης 3 από ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες με το Eprclusa σε κλινικές μελέτες. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά παρατηρήθηκαν περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται προϊόντα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιωδαρόνη, ενώ έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση του HBV σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV μετά από θεραπεία DAA (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Eprclusa βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το Eprclusa

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Πολύ συχνές	έμετος ^α
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές	εξάνθημα ^β
Όχι συχνές	αγγειοοίδημα ^β

α. Ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών

β. Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στο πλαίσιο της μετεγκριτικής παρακολούθησης προϊόντων που περιέχουν sofosbuvir/velpatasvir

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιωδαρόνη και/ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Δερματικές διαταραχές

Μη γνωστή συχνότητα: σύνδρομο Stevens-Johnson

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του Epclusa σε ενήλικες. Ο έμετος παρατηρήθηκε ως πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου για το Epclusa σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών. Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Epclusa σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζεται σε δεδομένα από μία κλινική μελέτη Φάσης 2, ανοικτής επισημάνσης (μελέτη 1143) στην οποία εντάχθηκαν 216 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir για 12 εβδομάδες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υψηλότερες τεκμηριωμένες δόσεις του sofosbuvir και του velpatasvir ήταν μια εφάπαξ δόση των 1.200 mg και μία εφάπαξ δόση των 500 mg, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες με υγιείς ενήλικους εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα συγκεκριμένα επίπεδα δόσης. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων/εκθέσεων δεν είναι γνωστές.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Epclusa. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Epclusa συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη του sofosbuvir, GS-331007, με ποσοστό εξαγωγής 53%. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απομάκρυνση του velpatasvir καθώς το velpatasvir συνδέεται σε υψηλό βαθμό στην πρωτεΐνη πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, άμεσης δράσης αντιικό, κωδικός ATC: J05AP55

Μηχανισμός δράσης

Το sofosbuvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της HCV NS5B RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή. Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο που υπόκειται σε ενδοκυτταρικό μεταβολισμό για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό ανάλογο ουριδίνης (GS-461203), το οποίο μπορεί να ενσωματωθεί στο HCV RNA από την NS5B πολυμεράση και λειτουργεί ως τερματιστής αλύσου. Το GS-461203 (ο ενεργός μεταβολίτης του sofosbuvir) δεν είναι ούτε αναστολέας των πολυμερασών του ανθρώπινου DNA και RNA ούτε αναστολέας της πολυμεράσης του μιτοχονδριακού RNA.

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας του HCV που στοχεύει την πρωτεΐνη HCV NS5A, η οποία είναι απαραίτητη τόσο για την αντιγραφή του RNA όσο και για τη συγκρότηση βιρίων του HCV. *In vitro*

μελέτες επιλογής αντοχής και διασταυρούμενης αντοχής υποδεικνύουν ότι το velpatasvir στοχεύει την NS5A ως τρόπο δράσης του.

Αντιική δράση

Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι των πλήρους μήκους ή των χιμαιρικών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν τις αλληλουχίες των NS5B και NS5A από τα εργαστηριακά στελέχη παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Οι τιμές EC_{50} του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι κλινικών απομονωμάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 6: Η δράση του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι των πλήρους μήκους ή των χιμαιρικών εργαστηριακών ρεπλικονίων

Γονότυπος ρεπλικονίου	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^γ
2b	15 ^β	0,002-0,006 ^γ
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	Δ/δ	0,004
5a	15 ^β	0,021-0,054 ^δ
6a	14 ^β	(0,006-0,009)
6e	Δ/δ	0,130 ^δ

Δ/δ = Δεν διατίθεται

α. Η μέση τιμή από πολλαπλά πειράματα του ίδιου εργαστηριακού ρεπλικονίου.

β. Σταθερά χιμαιρικά ρεπλικόνια 1b που φέρουν γονίδια NS5B από γονότυπο 2b, 5a ή 6a χρησιμοποιήθηκαν για δοκιμές.

γ. Δεδομένα από διάφορα στελέχη των ρεπλικονίων NS5A πλήρους μήκους ή χιμαιρικών ρεπλικονίων του NS5A που φέρουν γονίδια NS5A πλήρους μήκους, τα οποία περιέχουν τους πολυμορφισμούς L31 ή M31.

δ. Δεδομένα από κάποιο χιμαιρικό ρεπλικόνιο του NS5A που φέρει τα αμινοξέα 9-184 του NS5A.

Πίνακας 7: Η δράση του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι παροδικών ρεπλικονίων που περιέχουν NS5A ή NS5B από κλινικά απομονώματα

Γονότυπος ρεπλικονίου	Ρεπλικόνια που περιέχουν NS5B από κλινικά απομονώματα		Ρεπλικόνια που περιέχουν NS5A από κλινικά απομονώματα	
	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC_{50} του sofosbuvir, nM (εύρος)	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC_{50} του velpatasvir, nM (εύρος)
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	Δ/δ	Δ/δ	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	Δ/δ	Δ/δ	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	Δ/δ	Δ/δ	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	Δ/δ	Δ/δ	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	Δ/δ	Δ/δ	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	Δ/δ	Δ/δ	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	Δ/δ	Δ/δ	15	0,024 (0,005-0,433)

Δ/δ = Δεν διατίθεται

Η παρουσία 40% ανθρώπινου ορού δεν είχε καμία επίδραση στην αντι-HCV δράση του sofosbuvir αλλά μείωσε την αντι-HCV δράση του velpatasvir κατά 13 φορές έναντι των ρεπλικονίων HCV γονότυπου 1a.

Η αξιολόγηση του sofosbuvir σε συνδυασμό με το velpatasvir δεν κατέδειξε καμία ανταγωνιστική επίδραση στη μείωση των επιπέδων του HCV RNA σε κύτταρα ρεπλικονίων.

Αντοχή

Σε καλλιέργεια κυττάρων

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a και 6a. Μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση S282T της NS5B σε όλους τους γονότυπους ρεπλικονίων που εξετάστηκαν. Η κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιογένεση της υποκατάστασης S282T στα ρεπλικόνια των γονότυπων 1 έως 6 επέφερε κατά 2 έως 18 φορές μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir και μείωσε την ικανότητα ιικής αντιγραφής κατά 89% έως 99% σε σύγκριση με τον αντίστοιχο μη μεταλλαγμένο τύπο. Σε βιοχημικούς προσδιορισμούς, η ικανότητα του δραστικού τριφωσφορικού του sofosbuvir (GS-461203) να αναστέλλει την ανασυνδυασμένη πολυμεράση NS5B από τους γονότυπους 1b, 2a, 3a και 4a που εκφράζουν την υποκατάσταση S282T, μειώθηκε σε σύγκριση με την ικανότητά του να αναστέλλει την ανασυνδυασμένη πολυμεράση NS5B του μη μεταλλαγμένου τύπου, όπως φαίνεται από την αύξηση κατά 8,5 έως 24 φορές στην ανασταλτική συγκέντρωση 50% (IC₅₀).

Η *in vitro* επιλογή ρεπλικονίων HCV με μειωμένη ευαισθησία στο velpatasvir πραγματοποιήθηκε σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a και 6a. Παραλλαγές επιλέχθηκαν στις θέσεις 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 και 93 που συσχετίζονται με την αντοχή στο NS5A. Οι παραλλαγές που συσχετίζονται με την αντοχή (RAV) που επιλέχθηκαν σε 2 ή περισσότερους γονότυπους ήταν F28S, L31I/V και Y93H. Η κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιογένεση γνωστών NS5A RAV, κατέδειξε ότι οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο velpatasvir είναι οι M28G, A92K και Y93H/N/R/W στον γονότυπο 1a, ο A92K στον γονότυπο 1b, οι C92T και Y93H/N στον γονότυπο 2b, ο Y93H στον γονότυπο 3, καθώς και οι L31V και P32A/L/Q/R στον γονότυπο 6. Καμία μεμονωμένη υποκατάσταση που δοκιμάστηκε στους γονότυπους 2a, 4a ή 5a δεν επέφερε μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο velpatasvir. Συνδυασμοί τέτοιων παραλλαγών συχνά κατέδειξαν μεγαλύτερες μειώσεις στην ευαισθησία στο velpatasvir από ότι μια RAV από μόνη της.

Σε κλινικές μελέτες

Μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση που έλαβαν Epclusa για 12 εβδομάδες σε τρεις μελέτες Φάσης 3, 12 ασθενείς (2 με γονότυπο 1 και 10 με γονότυπο 3) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας. Ένας επιπλέον ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 κατά την έναρξη εμφάνισε εκ νέου λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a σε ιολογική αποτυχία και αποκλείστηκε από την ιολογική ανάλυση. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2, 4, 5 ή 6 δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Από τους 2 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονότυπου 1, ο ένας ασθενής είχε ιό με εμφάνιση του Y93H της NS5A RAV και ο άλλος ασθενής είχε ιό με εμφάνιση των L31I/V και Y93H των NS5A RAVs κατά την ιολογική αποτυχία. Αμφότεροι οι ασθενείς κατά την έναρξη είχαν ιό που φιλοξενούσε NS5A RAVs. Καμία RAV για τον νουκλεοσιδικό αναστολέα (NI) NS5B δεν παρατηρήθηκε κατά την αποτυχία στους 2 ασθενείς.

Από τους 10 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονότυπου 3, ο Y93H παρατηρήθηκε και στους 10 ασθενείς κατά την αποτυχία (6 είχαν εμφάνιση του Y93H μετά τη θεραπεία και 4 ασθενείς είχαν τον Y93H κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία). Δεν παρατηρήθηκε καμία NS5B NI RAV κατά την αποτυχία στους 10 ασθενείς.

Μελέτες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Σε μια μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που έλαβαν Epclusa + RBV για 12 εβδομάδες, 3 ασθενείς (1 με γονότυπο 1 και 2 με γονότυπο 3) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 ή 4 στην ομάδα Epclusa + RBV 12 εβδομάδων δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Ο 1 ασθενής ιολογικής αποτυχίας με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 δεν είχε NS5A ή NS5B RAVs κατά την αποτυχία.

Από τους 2 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονότυπου 3, ο ένας εμφάνισε το Y93H της NS5A RAV κατά την αποτυχία. Ένας άλλος ασθενής είχε ιό με το Y93H κατά την έναρξη και ιολογική αποτυχία, ενώ ανέπτυξε και χαμηλά επίπεδα (< 5%) των N142T και E237G των NS5B NI RAVs κατά την αποτυχία. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

Στη μελέτη αυτή, 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Eprclusa για 12 ή 24 εβδομάδες χωρίς ριμπαβιρίνη είχαν εμφανιζόμενη NS5B S282T σε χαμηλά επίπεδα (< 5%) μαζί με το L159F.

Επίδραση των παραλλαγών του HCV που συσχετίζονται με την αντοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας

Μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας για ασθενείς χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση σε τρεις κλινικές μελέτες Φάσης 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 και ASTRAL-3). Από τους 1.035 ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir στις τρεις κλινικές μελέτες Φάσης 3, οι 1.023 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των NS5A RAVs· 7 ασθενείς αποκλείστηκαν αφού κανένας δεν πέτυχε παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR12) ούτε είχε ιολογική αποτυχία, ενώ 5 επιπλέον ασθενείς αποκλείστηκαν καθώς απέτυχε η αλληλούχιση του γονιδίου NS5A. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, ο ιός των 380/1.023 (37%) ασθενών είχε NS5A RAVs κατά την έναρξη. Ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπων 2, 4 και 6 είχαν υψηλότερο επιπολασμό των NS5A RAVs (70%, 63% και 52% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (23%), γονότυπου 3 (16%) και γονότυπου 5 (18%).

Οι RAVs κατά την έναρξη δεν είχαν κανέναν σχετικό αντίκτυπο στα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 και 6, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 8. Ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 κατά την έναρξη και την NS5A RAV Y93H, είχαν χαμηλότερο ποσοστό SVR12 από τους ασθενείς χωρίς Y93H μετά τη θεραπεία με το Eprclusa για 12 εβδομάδες, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 9. Στη μελέτη ASTRAL-3, η Y93H RAV ανιχνεύθηκε κατά την έναρξη στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Eprclusa.

Πίνακας 8: Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη κατά γονότυπο HCV (μελέτες ASTRAL-1, ASTRAL-2 και ASTRAL-3)

	Eprclusa 12 εβδομάδες			
	Γονότυπος 1	Γονότυπος 3	Γονότυποι 2, 4, 5 ή 6	Σύνολο
Με οποιαδήποτε NS5A RAV κατά την έναρξη	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Πίνακας 9: Η SVR12 σε ασθενείς με και χωρίς Y93H κατά την έναρξη, 1% οριακή τιμή (Ορισμός Πληθυσμού Ανάλυσης Αντοχής) ASTRAL 3

	Eprclusa 12 εβδομάδες		
	Όλα τα άτομα (n = 274)	Κιρρωτικά (n = 80)	Μη κιρρωτικά (n = 197)
Συνολικά	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% CI	92,9% έως 98,0%	82,8% έως 96,4%	92,8% έως 98,6%
SVR με Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% CI	63,9% έως 95,5%	6,8% έως 93,2%	69,6% έως 98,8%
SVR χωρίς Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% CI	94,3% έως 98,9%	85,3% έως 97,8%	95,9% έως 99,9%

Η NS5B NI RAV S282T δεν ανιχνεύθηκε στην αλληλουχία NS5B κατά την έναρξη σε κανέναν ασθενή στις μελέτες Φάσης 3. Η SVR12 επιτεύχθηκε και στους 77 ασθενείς που είχαν NS5B NI RAV κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων των N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I και S282G+V321I.

Μελέτες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (κατηγορίας B στην CPT)

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας για ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σε μια μελέτη Φάσης 3 (ASTRAL-4). Από τους 87 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Epclusa + RBV, 85 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των NS5A RAVs: 2 ασθενείς αποκλείστηκαν αφού κανένας δεν πέτυχε SVR12 ούτε είχε ιολογική αποτυχία. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Epclusa + RBV για 12 εβδομάδες, το 29% (25/85) των ασθενών είχαν ιό με NS5A RAVs κατά την έναρξη: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) και 50% (1/2) για ασθενείς με HCV γονότυπου 1, 2, 3 και 4, αντιστοίχως.

Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη στην ομάδα του Epclusa + RBV 12 εβδομάδων για τη μελέτη αυτή παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη κατά γονότυπο HCV (μελέτη ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 εβδομάδες			
	Γονότυπος 1	Γονότυπος 3	Γονότυποι 2 ή 4	Σύνολο
Με οποιαδήποτε NS5A RAV κατά την έναρξη	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Χωρίς NS5A RAV κατά την έναρξη	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Ο μοναδικός ασθενής με γονότυπο 3 ο οποίος είχε NS5A RAVs κατά την έναρξη και δεν πέτυχε SVR12, είχε υποκατάσταση Y93H της NS5A κατά την έναρξη· τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

Τρεις ασθενείς στην ομάδα του Epclusa + RBV 12 εβδομάδων είχαν NS5B NI RAV κατά την έναρξη (N142T και L159F) ενώ και οι τρεις ασθενείς πέτυχαν την SVR12.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η παρουσία NS5A και NS5B RAVs δεν επηρέασε την έκβαση της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς με NS5A (n=29) ή NS5B NI (n=6) RAVs κατά την έναρξη πέτυχαν SVR μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων με το Epclusa.

Διασταυρούμενη αντοχή

In vitro δεδομένα υποδηλώνουν ότι η πλειοψηφία των NS5A RAVs που προσδίδουν αντοχή στο ledipasvir και το daclatasvir παρέμειναν ευαίσθητα στο velpatasvir. Το velpatasvir ήταν πλήρως δραστικό έναντι της συσχετιζόμενης με την αντοχή στο sofosbuvir υποκατάστασης S282T στην NS5B ενώ όλες οι συσχετιζόμενες με την αντοχή στο velpatasvir υποκαταστάσεις στην NS5A ήταν πλήρως ευαίσθητες στο sofosbuvir. Τόσο το sofosbuvir όσο και το velpatasvir ήταν πλήρως δραστικά έναντι υποκαταστάσεων που συσχετίζονται με αντοχή σε άλλες κατηγορίες αντιικών άμεσης δράσης με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς NS5B και αναστολείς πρωτεάσης NS3. Η αποτελεσματικότητα του Epclusa δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως αποτύχει στη θεραπεία με άλλες αγωγές που περιλαμβάνουν αναστολέα NS5A.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Epclusa αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6, με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση, μία μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς

με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6 με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, μία μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1 και λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6 και μία μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με Epclusa σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6

Μελέτη	Πληθυσμός	Σκέλη μελέτης (Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία)
ASTRAL-1	Γονότυπος 1, 2, 4, 5 και 6 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa 12 εβδομάδες (624) Εικονικό φάρμακο 12 εβδομάδες (116)
ASTRAL-2	Γονότυπος 2 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa 12 εβδομάδες (134) SOF+RBV 12 εβδομάδες (132)
ASTRAL-3	Γονότυπος 3 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa 12 εβδομάδες (277) SOF+RBV 24 εβδομάδες (275)
ASTRAL-4	Γονότυπος 1, 2, 3, 4, 5 και 6 TN και TE, με μη αντιρροπούμενη κίρρωση κατηγορίας B στην CPT	Epclusa 12 εβδομάδες (90) Epclusa + RBV 12 εβδομάδες (87) Epclusa 24 εβδομάδες (90)
ASTRAL-5	Γονότυπος 1, 2, 3, 4, 5 και 6 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση, με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1	Epclusa 12 εβδομάδες (106)
GS-US-342-4062	TN και TE με ή χωρίς κίρρωση, με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση	Epclusa 12 εβδομάδες (59)

TN = πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς· TE = ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είχαν αποτύχει σε αγωγή βασισμένη σε πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη με ή χωρίς αναστολέα πρωτεάσης HCV)

Η δόση της ριμπαβιρίνης ήταν με βάση το βάρος (1.000 mg ημερησίως χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις για ασθενείς < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς ≥ 75 kg) και χορηγούνταν σε δύο διαιρεμένες δόσεις όταν χρησιμοποιούνταν σε συνδυασμό με sofosbuvir στις μελέτες ASTRAL-2 και ASTRAL-3 ή σε συνδυασμό με Epclusa στη μελέτη ASTRAL-4. Οι αναπροσαρμογές της δόσης της ριμπαβιρίνης πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης της ριμπαβιρίνης. Οι τιμές HCV RNA στον ορό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με χρήση της δοκιμασίας COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (έκδοση 2.0), με χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) 15 IU/ml. Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR12), η οποία ορίστηκε ως HCV RNA χαμηλότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, ήταν το κύριο τελικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV.

*Κλινικές μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση
Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 και 6 – ASTRAL-1 (μελέτη 1138)*

Η ASTRAL-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Epclusa σε σύγκριση με 12 εβδομάδες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 ή 6. Οι ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4 ή 6 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 5:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες ή με το εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 5 εντάχθηκαν στην ομάδα του Epclusa. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον γονότυπο HCV (1, 2, 4, 6 και απροσδιόριστο) καθώς και την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων του Epclusa και του εικονικού φαρμάκου. Από τους 740 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη (εύρος: 18 έως 82), 60% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 79% ήταν Λευκοί, 9% ήταν Μαύροι, 21% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m²,

οι αναλογίες των ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 ή 6 ήταν 53%, 17%, 19%, 5% και 7% αντίστοιχα, 69% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 74% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 19% είχαν αντιροπούμενη κίρρωση και 32% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-1 κατά γονότυπους HCV. Κανένας ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν πέτυχε SVR12.

Πίνακας 12: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-1 κατά γονότυπο HCV

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 624)							
	Σύνολο (όλοι οι GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Σύνολο (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)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12								
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Υποτροπή ^α	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Άλλο ^β	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = γονότυπος

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 – ASTRAL-2 (μελέτη 1139)

Η ASTRAL-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Epclusa σε σύγκριση με 12 εβδομάδες θεραπείας με SOF+RBV σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες ή με το SOF+RBV για 12 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και προηγούμενη λήψη θεραπείας (πρωτοθεραπευόμενοι έναντι αυτών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Από τους 266 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 23 έως 81), 59% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 88% ήταν Λευκοί, 7% ήταν Μαύροι, 33% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m², 62% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 80% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 14% είχαν αντιροπούμενη κίρρωση και 15% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-2.

Πίνακας 13: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-2 (HCV γονότυπου 2)

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 134)	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/134	0/132
Υποτροπή ^α	0/133	5% (6/132)
Άλλο ^β	1% (1/134)	2% (2/132)

- α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.
- β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η θεραπεία με Epclusa για 12 εβδομάδες κατέδειξε τη στατιστική ανωτερότητα ($p = 0,018$) έναντι της θεραπείας με SOF+RBV για 12 εβδομάδες (διαφορά θεραπείας +5,2%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: +0,2% έως +10,3%).

Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 – ASTRAL-3 (μελέτη 1140)

Η ASTRAL-3 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισημάνσης που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Epclusa σε σύγκριση με 24 εβδομάδες θεραπείας με SOF+RBV σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες ή με το SOF+RBV για 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και προηγούμενη λήψη θεραπείας (πρωτοθεραπευόμενοι έναντι αυτών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Από τους 552 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη (εύρος: 19 έως 76), 62% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 89% ήταν Λευκοί, 9% ήταν Ασιάτες, 1% ήταν Μαύροι, 20% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m², 61% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 70% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 30% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και 26% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-3.

Πίνακας 14: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-3 (HCV γονότυπου 3)

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 277)	SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/277	< 1% (1/275)
Υποτροπή ^α	4% (11/276)	14% (38/272)
Άλλο ^β	1% (2/277)	5% (15/275)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η θεραπεία με Epclusa για 12 εβδομάδες κατέδειξε τη στατιστική ανωτερότητα ($p < 0,001$) σε σύγκριση με τη θεραπεία με SOF+RBV για 24 εβδομάδες (διαφορά θεραπείας +14,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: +9,6% έως +20,0%).

Η SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Η SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες στη μελέτη ASTRAL-3 (HCV γονότυπου 3)

	Epclusa 12 εβδομάδες		SOF+RBV 24 εβδομάδες^α	
SVR12	Πρωτοθεραπευόμενοι (n = 206)	Που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (n = 71)	Πρωτοθεραπευόμενοι (n = 201)	Που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (n = 69)
Χωρίς κίρρωση	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Με κίρρωση	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

α. Πέντε ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης στην ομάδα SOF+RBV 24 εβδομάδων αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη ανάλυση υποομάδων.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση – ASTRAL-4 (μελέτη 1137)

Η ASTRAL-4 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισημάνσης σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 και κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες, Epclusa + RBV για 12 εβδομάδες ή Epclusa για 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον γονότυπο HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 και απροσδιόριστο).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Από τους 267 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος: 40 έως 73), 70% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 90% ήταν Λευκοί, 6% ήταν Μαύροι, 42% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m². Οι αναλογίες των ασθενών με HCV γονότυπο 1, 2, 3, 4 ή 6 ήταν 78%, 4%, 15%, 3% και < 1% (1 ασθενής), αντίστοιχα. Δεν εντάχθηκε κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 5. 76% των ασθενών είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 56% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 55% είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία, 90% και 95% των ασθενών είχαν κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT και βαθμολογία μοντέλου για ηπατική νόσο τελικού σταδίου (Model for End Stage Liver Disease, MELD) ≤ 15% κατά την έναρξη, αντίστοιχα.

Ο Πίνακας 16 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-4 κατά γονότυπο HCV.

Πίνακας 16: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-4 κατά γονότυπο HCV

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 90)	Epclusa + RBV 12 εβδομάδες (n = 87)	Epclusa 24 εβδομάδες (n = 90)
Συνολική SVR12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Γονότυπος 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Γονότυπος 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Γονότυπος 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Γονότυπος 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Γονότυπος 2, 4 και 6	100% (8/8) ^α	100% (6/6) ^β	86% (6/7) ^γ

α. n = 4 για γονότυπο 2 και n = 4 για γονότυπο 4

β. n = 4 για γονότυπο 2 και n = 2 για γονότυπο 4

γ. n = 4 για γονότυπο 2, n = 2 για γονότυπο 4 και n = 1 για γονότυπο 6.

Ο Πίνακας 17 παρουσιάζει την ιολογική έκβαση για ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 ή 3 στη μελέτη ASTRAL-4.

Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2, 4 ή 6 δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Πίνακας 17: Ιολογική έκβαση για ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και 3 στη μελέτη ASTRAL-4

	Epclusa 12 εβδομάδες	Epclusa + RBV 12 εβδομάδες	Epclusa 24 εβδομάδες
Ιολογική αποτυχία (υποτροπή και αποτυχία υπό θεραπεία)			
Γονότυπος 1^α	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Γονότυπος 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Γονότυπος 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Γονότυπος 3	43% (6/14)	15% (2 ^β /13)	42% (5 ^γ /12)
Άλλο^δ	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

α. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 δεν είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία.

β. Ένας ασθενής είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία: τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

γ. Ένας ασθενής είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία.

δ. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Οι μεταβολές στις παραμέτρους που περιλαμβάνονται στο σύστημα βαθμολογίας CPT σε ασθενείς που πέτυχαν SVR12 στην ASTRAL-4 (και με τις 3 αγωγές) απεικονίζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Μεταβολές στις παραμέτρους της βαθμολογίας CPT από την έναρξη έως τις εβδομάδες 12 και 24 μετά τη θεραπεία σε ασθενείς που πέτυχαν SVR12, ASTRAL-4

	Λευκωματίνη	Χολερυθρίνη	INR	Ασκίτης	Εγκεφαλοπάθεια
Εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία (N = 236), % (n/N)					
Μειωμένη βαθμολογία (Βελτίωση)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Καμία μεταβολή	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Αυξημένη βαθμολογία (Επιδείνωση)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Καμία αξιολόγηση	7	7	7	7	7
Εβδομάδα 24 μετά τη θεραπεία (N = 236), % (n/N)					
Μειωμένη βαθμολογία (Βελτίωση)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Καμία μεταβολή	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Αυξημένη βαθμολογία (Επιδείνωση)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Καμία αξιολόγηση	23	23	23	23	23

Σημείωση: Η συχνότητα εμφάνισης ασκίτη από την έναρξη ήταν: 20% καμία, 77% ήπια/μέτρια, 3% σοβαρή
 Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλοπάθειας από την έναρξη ήταν: 38% καμία, 62% βαθμού 1-2.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1 – ASTRAL-5 (μελέτη 1202)
 Η ASTRAL-5 αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με Epclusa σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3 ή 4 οι οποίοι είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον HIV-1 (επιτράπηκαν οι γονότυποι 5 και 6, χωρίς όμως να συμπεριληφθούν τέτοιοι ασθενείς). Οι ασθενείς ακολουθούσαν σταθερή αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV-1 στην οποία συμπεριλαμβάνονταν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή abacavir/lamivudine χορηγούμενα μαζί με έναν ενισχυμένο με ritonavir αναστολέα πρωτεάσης (atazanavir, darunavir ή lopinavir), rilpivirine, raltegravir ή emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/elvitegravir/cobicistat.

Από τους 106 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (εύρος: 25 έως 72), 86% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 51% ήταν Λευκοί, 45% ήταν Μαύροι, 22% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 19 ασθενείς (18%) είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και 29% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η μέση συνολική μέτρηση των CD4+ ήταν 598 κύτταρα/ μL (εύρος: 183–1.513 κύτταρα/ μL).

Ο Πίνακας 19 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-5 κατά γονότυπους HCV.

Πίνακας 19: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-5 κατά γονότυπο HCV

	Epclusa 12 εβδομάδες (n = 106)						
	Σύνολο (όλοι οι 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)	Σύνολο (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR							
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Υποτροπή ^α	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Άλλο ^β	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = γονότυπος

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η SVR12 επιτεύχθηκε στους 19/19 ασθενείς με κίρρωση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης κανένας ασθενής δεν παρουσίασε υποτροπή του HIV-1, ενώ οι μετρήσεις των CD4⁺ ήταν σταθερές κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία – μελέτη 4062

Η Μελέτη 4062 ήταν μία κλινική μελέτη ανοικτής επισημάνσης, η οποία αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Epclusa σε 59 ασθενείς με λοίμωξη από HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση. Τα ποσοστά των ασθενών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 6 ή απροσδιόριστου γονότυπου ήταν 42%, 12%, 27%, 7%, 3% και 9%, αντίστοιχα. Κατά την έναρξη, 29% των ασθενών είχαν κίρρωση, 22% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, 32% είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, 92% υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση και 8% υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή διύλιση. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με διύλιση ήταν 7,3 έτη (εύρος: 0 έως 40 έτη). Το συνολικό ποσοστό SVR ήταν 95% (56/59). Από τους τρεις ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12, ένας είχε ολοκληρώσει τη θεραπεία με Epclusa και υποτροπίασε, και δύο δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα 12 εβδομάδων θεραπείας με sofosbuvir/velpatasvir σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HCV ηλικίας 3 ετών και άνω αξιολογήθηκε σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισημάνσης Φάσης 2 σε 214 ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών:

Το sofosbuvir/velpatasvir αξιολογήθηκε σε 102 ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4 ή 6. Συνολικά 80 ασθενείς (78%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και 22 ασθενείς (22%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 15 έτη (εύρος: 12 έως 17), 51% από τους ασθενείς ήταν γυναίκες, 73% ήταν Λευκοί, 9% ήταν Μαύροι και 11% ήταν Ασιάτες, 14% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικανοί. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 22,7 kg/m² (εύρος: 12,9 έως 48,9 kg/m²), το μέσο βάρος ήταν 61 kg (εύρος 22 έως 147 kg), 58% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA μεγαλύτερα ή ίσα με 800.000 IU/ml. Τα ποσοστά των ατόμων με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4 ή 6 ήταν 74%, 6%, 12%, 2% και 6%, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (89%) είχε προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 95% συνολικά (97/102), 93% (71/76) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και 100% στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 (6/6), γονότυπου 3 (12/12),

γονότυπου 4 (2/2) και γονότυπου 6 (6/6). Ένας ασθενής που διέκοψε τη θεραπεία πρόωρα υποτροπίασε. Οι άλλοι τέσσερις ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν κατά την παρακολούθηση).

Ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών:

Το sofosbuvir/velpatasvir αξιολογήθηκε σε 71 ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3 και 4. Συνολικά 67 ασθενείς (94%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και 4 ασθενείς (6%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 8 έτη (εύρος: 6 έως 11), 54% από τους ασθενείς ήταν γυναίκες, 90% ήταν Λευκοί, 6% ήταν Μαύροι και 1% ήταν Ασιάτες, 10% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικανοί. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 17,4 kg/m² (εύρος: 12,8 έως 30,9 kg/m²), το μέσο βάρος ήταν 30 kg (εύρος: 18 έως 78 kg), 48% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA μεγαλύτερα ή ίσα με 800.000 IU ανά ml. Τα ποσοστά των ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 3 ή 4 ήταν 76%, 3%, 15% και 6%, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (94%) είχε προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 93% συνολικά (66/71), 93% (50/54) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 91% (10/11) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 και 100% στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 (2/2) και γονότυπου 4 (4/4). Ένας ασθενής είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία. Οι άλλοι τέσσερις ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν κατά την παρακολούθηση).

Ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών:

Το sofosbuvir/velpatasvir αξιολογήθηκε σε 41 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ηλικίας 3 έως <6 ετών με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3 και 4. Η διάμεση ηλικία ήταν 4 έτη (εύρος: 3 έως 5), 59% από τους ασθενείς ήταν γυναίκες, 78% ήταν Λευκοί και 7% ήταν Μαύροι, 10% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικανοί. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 17,0 kg/m² (εύρος: 13,9 έως 22,0 kg/m²), το μέσο βάρος ήταν 19 kg (εύρος: 13 έως 35 kg), 49% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA $\geq$ 800.000 IU ανά ml. Τα ποσοστά των ατόμων με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 3 ή 4 ήταν 78%, 15%, 5% και 2%, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (98%) είχε προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 83% συνολικά (34/41), 88% (28/32) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 50% (3/6) στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 και 100% στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 (2/2) και γονότυπου 4 (1/1). Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία ή υποτροπή. Οι επτά ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν κατά την παρακολούθηση).

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του Epclusa συμπεριέλαβαν 156 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (12% του συνολικού αριθμού ασθενών στις κλινικές μελέτες Φάσης 3). Τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν για ασθενείς ηλικίας $\geq$ 65 ετών ήταν παρόμοια με εκείνα των νεότερων ασθενών ηλικίας < 65 ετών, σε όλες τις ομάδες θεραπειών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir αξιολογήθηκαν σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Μετά την από του στόματος χορήγηση του Epclusa, το sofosbuvir απορροφήθηκε ταχέως και η ανώτατη διάμεση συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρήθηκε 1 ώρα μετά τη δόση. Η διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα παρατηρήθηκε 3 ώρες μετά τη δόση. Οι διάμεσες ανώτατες συγκεντρώσεις του velpatasvir παρατηρήθηκαν στις 3 ώρες μετά τη δόση.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, η AUC₀₋₂₄ διάμεσης σταθεροποιημένης κατάστασης για το sofosbuvir (n = 982), το GS-331007 (n = 1.428) και

το velpatasvir (n = 1.425) ήταν 1.260, 13.970 και 2.970 ng•h/ml, αντίστοιχα. Η C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης για το sofosbuvir, το GS-331007 και το velpatasvir ήταν 566, 868 και 259 ng/ml, αντίστοιχα. Η AUC_{0-24} και η C_{max} του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν παρόμοιες σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV. Σε σχέση με υγιή άτομα (n = 331), η AUC_{0-24} και η C_{max} του velpatasvir ήταν κατά 37% χαμηλότερη και 41% χαμηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Επιδράσεις της τροφής

Σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, η χορήγηση εφάπαξ δόσης του Epclusa με γεύμα με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά (~600 kcal, 30% λίπος) ή με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λίπος) οδήγησε σε αύξηση κατά 34% και 21% της AUC_{0-inf} του velpatasvir αντίστοιχα και αύξηση κατά 31% και 5% της C_{max} του velpatasvir, αντίστοιχα. Το γεύμα με μέτρια ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησε την AUC_{0-inf} του sofosbuvir κατά 60% και 78% αντίστοιχα, αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την C_{max} του sofosbuvir. Το γεύμα με μέτρια ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά δεν άλλαξε την AUC_{0-inf} του GS-331007, αλλά οδήγησε σε μείωση της C_{max} του GS-331007 κατά 25% και 37%. αντίστοιχα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στις μελέτες Φάσης 3 ήταν παρόμοια σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV οι οποίοι έλαβαν το Epclusa με ή χωρίς τροφή. Το Epclusa μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

Κατανομή

Το sofosbuvir συνδέεται κατά περίπου 61-65% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 µg/ml έως 20 µg/ml. Η σύνδεση του GS-331007 με πρωτεΐνες ήταν ελάχιστη στο ανθρώπινο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg [^{14}C]-sofosbuvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [^{14}C]-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,7.

Το velpatasvir συνδέεται σε ποσοστό > 99,5% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 0,09 µg/ml έως 1,8 µg/ml. Μετά από εφάπαξ δόση 100 mg [^{14}C]-velpatasvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [^{14}C]-ραδιενέργειας κυμάνθηκε μεταξύ 0,52 και 0,67.

Βιομετασχηματισμός

Το sofosbuvir μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό νουκλεοσιδικό ανάλογο GS-461203. Η οδός μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει τη διαδοχική υδρόλυση της καρβοξυλεστερικής ομάδας που καταλύεται από την ανθρώπινη καθενίνη Α (CatA) ή καρβοξυλεστεράση 1 (CES1) και τη διάσπαση του φωσφοραμιδικού από το νουκλεοτίδιο της πρωτεΐνης δέσμευσης τριάδας ιστιδίνης 1 (HINT1) ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση μέσω της οδού βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων της πυριμιδίνης. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη GS-331007 που δεν μπορεί να επαναφωσφορυλωθεί αποτελεσματικά και δεν έχει αντι-HCV δραστηριότητα *in vitro*. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι υποστρώματα ή αναστολείς των ενζύμων UGT1A1 ή CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [^{14}C]sofosbuvir, το GS-331007 αντιπροσώπευε περίπου ποσοστό > 90% της ολικής συστηματικής έκθεσης.

Το velpatasvir είναι υπόστρωμα των CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4 με χαμηλό μεταβολικό ρυθμό. Μετά από εφάπαξ δόση των 100 mg [^{14}C]-velpatasvir, το μεγαλύτερο μέρος (> 98%) της ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν από το μητρικό φάρμακο. Το μονοϋδροξυλιωμένο και το απομεθυλιωμένο velpatasvir ήταν οι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα. Το αμετάβλητο velpatasvir είναι το κύριο είδος που είναι παρόν στα κόπρανα.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [^{14}C]-sofosbuvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [^{14}C]-ραδιενέργειας ήταν μεγαλύτερη από 92%, αποτελούμενη από περίπου 80%, 14% και 2,5%

ανάκτηση στα ούρα, στα κόπρανα και στον εκπνεόμενο αέρα, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης του sofosbuvir που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν GS-331007 (78%) ενώ το 3,5% ανακτήθηκε ως sofosbuvir. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι η κύρια οδός αποβολής για τον GS-331007. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του sofosbuvir και του GS-331007 μετά τη χορήγηση του Epclusa ήταν 0,5 και 25 ώρες, αντίστοιχα.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν μεγαλύτερη από 95%, αποτελούμενη από περίπου 94% και 0,4% ανάκτηση από τα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Το αμετάβλητο velpatasvir ήταν το κύριο είδος στα κόπρανα καθώς αντιπροσώπευε μια μέση τιμή 77% της χορηγούμενης δόσης, ακολουθούμενη από το μονοϋδροξυλιωμένο velpatasvir (5,9%) και το απομεθυλιωμένο velpatasvir (3,0%). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χολική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου ήταν μια κύρια οδός αποβολής για το velpatasvir. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του velpatasvir μετά τη χορήγηση του Epclusa ήταν περίπου 15 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η AUC του velpatasvir αυξάνεται κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο προς τη δόση στο εύρος δόσης 25 mg έως 150 mg. Οι AUC του sofosbuvir και του GS-331007 είναι σχεδόν ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης 200 mg έως 1.200 mg.

In vitro δυναμικό αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων για το sofosbuvir/velpatasvir

Το sofosbuvir και το velpatasvir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων P-gp και BCRP, ενώ το GS-331007 δεν είναι. Το velpatasvir είναι επίσης υπόστρωμα του OATP1B. Παρατηρήθηκε χαμηλός μεταβολικός ρυθμός του velpatasvir, *in vitro*, από τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4.

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, OATP1B1 και OATP1B3, ενώ η συμμετοχή του στις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με αυτούς τους μεταφορείς περιορίζεται κυρίως στη διαδικασία της απορρόφησης. Το velpatasvir, σε κλινικά σχετική συγκέντρωση πλάσματος, δεν είναι ένας αναστολέας της αντλίας εξάγωγής χολικών αλάτων (BSEP) των ηπατικών μεταφορέων, της πρωτεΐνης που λειτουργεί ως συμμεταφορέας ταυροχολικού νατρίου (NTCP), του OATP2B1, του OATP1A2 ή του μεταφορέα οργανικού κατιόντος (OCT) 1, των νεφρικών μεταφορέων OCT2, OAT1, OAT3, της πρωτεΐνης που συσχετίζεται με την πολυφαρμακευτική αντοχή 2 (MRP2) ή την πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1 ή των ενζύμων του CYP ή της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης ουριδίνης (UGT) 1A1.

Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 και OCT1. Ο GS-331007 δεν είναι αναστολέας των OAT1, OCT2 και MATE1.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φυλή και φύλο

Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής ή φύλου για το sofosbuvir, τον GS-331007 ή το velpatasvir.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV έδειξε ότι εντός του ηλικιακού εύρους (18 έως 82 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir, τον GS-331007 ή το velpatasvir.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στον Πίνακα 20 παρέχεται η περίληψη της επίδρασης διαφόρων βαθμών νεφρικής δυσλειτουργίας (RI) στις εκθέσεις των συστατικών του Epclusa σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπως περιγράφεται στο κείμενο παρακάτω.

Πίνακας 20: Επίδραση Διαφόρων Βαθμών Νεφρικής Δυσλειτουργίας στις Εκθέσεις (AUC) του Sofosbuvir, του GS-331007 και του Velpatasvir σε Σύγκριση με Άτομα με Φυσιολογική Νεφρική Λειτουργία

	HCV-Αρνητικά Άτομα					Άτομα με Λοίμωξη από HCV	
	Ήπια RI (eGFR ≥ 50 και <80 ml/min/ 1,73 m ²)	Μέτρια RI (eGFR ≥ 30 και <50 ml/min/ 1,73 m ²)	Σοβαρή RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73 m ²)	Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση		Σοβαρή RI (eGFR <30 ml/min / 1,73 m ²)	Νεφροπάθ εια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση
				Χορήγησ η δόσης 1 ώρα πριν την Διύλιση	Χορήγησ η δόσης 1 ώρα μετά την Διύλιση		
Sofosbuvir	1,6 φορές ↑	2,1 φορές ↑	2,7 φορές ↑	1,3 φορές ↑	1,6 φορές ↑	~2 φορές ↑	1,8 φορές ↑
GS-331007	1,6 φορές ↑	1,9 φορές ↑	5,5 φορές ↑	≥ 10 φορές ↑	≥ 20 φορές ↑	~7 φορές ↑	18 φορές ↑
Velpatasvir	-	-	1,5 φορές ↑	-	-	-	1,4 φορές ↑

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν σε HCV αρνητικούς ενήλικους ασθενείς με ήπια (eGFR ≥ 50 και < 80 ml/min/1,73 m²), μέτρια (eGFR ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m²), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Ο GS-331007 απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εξαγωγής περίπου 53%. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir, μια 4ωρη αιμοδιύλιση αφαίρεσε το 18% της δόσης sofosbuvir που χορηγήθηκε.

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν sofosbuvir 200 mg μαζί με ριμπαβιρίνη (n=10) ή sofosbuvir 400 mg μαζί με ριμπαβιρίνη (n=10) για 24 εβδομάδες ή ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) για 12 εβδομάδες, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν συνεπείς με αυτές που παρατηρήθηκαν σε HCV-αρνητικούς ενήλικους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του velpatasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg velpatasvir σε HCV αρνητικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min κατά Cockcroft-Gault).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir μελετήθηκαν σε ασθενείς με λοίμωξη HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, οι οποίοι έλαβαν Epclusa (n=59) για 12 εβδομάδες, και συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία στις μελέτες φάσης 2/3 του sofosbuvir/velpatasvir.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν μετά τη χορήγηση δόσης 7 ημερών 400 mg sofosbuvir σε ενήλικους ασθενείς με λοίμωξη από HCV με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC₀₋₂₄ του sofosbuvir ήταν 126% και 143% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η AUC₀₋₂₄ του GS-331007 ήταν 18% και 9% υψηλότερη, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ενήλικους ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στο GS-331007.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του velpatasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg velpatasvir σε HCV αρνητικούς ενήλικους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η ολική έκθεση πλάσματος (AUC_{inf}) στο velpatasvir ήταν παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική

δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο velpatasvir (βλ. παράγραφο 4.2).

Σωματικό βάρος

Στους ενήλικες, το σωματικό βάρος δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir ή το velpatasvir σύμφωνα με φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω που λάμβαναν από του στόματος άπαξ ημερησίως δόσεις sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg ή 150 mg/37,5 mg άπαξ ημερησίως ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ενήλικες που λάμβαναν δόσεις sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg άπαξ ημερησίως.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Sofosbuvir

Η έκθεση στο sofosbuvir σε μελέτες σε τρωκτικά δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί πιθανώς λόγω της υψηλής δραστηριότητας της εστεράσης και χρησιμοποιήθηκε αντί αυτής η έκθεση στον κύριο μεταβολίτη GS-331007 προκειμένου να εκτιμηθούν τα όρια έκθεσης.

Το sofosbuvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε ποντικούς. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του sofosbuvir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του αρουραίου και του κουνελιού. Το sofosbuvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου.

Το sofosbuvir δεν ήταν καρκινογόνο στις μελέτες για την καρκινογόνο δράση του GS-331007 διάρκειας 2 ετών σε ποντικούς και αρουραίους, σε εκθέσεις έως 15 και 9 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο.

Velpatasvir

Το velpatasvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Το velpatasvir δεν ήταν καρκινογόνο στη διάρκεια 6 μηνών μελέτη σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2 και σε μελέτες για την καρκινογόνο δράση σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, σε εκθέσεις τουλάχιστον 50 και 5 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο, αντίστοιχα.

Το velpatasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι και τη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του velpatasvir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του ποντικού και του αρουραίου, σε εκθέσεις AUC περίπου 31 και 6 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Ωστόσο, αναφέρθηκε πιθανή τερατογόνα επίδραση στα κουνέλια όπου διαπιστώθηκε αύξηση των συνολικών σπλαγχνικών ανωμαλιών σε εκτεθειμένα ζώα, σε εκθέσεις AUC έως 0,7 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Το velpatasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου σε

εκθέσεις AUC περίπου 5 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη κλινική δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας κοκκίων

Κοποβιδόνη (E1208)
Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο πυριτίου (E551)
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη (E1521)
Βασικό βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές (E1205)
Τάλκης (E553b)
Στεατικό οξύ (E570)
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο πυριτίου (E551)
L-τρυγικό οξύ (E334)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φακελίσκοι με μεμβράνη πολυεστέρα/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου μέσα σε κουτιά. Κάθε κουτί περιέχει 28 φακελίσκους.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1116/004

EU/1/16/1116/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Ιουλίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαρτίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση. Στη συνέχεια, ο ΚΑΚ θα υποβάλλει PSUR για το προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sofosbuvir/velpatasvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir και 100 mg velpatasvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1116/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Erclusa 400 mg/100 mg δισκία [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sofosbuvir/velpatasvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg sofosbuvir και 50 mg velpatasvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1116/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Erclusa 200 mg/50 mg δισκία [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
sofosbuvir/velpatasvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 200 mg sofosbuvir και 50 mg velpatasvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 φακελίσκοι που περιέχουν επικαλυμμένα κοκκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1116/00428 φακελίσκοι

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Erclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο [Μόνο εξωτερική συσκευασία]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
sofosbuvir/velpatasvir
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

GILEAD

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 150 mg/37,5 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
sofosbuvir/velpatasvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 150 mg sofosbuvir και 37,5 mg velpatasvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 φακελίσκοι που περιέχουν επικαλυμμένα κοκκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1116/00328 φακελίσκοι

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Erclusa 150 mg/37,5 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο [Μόνο εξωτερική συσκευασία]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 150 mg/37,5 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
sofosbuvir/velpatasvir
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

GILEAD

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Epclusa 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sofosbuvir/velpatasvir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Epclusa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Epclusa
3. Πώς να πάρετε το Epclusa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Epclusa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Εάν το Epclusa έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, σημειώστε ότι όλες οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αφορούν το παιδί σας (στην περίπτωση αυτή, διαβάστε «το παιδί σας» αντί για «εσείς»).

1. Τι είναι το Epclusa και ποια είναι η χρήση του

Το Epclusa είναι ένα φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες sofosbuvir και velpatasvir. Το Epclusa χορηγείται για τη θεραπεία της χρόνιας (μακροχρόνιας) λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

Οι δραστικές ουσίες στο φάρμακο αυτό δρουν μαζί αποκλείοντας δύο διαφορετικές πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός για να αναπτυχθεί και να αναπαραχθεί, επιτρέποντας τη μόνιμη εξάλειψη της λοίμωξης από το σώμα.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που θα παίρνετε μαζί με το Epclusa. Εάν έχετε οποιοδήποτε απορίες σχετικά με τα φάρμακά σας, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Epclusa

Μην πάρετε το Epclusa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο sofosbuvir, velpatasvir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

➔ Εάν κάτι τέτοιο ισχύει στην περίπτωσή σας, μην πάρετε το Epclusa και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- Εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),

- **υπερικό** (φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν:

- **έχετε ηπατικά προβλήματα** εκτός από ηπατίτιδα C, για παράδειγμα
 - **εάν έχετε** σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της **ηπατίτιδας B**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά,
 - **εάν κάνατε μεταμόσχευση ήπατος**
- **έχετε νεφρικά προβλήματα ή υποβάλλεστε σε νεφρική διύλιση**, καθώς το Eprclusa δεν έχει ελεγχθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρά νεφρικά προβλήματα,
- **λαμβάνετε θεραπεία για λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Eprclusa εάν:

- παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες αμιοδαρόνη για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, καθώς μπορεί να επιφέρει απειλητική για τη ζωή επιβράδυνση του καρδιακού σας ρυθμού. Εάν έχετε πάρει αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης διαφορετικής θεραπείας. Εάν απαιτείται θεραπεία με Eprclusa, μπορεί να χρειάζεστε επιπλέον καρδιακή παρακολούθηση.
- πάσχετε από διαβήτη. Ενδέχεται να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος ή/και προσαρμογή των αντιδιαβητικών σας φαρμάκων μετά την έναρξη λήψης του Eprclusa. Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) μετά την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα όπως το Eprclusa.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες οποιαδήποτε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- βραδύ ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ή προβλήματα καρδιακού ρυθμού,
- δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση υπάρχουσας δύσπνοιας,
- πόνο στον θώρακα,
- αίσθημα ζάλης,
- αίσθημα παλμών,
- τάση λιποθυμίας ή λιποθυμία.

Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Eprclusa. Αυτό γίνεται έτσι ώστε:

- Ο γιατρός σας να μπορέσει να αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε το Eprclusa και για πόσο χρονικό διάστημα.
- Ο γιατρός σας να μπορέσει να επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία σας έχει λειτουργήσει και δεν έχετε πλέον τον ιό της ηπατίτιδας C.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Η χρήση του Eprclusa σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Eprclusa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Η ηπατική σας λειτουργία μπορεί να αλλάξει με τη θεραπεία της ηπατίτιδας C και, επομένως, μπορεί να επηρεάσει άλλες φαρμακευτικές αγωγές (π.χ. φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κ.λπ.). Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να παρακολουθεί στενά αυτά τα άλλα φάρμακα που παίρνετε και να κάνει αναπροσαρμογές μετά από την έναρξη του Epclusa.

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Epclusa.

- **Μην το πάρετε μαζί με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει sofosbuvir, μία από τις δραστικές ουσίες του Epclusa.**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- **αμιωδαρόνη** για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού,
- **ριφαπεντίνη** (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
- **οξκαρβαζεπίνη** (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),
- **tenofovir disoproxil fumarate** ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και χρόνιας ηπατίτιδας B,
- **efavirenz** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV,
- **διγοξίνη** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων,
- **δαβιγατράνη** που χρησιμοποιείται για την αραίωση του αίματος,
- **μοδαφινίλη** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των διαταραχών ύπνου,
- **ροσουβοστατίνη** ή **άλλες στατίνες** που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.

Η λήψη του Epclusa μαζί με οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε. Αυτή η αλλαγή θα μπορούσε να αφορά το Epclusa ή κάποιο άλλο φάρμακο που παίρνετε.

- **Συμβουλευτείτε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό** εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **στομαχικών ελκών, αισθήματος καύσου ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης**, καθώς μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του velpatasvir στο αίμα σας. Σε αυτά περιλαμβάνονται:
 - αντιόξινα (όπως υδροξείδιο του αργιλίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο). Πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Epclusa·
 - αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (όπως ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραβεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη). Το Epclusa πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή 4 ώρες προτού χρησιμοποιήσετε αναστολέα αντλίας πρωτονίων.
 - ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων (όπως φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη). Αν χρειάζεστε υψηλές δόσεις αυτών των φαρμάκων, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αντί αυτών διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του velpatasvir στο αίμα σας. Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας είτε θα σας χορηγήσει διαφορετικό φάρμακο για στομαχικά έλκη, αίσθημα καύσου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, είτε θα σας υποδείξει πώς και πότε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση και αντισύλληψη

Οι επιδράσεις του Epcclusa κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστές. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ορισμένες φορές το Epcclusa χρησιμοποιείται μαζί με ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Είναι επομένως πολύ σημαντικό εσείς (ή η σύντροφός σας) να μη μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας ή για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πρέπει να διαβάσετε την παράγραφο «Κύηση» στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Ρωτήστε τον γιατρό σας για μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης που είναι κατάλληλη για σας και τη σύντρόφό σας.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Epcclusa. Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir ή το velpatasvir, οι δύο δραστικές ουσίες του Epcclusa, περνούν στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Epcclusa δεν θα πρέπει να επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Epcclusa περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Epcclusa

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση του Epcclusa σε ενήλικες είναι ένα δισκίο 400 mg/100 mg μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες.

Η συνιστώμενη δόση του Epcclusa σε ασθενείς ηλικίας 3 έως κάτω των 18 ετών βασίζεται στο βάρος. Πάρτε το Epcclusa σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας.

Καταπίνετε το(α) δισκίο(α) ολόκληρο(α) με ή χωρίς τροφή. Μην μασάτε, συνθλίβετε ή διαιρείτε το δισκίο, καθώς έχει πολύ πικρή γεύση.

Εάν παίρνετε αντιόξινο (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του αισθήματος καύσου), πάρτε το τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Epcclusa.

Εάν παίρνετε αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της παραγωγής οξέων), πάρτε το Epcclusa μαζί με τροφή 4 ώρες προτού χρησιμοποιήσετε αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

Εάν κάνετε εμετό αμέσως μετά το Epcclusa, μπορεί να επηρεαστεί η ποσότητα του Epcclusa στο αίμα σας. Κάτι τέτοιο μπορεί να κάνει το Epcclusa να δρα λιγότερο καλά.

- Εάν κάνετε εμετό μέσα σε λιγότερο από 3 ώρες αμέσως μετά το Epcclusa, πάρτε μια άλλη δόση.
- Εάν κάνετε εμετό περισσότερο από 3 ώρες αμέσως μετά το Epcclusa, δεν χρειάζεται να πάρετε μια άλλη δόση μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Eprclusa από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή με το κοντινότερο τμήμα επειγόντων περιστατικών αμέσως για συμβουλές. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Eprclusa

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μια δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν τυχόν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόσος χρόνος έχει περάσει αφότου πήρατε για τελευταία φορά το Eprclusa:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Eprclusa, πρέπει να πάρετε τη δόση το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη σας ώρα.
- **Εάν έχουν περάσει 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Eprclusa, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα).

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Eprclusa

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν σας πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο θεραπείας για να δώσετε στο φάρμακο τις καλύτερες πιθανότητες να θεραπεύσει τη λοίμωξή σας από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- έμετος (παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό (αγγειοοίδημα).

Άλλες επιδράσεις που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με sofosbuvir:

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- διάχυτο σοβαρό εξάνθημα με ξεφλούδισμα του δέρματος, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες στο στόμα, τα μάτια και/ή τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

➔ **Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων

ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Epclusa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Epclusa

- **Οι δραστικές ουσίες είναι** sofosbuvir και velpatasvir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir και 100 mg velpatasvir ή 200 mg sofosbuvir και 50 mg velpatasvir.

- **Τα άλλα συστατικά είναι**

Πυρήνας δισκίου:

Κοποβιδόνη (E1208), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468) (βλ. παράγραφο 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης), στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Πολύ(βινυλαλκοόλη) (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), μακρογόλη (E1521), τάλκης (E553b), κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Εμφάνιση του Epclusa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Epclusa 400 mg/100 mg είναι ροζ, σχήματος διαμαντιού δισκία χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7916» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο είναι μήκους 20 mm και πλάτους 10 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Epclusa 200 mg/50 mg είναι ροζ, ωοειδούς σχήματος δισκία χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και με την ένδειξη «S/V» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο είναι μήκους 14 mm και πλάτους 7 mm.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας για αμφότερα τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 400 mg/100 mg και 200 mg/50 mg:

- εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SL-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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Epclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
Epclusa 150 mg/37,5 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
sofosbuvir/velpatasvir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Epclusa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Epclusa
3. Πώς να πάρετε το Epclusa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Epclusa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Εάν το Epclusa έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, σημειώστε ότι όλες οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αφορούν το παιδί σας (στην περίπτωση αυτή, διαβάστε «το παιδί σας» αντί για «εσείς»).

1. Τι είναι το Epclusa και ποια είναι η χρήση του

Το Epclusa σε κοκκία είναι ένα φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες sofosbuvir και velpatasvir, οι οποίες χορηγούνται σε φαρμακοτεχνική μορφή κοκκίων. Το Epclusa χορηγείται για τη θεραπεία της χρόνιας (μακροχρόνιας) λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C σε ενήλικες και παιδιά ηλικία 3 ετών και άνω.

Οι δραστικές ουσίες στο φάρμακο αυτό δρουν μαζί αποκλείοντας δύο διαφορετικές πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός για να αναπτυχθεί και να αναπαραχθεί, επιτρέποντας τη μόνιμη εξάλειψη της λοίμωξης από το σώμα.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που θα παίρνετε μαζί με το Epclusa. Εάν έχετε οποιοδήποτε απορίες σχετικά με τα φάρμακά σας, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Epclusa

Μην πάρετε το Epclusa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο sofosbuvir, velpatasvir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

➔ Εάν κάτι τέτοιο ισχύει στην περίπτωσή σας, μην πάρετε το Epclusa και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- **Εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - **ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη** (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
 - **υπερικό** (φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
 - **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν:

- **έχετε ηπατικά προβλήματα** εκτός από ηπατίτιδα C, για παράδειγμα
 - **εάν έχετε** σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της **ηπατίτιδας B**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά,
 - **εάν κάνατε μεταμόσχευση ήπατος**
- **έχετε νεφρικά προβλήματα ή υποβάλλεστε σε νεφρική διύλιση**, καθώς το Epcclusa δεν έχει ελεγχθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρά νεφρικά προβλήματα,
- **λαμβάνετε θεραπεία για λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Epcclusa εάν:

- **παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες αμιοδαρόνη** για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, καθώς μπορεί να επιφέρει απειλητική για τη ζωή επιβράδυνση του καρδιακού σας ρυθμού. Εάν έχετε πάρει αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης διαφορετικής θεραπείας. Εάν απαιτείται θεραπεία με Epcclusa, μπορεί να χρειάζεστε επιπλέον καρδιακή παρακολούθηση.
- **πάσχετε από διαβήτη**. Ενδέχεται να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος ή/και προσαρμογή των αντιδιαβητικών φαρμάκων σας μετά την έναρξη λήψης του Epcclusa. Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) μετά την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα όπως το Epcclusa.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες οποιαδήποτε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- βραδυ ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ή προβλήματα καρδιακού ρυθμού,
- δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση υπάρχουσας δύσπνοιας,
- πόνο στον θώρακα,
- αίσθημα ζάλης,
- αίσθημα παλμών,
- τάση λιποθυμίας ή λιποθυμία.

Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Epcclusa. Αυτό γίνεται έτσι ώστε:

- Ο γιατρός σας να μπορέσει να αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε το Epcclusa και για πόσο χρονικό διάστημα.
- Ο γιατρός σας να μπορέσει να επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία σας έχει λειτουργήσει και δεν έχετε πλέον τον ιό της ηπατίτιδας C.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Η χρήση του Epcclusa σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Epcclusa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Η ηπατική σας λειτουργία μπορεί να αλλάξει με τη θεραπεία της ηπατίτιδας C και, επομένως, μπορεί να επηρεάσει άλλες φαρμακευτικές αγωγές (π.χ. φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κ.λπ.). Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να παρακολουθεί στενά αυτά τα άλλα φάρμακα που παίρνετε και να κάνει αναπροσαρμογές μετά από την έναρξη του Epclusa.

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Epclusa.

- **Μην το πάρετε μαζί με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει sofosbuvir, μία από τις δραστικές ουσίες του Epclusa.**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- **αμιωδαρόνη** για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού,
- **ριφαπεντίνη** (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
- **οξκαρβαζεπίνη** (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),
- **tenofovir disoproxil fumarate** ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και χρόνιας ηπατίτιδας B,
- **efavirenz** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV,
- **διγοξίνη** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων,
- **δαβιγατράνη** που χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος,
- **μοδαφινίλη** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των διαταραχών ύπνου,
- **ροσουβοστατίνη** ή **άλλες στατίνες** που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.

Η λήψη του Epclusa μαζί με οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε. Αυτή η αλλαγή θα μπορούσε να αφορά το Epclusa ή κάποιο άλλο φάρμακο που παίρνετε.

- **Συμβουλευτείτε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό** εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **στομαχικών ελκών, αισθήματος καύσου ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης**, καθώς μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του velpatasvir στο αίμα σας. Σε αυτά περιλαμβάνονται:
 - αντιόξινα (όπως υδροξείδιο του αργιλίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο). Πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Epclusa.
 - αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (όπως ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραβεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη). Το Epclusa πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή 4 ώρες προτού χρησιμοποιήσετε αναστολέα αντλίας πρωτονίων.
 - ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων (όπως φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη). Αν χρειάζεστε υψηλές δόσεις αυτών των φαρμάκων, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αντί αυτών διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του velpatasvir στο αίμα σας. Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας είτε θα σας χορηγήσει διαφορετικό φάρμακο για στομαχικά

έλκη, αίσθημα καύσου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, είτε θα σας υποδείξει πώς και πότε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση και αντισύλληψη

Οι επιδράσεις του Epcclusa κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστές. Εάν είσθε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ορισμένες φορές το Epcclusa χρησιμοποιείται μαζί με ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Είναι επομένως πολύ σημαντικό εσείς (ή η σύντροφός σας) να μη μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας ή για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πρέπει να διαβάσετε την παράγραφο «Κύηση» στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Ρωτήστε τον γιατρό σας για μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης που είναι κατάλληλη για σας και τη σύντρόφό σας.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Epcclusa. Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir ή το velpatasvir, οι δύο δραστικές ουσίες του Epcclusa, περνούν στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Epcclusa δεν θα πρέπει να επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Τα κοκκία Epcclusa περιέχουν λακτόζη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Τα κοκκία Epcclusa περιέχουν νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Epcclusa

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Το Epcclusa πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Epcclusa και πόσους φακελίσκους θα πρέπει να παίρνετε.

Η συνιστώμενη δόση είναι **όλο το περιεχόμενο του(ων) φακελίσκου(ων), λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα** με ή χωρίς τροφή.

Χορήγηση των κοκκίων Epcclusa με τροφή για τη διευκόλυνση της κατάποσης:

1. Κρατήστε τον φακελίσκο έτσι ώστε η γραμμή κοπής να βρίσκεται στο πάνω μέρος
2. Ανακινήστε απαλά τον φακελίσκο ώστε το περιεχόμενό του να μετακινηθεί προς τα κάτω
3. Σκίστε τον φακελίσκο κατά μήκος της γραμμής κοπής ή χρησιμοποιήστε ψαλίδι για να κόψετε κατά μήκος της γραμμής
4. Πασπαλίστε προσεκτικά όλο το περιεχόμενο του φακελίσκου σε μία ή δύο κουταλιές μη όξινης μαλακής τροφής, όπως σιρόπι σοκολάτας, πουρές ή παγωτό, τα οποία βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. **Μην** χρησιμοποιείτε τροφές με βάση φρούτα, όπως σάλτσα μήλου ή γρανίτα, γιατί είναι όξινες
5. Βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν άλλα κοκκία μέσα στον φακελίσκο
6. Πάρτε όλα τα κοκκία σε διάστημα 15 λεπτών από το χρονικό σημείο της ήπιας ανάμειξής τους με τροφή

7. Καταπίνετε μαζί τροφή και κοκκία χωρίς να τα μασάτε για να αποφύγετε την πικρή γεύση. Βεβαιωθείτε ότι έχει καταναλωθεί όλη η τροφή.

Χορήγηση των κοκκίων Erclusa χωρίς τροφή ή νερό ή μαζί με νερό για τη διευκόλυνση της κατάποσης:

1. Κρατήστε τον φακελίσκο έτσι ώστε η γραμμή κοπής να βρίσκεται στο πάνω μέρος
2. Ανακινήστε απαλά τον φακελίσκο ώστε το περιεχόμενό του να μετακινηθεί προς τα κάτω
3. Σκίστε τον φακελίσκο κατά μήκος της γραμμής κοπής ή χρησιμοποιήστε ψαλίδι για να κόψετε κατά μήκος της γραμμής
4. Τα κοκκία μπορούν να ληφθούν κατευθείαν από το στόμα και να καταποθούν χωρίς μάσηση, για την αποφυγή της πικρής γεύσης, ή με μη όξινα υγρά, όπως το νερό. **Μην** χρησιμοποιείτε χυμούς φρούτων, για παράδειγμα μήλου, κράνμπερι, σταφυλιού, πορτοκαλιού, ανανά, καθώς είναι όξινοι
5. Βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν άλλα κοκκία μέσα στον φακελίσκο
6. Καταπίνετε όλα τα κοκκία.

Εάν παίρνετε αντιόξινο (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του αισθήματος καύσου), πάρτε το τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Erclusa.

Εάν παίρνετε αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της παραγωγής οξέων), πάρτε το Erclusa μαζί με τροφή 4 ώρες προτού χρησιμοποιήσετε αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε το Erclusa, μπορεί να επηρεαστεί η ποσότητα του Erclusa στο αίμα σας. Κάτι τέτοιο μπορεί να κάνει το Erclusa να δρα λιγότερο καλά.

- Εάν κάνετε εμετό μέσα σε **λιγότερο από 3** ώρες αφού πάρετε το Erclusa, πάρτε μια άλλη δόση.
- Εάν κάνετε εμετό **περισσότερο από 3** ώρες αφού πάρετε το Erclusa, δεν χρειάζεται να πάρετε μια άλλη δόση μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Erclusa από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή με το κοντινότερο τμήμα επειγόντων περιστατικών αμέσως για συμβουλές. Να κρατάτε τον φακελίσκο και το κουτί μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Erclusa

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μια δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν τυχόν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόσος χρόνος έχει περάσει αφού πήρατε για τελευταία φορά το Erclusa:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18** ωρών από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Erclusa, πρέπει να πάρετε τη δόση το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη σας ώρα.
- **Εάν έχουν περάσει 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Erclusa, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα).

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Erclusa

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν σας πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο θεραπείας για να δώσετε στο φάρμακο τις καλύτερες πιθανότητες να θεραπεύσει τη λοίμωξή σας από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- έμετος (παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό (αγγειοοίδημα).

Άλλες επιδράσεις που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με sofosbuvir:

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- διάχυτο σοβαρό εξάνθημα με ξεφλούδισμα του δέρματος, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες στο στόμα, τα μάτια και/ή τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

➔ **Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Epclusa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον φακελίσκο και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eprclusa

Οι δραστικές ουσίες είναι sofosbuvir και velpatasvir.

- Το Eprclusa 150 mg/37,5 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο περιέχει 150 mg sofosbuvir και 37,5 mg velpatasvir.
- Το Eprclusa 200 mg/50 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο περιέχει 200 mg sofosbuvir και 50 mg velpatasvir.
- Τα άλλα συστατικά είναι κοποβιδόνη (E1208), μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468) (βλ. παράγραφο 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης), κολλοειδές άνυδρο διοξειδίο πυριτίου (E551), στεατικό μαγνήσιο (E470b), υπρομελλόζη (E464), διοξειδίο του πυριτίου (E171), μακρογόλη (E1521), βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές (E1205), τάλκης (E553b), στεατικό οξύ (E570), *l*-τρυγικό οξύ (E334).

Εμφάνιση του Eprclusa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα κοκκία έχουν λευκό έως υπόλευκο χρώμα και περιέχονται σε φακελίσκο.

Είναι διαθέσιμο το ακόλουθο μέγεθος συσκευασίας:

- εξωτερική χάρτινη συσκευασία που περιέχει 28 φακελίσκους.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Eesti

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.