

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color rosado y forma de rombo, con unas dimensiones de 20 mm x 10 mm y con «GSI» grabado por un lado y «7916» por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epclusa está indicado para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) crónica en adultos (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Epclusa debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología

La dosis recomendada de Epclusa es de un comprimido administrado por vía oral una vez al día, acompañado o no de alimentos (ver sección 5.2).

Tabla 1: Tratamiento y duración recomendados para todos los genotipos de VHC

Población de pacientes ^a	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	Epclusa durante 12 semanas Se puede contemplar la adición de ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (ver sección 5.1.)
Pacientes con cirrosis descompensada	Epclusa + ribavirina durante 12 semanas.

a. Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático (ver sección 4.4).

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Ficha Técnica del medicamento que contiene ribavirina.

Se recomienda la siguiente posología cuando se divide ribavirina en dos dosis diarias y se administra con alimentos:

Tabla 2: Guía para la posología de ribavirina cuando se administra con Epclusa a pacientes con cirrosis descompensada

Paciente	Dosis de ribavirina
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los que pesen ≥75 kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg, que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	

Si se utiliza ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (antes o después del trasplante) la dosis recomendada de ribavirina es de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg).

Para las modificaciones de la dosis de ribavirina, consulte la Ficha Técnica del medicamento que contiene ribavirina.

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 3 horas después de la administración, deben tomar un comprimido adicional de Epclusa. Si vomitan en un periodo posterior a las 3 horas después de la administración, no hace falta tomar ninguna dosis adicional de Epclusa (ver sección 5.1).

Si se omite una dosis de Epclusa y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen el comprimido lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración y se ha omitido la dosis de Epclusa, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de Epclusa a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de Epclusa.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A

Se puede contemplar Epclusa + ribavirina durante 24 semanas (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT, ver sección 5.2). Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en los pacientes con cirrosis de clase B de CPT, pero no en los pacientes con cirrosis de clase C de CPT (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Epclusa en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero, acompañado o no de alimentos (ver sección 5.2). Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar el comprimido recubierto con película.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso con inductores potentes de la gpP y del CYP

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gpP) o del citocromo P450 (CYP; rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir y puede provocar la disminución de la eficacia de Epclusa (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Epclusa no se debe administrar de forma simultánea con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD) se utiliza junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a AAD. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Epclusa cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Epclusa. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Epclusa.

A todos los pacientes que reciben Epclusa en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A

No se dispone de datos clínicos para respaldar la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A. No obstante, de acuerdo a las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A que suelen observarse en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con otras pautas terapéuticas que contienen inhibidores de NS5A, la farmacología *in vitro* de velpatasvir y los resultados del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin exposición previa a NS5A y con VAR de la NS5A basales incluidos en los ensayos ASTRAL, se puede contemplar el tratamiento con Epclusa + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, considerados de alto riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) o NT que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice Epclusa en combinación con ribavirina, consultar también la Ficha Técnica de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min (ver sección 5.2).

Uso con inductores moderados de la gpP o del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o del CYP (p. ej., oxcarbazepina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Epclusa. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Epclusa (ver sección 4.5).

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

Epclusa ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxilo fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato en el marco de Epclusa y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de Epclusa con el comprimido combinado a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o tenofovir disoproxilo fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Epclusa de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o con tenofovir disoproxilo fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Ficha Técnica del tenofovir disoproxilo fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inician el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Cirrosis de clase C de CPT

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en pacientes con cirrosis de clase C de CPT (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Pacientes receptores de un trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores de un trasplante hepático. El tratamiento con Epclusa de conformidad con la posología recomendada (ver sección 4.2) debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que Epclusa contiene sofosbuvir y velpatasvir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con Epclusa.

Posibilidad de que Epclusa afecte a otros medicamentos

Velpatasvir es un inhibidor del transportador de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de Epclusa con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Ver en la tabla 3 ejemplos de interacciones con sustratos sensibles de la gpP (digoxina), PRCM (rosuvastatina) y PTAO (pravastatina).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Epclusa

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. Velpatasvir también es sustrato del transportador de fármacos PTAO1B. *In vitro* se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Los medicamentos que son inductores potentes de la gpP o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutin, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir. El uso de dichos medicamentos con Epclusa está contraindicado (ver sección 4.3). Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o del CYP (p. ej., oxcarbazepina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Epclusa. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Epclusa (ver sección 4.4). La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gpP o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir. Los medicamentos que inhiben la PTAO, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de velpatasvir. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Epclusa mediadas por inhibidores de la gpP, PRCM, PTAO o CYP450; Epclusa se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gpP, PRCM, PTAO y CYP.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Epclusa, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Interacciones entre Epclusa y otros medicamentos

En la tabla 3 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con sofosbuvir/velpatasvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 3: Interacciones entre Epclusa y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Epclusa
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
					La solubilidad del velpatasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de velpatasvir.

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Eplusa
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antiácidos</i>					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio (Aumento del pH gástrico)	Interacción no estudiada. <i>Previsto.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Eplusa.
<i>Antagonistas de los receptores de H₂</i>					
Famotidina (40 mg en dosis única)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/ 100 mg en dosis única) ^c Famotidina administrada simultáneamente con Eplusa ^d Cimetidina ^e Nizatidina ^e Ranitidina ^e (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Eplusa a una dosis que no supere unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Famotidina (40 mg en dosis única)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^c Famotidina administrada 12 horas antes de Eplusa ^d (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>					
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única en ayunas) ^c Omeprazol administrado simultáneamente con Eplusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		No se recomienda la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesaria la administración concomitante, entonces Eplusa se debe administrar con alimentos y se debe tomar 4 horas antes del inhibidor de la bomba de protones a dosis máximas similares a omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única con alimento) ^c Omeprazol administrado 4 horas después de Eplusa ^d (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Eplusa
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, velpatasvir y sofosbuvir.				Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Eplusa (ver las secciones 4.4 y 4.8).
Digoxina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de Eplusa con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica de digoxina cuando se administre de forma concomitante con Eplusa.
Digoxina (0,25 mg en dosis única) ^f /velpatasvir (100 mg en dosis única) (Inhibición de la gpP)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observado:</i> Digoxina				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato (Inhibición de la gpP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑ Dabigatrán ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administre dabigatrán etexilato de forma concomitante con Eplusa. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición al dabigatrán.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.				Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Eplusa.
ANTIEPILÉPTICOS					
Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Eplusa está contraindicado con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, potentes inductores de la gpP y del CYP (ver sección 4.3).
Oxcarbazepina (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de Eplusa con oxcarbazepina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Eplusa. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con Eplusa
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIFÚNGICOS					
Ketoconazol	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Efecto sobre la exposición al ketoconazol no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Ketoconazol				
(Inhibición de la gpP y los CYP)	<i>Observado:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e					
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (600 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				Eplusa está contraindicado con rifampicina, un potente inductor de la gpP y del CYP (ver sección 4.3).
(Inducción de la gpP y los CYP)	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicina (600 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				
(Inducción de la gpP y los CYP)	<i>Observado:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa está contraindicado con rifabutina, un potente inductor de la gpP y del CYP (ver sección 4.3). Se prevé que la administración concomitante de Epclusa con rifapentina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Epclusa. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
(Inducción de la gpP y los CYP)					

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con Eplusa
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Tenofovir disoproxilo fumarato	Eplusa ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir (inhibición de la gpP). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C _{max}) fue alrededor del 40-80 % durante el tratamiento concomitante con Eplusa y tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina como parte de diversas pautas terapéuticas contra el VIH. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo fumarato y Eplusa de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxilo fumarato. Consultar la Ficha Técnica de los productos que contienen tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (600/200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Se prevé que la administración concomitante de Eplusa con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato reduzca la concentración de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de Eplusa con pautas que contengan efavirenz (ver sección 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)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/25/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Rilpivirina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de atazanavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	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 potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de darunavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Eplusa	
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}		
Lopinavir potenciado con ritonavir (4 x 200 mg/ 50 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de lopinavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.	
	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)		
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA						
Raltegravir (400 mg dos veces al día) ^e + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200 mg/ 10 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)		
	Tenofovir alafenamida	↔	↔			
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)			
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (150/150/200 mg/ 300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
Dolutegravir (50 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de dolutegravir.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS						
Hierba de San Juan (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Eplusa está contraindicado con hierba de San Juan, un potente inductor de la gpP y del CYP (ver sección 4.3).	

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)ª,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con Eplusa
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Rosuvastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de Eplusa con rosuvastatina aumenta la concentración de rosuvastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis. La rosuvastatina se puede administrar con Eplusa a una dosis que no supere los 10 mg.
Rosuvastatina (10 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	<i>Observado:</i> Rosuvastatina				
(Inhibición de la PTAO1B y de la PRCM)	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)			
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de pravastatina.
Pravastatina (40 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	<i>Observado:</i> Pravastatina				
(Inhibición de la PTAO1B)	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)			
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
Otras estatinas	<i>Previsto:</i> ↑ Estatinas				No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con Eplusa, se debe instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas si es necesario.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg diarios])/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	R-metadona	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Metadona	Interacción estudiada solo con sofosbuvir. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)a,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con Eplusa	
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}		
INMUNODEPRESORES						
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^f	Ciclosporina	↔	↔		No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de ciclosporina.	
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)			
Ciclosporina (600 mg en dosis única) ^f /velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)			
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)			
Tacrolimús (5 mg en dosis única) ^f /sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Tacrolimús	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)			No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de tacrolimús.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)			
Tacrolimús	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir					
ANTICONCEPTIVOS ORALES						
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales.	
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)		
	Etinilestradiol	↔	↔	↔		
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔		
	Norgestrel	↔	↔	↔		
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)		

a. Cociente de medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.

b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.

c. Administrado como Eplusa.

d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.

e. Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.

f. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.

g. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200 %.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sofosbuvir, velpatasvir o Epclusa en mujeres embarazadas.

Sofosbuvir

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para el sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 5.3).

Velpatasvir

Los estudios en animales han mostrado una posible relación con la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de Epclusa durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si sofosbuvir, los metabolitos de sofosbuvir o velpatasvir se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que velpatasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, Epclusa no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Epclusa sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de sofosbuvir o velpatasvir sobre la fertilidad.

Si se administra ribavirina de forma concomitante con Epclusa, consultar la Ficha Técnica de la ribavirina para obtener recomendaciones detalladas acerca del embarazo, la anticoncepción y la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Epclusa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Epclusa se basó en los datos combinados de los ensayos clínicos de fase 3 de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (con o sin cirrosis compensada), entre ellos 1.035 pacientes que recibieron Epclusa durante 12 semanas.

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0,2 % y el porcentaje de pacientes que experimentaron algún acontecimiento adverso grave fue del 3,2 % para los pacientes que recibieron Epclusa durante 12 semanas. En los ensayos clínicos, la cefalea, la fatiga y la náuseas fueron los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento más frecuentes (incidencia ≥ 10 %) notificados en pacientes tratados con Epclusa durante 12 semanas. Estos y otros acontecimientos adversos se notificaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con Epclusa.

Pacientes con cirrosis descompensada

El perfil de seguridad de Epclusa se ha evaluado en un ensayo abierto en el que los pacientes con cirrosis de clase B de CPT recibieron Epclusa durante 12 semanas (n = 90), Epclusa + RBV durante 12 semanas (n = 87) o Epclusa durante 24 semanas (n = 90). Los acontecimientos adversos observados fueron acordes con las secuelas clínicas previstas de la hepatopatía descompensada o con el perfil de toxicidad conocido de la ribavirina para los pacientes que reciben Epclusa en combinación con ribavirina.

Entre los 87 pacientes tratados con Epclusa + RBV durante 12 semanas, un 23 % y un 7 % de los pacientes presentaron disminuciones de la hemoglobina a menos de 10 g/dl y 8,5 g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 15 % de los pacientes tratados con Epclusa + RBV durante 12 semanas debido a acontecimientos adversos.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa se utiliza junto con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Las dosis más altas documentadas de sofosbuvir y velpatasvir fueron una dosis única de 1.200 mg y una dosis única de 500 mg, respectivamente. En estos ensayos con voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos con estos niveles de dosis y los acontecimientos adversos fueron similares en frecuencia y gravedad a los notificados en los grupos de tratamiento con placebo. Se desconocen los efectos de dosis o exposiciones más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de Epclusa. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay pruebas de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Epclusa consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente el principal metabolito circulante de sofosbuvir, GS-331007, con una tasa de extracción del 53 %. Es poco probable que la hemodiálisis produzca una eliminación significativa de velpatasvir, ya que este medicamento se une en gran medida a las proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa, código ATC: J05AP55

Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como finalizador de cadena. GS-461203 (el metabolito activo de sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Velpatasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC. Los ensayos *in vitro* de selección de resistencias y resistencia cruzada indican que el efecto de velpatasvir sobre la NS5A es su modo de acción.

Actividad antiviral

Los valores de concentración eficaz del 50 % (CE₅₀) de sofosbuvir y velpatasvir frente a replicones de longitud completa o quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5B y NS5A a partir de las cepas de laboratorio se presentan en la tabla 4. Los valores de CE₅₀ de sofosbuvir y velpatasvir frente a aislados clínicos se presentan en la tabla 5.

Tabla 4: Actividad de sofosbuvir y velpatasvir frente a replicones de laboratorio de longitud completa o quiméricos

Genotipo del replicón	CE ₅₀ de sofosbuvir, nM ^a	CE ₅₀ de velpatasvir, nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	ND	0,130 ^d

ND = No disponible.

a. Valor medio de múltiples experimentos del mismo replicón de laboratorio.

b. Se utilizaron para los análisis replicones quiméricos 1b estables portadores de genes NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a.

c. Datos de diversas cepas de replicones de longitud completa con NS5A o replicones quiméricos con NS5A portadores de genes NS5A de longitud completa que contienen polimorfismos L31 o M31.

d. Datos de un replicón quimérico con NS5A portador de los aminoácidos 9-184 de NS5A.

Tabla 5: Actividad de sofosbuvir y velpatasvir frente a replicones transitorios que contienen NS5A o NS5B de aislados clínicos

Genotipo del replicón	Replicones que contienen NS5B de aislados clínicos		Replicones que contienen NS5A de aislados clínicos	
	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE ₅₀ de sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE ₅₀ de velpatasvir, nM (intervalo)
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	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = No disponible.

La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efectos sobre la actividad del sofosbuvir contra el VHC pero redujo 13 veces la actividad del velpatasvir contra el VHC frente a los replicones del VHC de genotipo 1a.

La evaluación de sofosbuvir en combinación con velpatasvir no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC en las células con replicones.

Resistencia

En cultivos celulares

Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a sofosbuvir en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La sensibilidad reducida a sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5B S282T en todos los genotipos de replicón estudiados. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de los genotipos 1 a 6 redujo la sensibilidad a sofosbuvir de 2 a 18 veces y disminuyó la capacidad de replicación viral en un 89 % al 99 % en comparación con el tipo salvaje correspondiente. En las pruebas bioquímicas, la capacidad del trifosfato activo de sofosbuvir (GS-461203) para inhibir la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresaban la sustitución S282T se vio reducida en comparación con su capacidad para inhibir la polimerasa NS5B recombinante de tipo salvaje, como indicó un aumento de 8,5 a 24 veces de la concentración inhibidora del 50 % (CI₅₀).

La selección *in vitro* de replicones del VHC con sensibilidad reducida a velpatasvir se realizó en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a y 6a. Se seleccionaron variantes en las posiciones 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 y 93 asociadas a resistencia de la NS5A. Las variantes asociadas a resistencia (VAR) seleccionadas en 2 o más genotipos fueron F28S, L31I/V y Y93H. La mutagénesis dirigida al sitio de las VAR conocidas de la NS5A mostró que las sustituciones que confieren una reducción >100 veces de la sensibilidad al velpatasvir son M28G, A92K y Y93H/N/R/W en el genotipo 1a, A92K en el genotipo 1b, C92T y Y93H/N en el genotipo 2b, Y93H en el genotipo 3 y L31V y P32A/L/Q/R en el genotipo 6. Ninguna de las sustituciones individuales analizadas en los genotipos 2a, 4a o 5a confirió una reducción >100 veces de la sensibilidad al velpatasvir. Las combinaciones de estas variantes mostraron con frecuencia reducciones mayores de la sensibilidad a velpatasvir que las VAR singulares por sí solas.

En ensayos clínicos

Ensayos en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada

En un análisis combinado de pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada que recibieron Epclusa durante 12 semanas en tres ensayos de fase 3, 12 pacientes (2 con genotipo 1 y 10 con genotipo 3) reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico. Un paciente adicional con infección por VHC de genotipo 3 en la situación basal estaba reinfestado por VHC de genotipo 1a en el momento del fracaso virológico y se le excluyó del análisis virológico. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 2, 4, 5 o 6 experimentó fracaso virológico.

De los 2 pacientes con fracaso virológico y genotipo 1, uno tenía virus con VAR de la NS5A surgida Y93N y el otro tenía virus con VAR de la NS5A surgidas L31I/V y Y93H en el momento del fracaso virológico. Ambos pacientes tenían virus en la situación basal que albergaban VAR de la NS5A. No se observó ninguna VAR inhibidora nucleosídica (IN) de la NS5B en el momento del fracaso en los 2 pacientes.

De los 10 pacientes con fracaso virológico y genotipo 3, Y93H se observó en los 10 pacientes en el momento del fracaso (en 6 de ellos, Y93H surgió después del tratamiento y 4 pacientes tenían Y93H en la situación basal y después del tratamiento). No se observó ninguna VAR IN de la NS5B en el momento del fracaso en los 10 pacientes.

Estudios en pacientes con cirrosis descompensada

En un ensayo de fase 3 en pacientes con cirrosis descompensada que recibieron Epclusa + RBV durante 12 semanas, 3 pacientes (1 con genotipo 1 y 2 con genotipo 3) reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 2 o 4 del grupo tratado con Epclusa + RBV durante 12 semanas experimentó fracaso virológico.

El único paciente con fracaso virológico y VHC de genotipo 1 no tenía VAR de la NS5A o NS5B en el momento del fracaso.

De los 2 pacientes con fracaso virológico y genotipo 3, uno tenía VAR de la NS5A Y93H surgido en el momento del fracaso. Otro paciente tenía virus con Y93H en la situación basal y fracaso virológico y también presentó niveles bajos (<5 %) de VAR IN de la NS5B N142T y E237G en el momento del fracaso. Los datos farmacocinéticos de este paciente eran compatibles con la falta de cumplimiento del tratamiento.

En este ensayo, 2 pacientes tratados con Epclusa durante 12 o 24 semanas sin ribavirina tenían NS5B S282T a niveles bajos (<5 %) junto con L159F.

Efecto de las variantes basales del VHC asociadas a resistencia sobre el resultado del tratamiento

Ensayos en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre las VAR de la NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada en tres ensayos clínicos de fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3). De los 1.035 pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir en los tres ensayos clínicos de fase 3, se incluyó a 1.023 pacientes en el análisis de las VAR de la NS5A; se excluyó a 7 pacientes porque ni alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS12) ni presentaron fracaso virológico y se excluyó a 5 pacientes adicionales porque fracasó la secuenciación del gen NS5A. En el análisis combinado de los ensayos de fase 3, los virus de 380/1.023 (37 %) de los pacientes tenían VAR de la NS5A basales. Los pacientes infectados por el VHC de genotipo 2, 4 y 6 tenían mayor prevalencia de VAR de la NS5A (70 %, 63 % y 52 %, respectivamente) en comparación con los pacientes infectados por el VHC de genotipo 1 (23 %), genotipo 3 (16 %) y genotipo 5 (18 %).

Las VAR basales no tuvieron una repercusión relevante sobre las tasas de RVS12 en los pacientes infectados por el VHC de genotipo 1, 2, 4, 5 y 6, como se resume en la tabla 6. Los pacientes infectados por el genotipo 3 con el VAR de la NS5A Y93H en la situación basal tenían una tasa de RVS12 menor que los pacientes sin Y93H tras el tratamiento con Epclusa durante 12 semanas, como se resume en la tabla 7. En el ensayo ASTRAL-3, la VAR Y93H se detectó en la situación basal en el 9 % de los pacientes tratados con Epclusa.

Tabla 6: RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NS5A basales por genotipo del VHC (ensayos ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3)

	Epclusa 12 semanas.			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipos 2, 4, 5 o 6	Total
Con cualquier VAR de la NS5A basal	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Sin VAR de la NS5A basales	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabla 7: RVS12 en pacientes con y sin Y93H basal, valor de corte 1 % (conjunto de la población de análisis de resistencia), ASTRAL 3

	Epclusa 12 semanas.		
	Todos los sujetos (n = 274)	Cirróticos (n = 80)	No cirróticos (n = 197)
Global	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
IC del 95 %	92,9 % a 98,0 %	82,8 % a 96,4 %	92,8 % a 98,6 %
RVS con Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
IC del 95 %	63,9 % a 95,5 %	6,8 % a 93,2 %	69,6 % a 98,8 %
RVS sin Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
IC del 95 %	94,3 % a 98,9 %	85,3 % a 97,8 %	95,9 % a 99,9 %

La VAR IN de la NS5B S282T no se detectó en la secuencia basal de la NS5B de ningún paciente en los ensayos de fase 3. Se alcanzó una RVS12 en los 77 pacientes que presentaban VAR IN de la NS5B basales, entre ellas N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I y S282G + V321I.

Estudios en pacientes con cirrosis descompensada (clase B de CTP)

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre las VAR de la NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada en un ensayo de fase 3 (ASTRAL-4). De los 87 pacientes tratados con Eplusa + RBV, se incluyó a 85 pacientes en el análisis de VAR de la NS5A; se excluyó a 2 pacientes porque ni alcanzaron una RVS12 ni presentaron fracaso virológico. Entre los pacientes que recibieron tratamiento con Eplusa + RBV durante 12 semanas, el 29 % (25/85) de los pacientes presentaban virus basales con VAR de la NS5A: 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) y 50 % (1/2) para los pacientes con VHC de genotipo 1, 2, 3 y 4, respectivamente.

La RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NS5A basales en el grupo tratado con Eplusa + RBV durante 12 semanas para este ensayo se muestra en la tabla 8.

Tabla 8: RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NS5A basales por genotipo del VHC (ensayo ASTRAL-4)

	Eplusa + RBV 12 semanas			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipos 2 o 4	Total
Con cualquier VAR de la NS5A basal	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Sin VAR de la NS5A basales	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

El único paciente con genotipo 3 que tenía VAR de la NS5A basales y no consiguió alcanzar la RVS12 tenía la sustitución de la NS5A Y93H en la situación basal; los datos farmacocinéticos de este paciente eran compatibles con la no adherencia del tratamiento.

Tres pacientes del grupo tratado con Eplusa + RBV durante 12 semanas presentaban VAR IN de la NS5B basales (N142T y L159F) y los tres pacientes alcanzaron la RVS12.

Resistencia cruzada

Los datos *in vitro* sugieren que la mayoría de las VAR de la NS5A que confieren resistencia a ledipasvir y a daclatasvir siguieron siendo sensibles a velpatasvir. Velpatasvir fue totalmente activo frente a la sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T de la NS5B, mientras que todas las sustituciones de la NS5A asociadas con resistencia a velpatasvir fueron plenamente sensibles a sofosbuvir. Tanto sofosbuvir como velpatasvir fueron plenamente activos frente a las sustituciones asociadas con resistencia a otras clases de antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores no nucleosídicos de la NS5B y los inhibidores de la proteasa NS3. No se ha evaluado la eficacia de Eplusa en los pacientes en quienes ha fracasado un tratamiento previo con otros regímenes que contienen un inhibidor de la NS5A.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Eplusa se evaluó en tres ensayos de fase 3 en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 con o sin cirrosis compensada, en un ensayo de fase 3 en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 con cirrosis descompensada y en un ensayo de fase 3 en pacientes coinfectados por VHC/VIH-1 con infección por el VHC de genotipos 1 a 6, como se resume en la tabla 9.

Tabla 9: Ensayos realizados con Eplusa en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Estudio	Población	Grupos del estudio (número de pacientes tratados)
ASTRAL-1	Genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Eplusa 12 semanas (624) Placebo 12 semanas (116)

Estudio	Población	Grupos del estudio (número de pacientes tratados)
ASTRAL-2	Genotipo 2 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Epclusa 12 semanas (134) SOF + RBV 12 semanas (132)
ASTRAL-3	Genotipo 3 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Epclusa 12 semanas (277) SOF + RBV 24 semanas (275)
ASTRAL-4	Genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ST y CT, con cirrosis de clase B de CPT descompensada	Epclusa 12 semanas (90) Epclusa + RBV 12 semanas (87) Epclusa 24 semanas (90)
ASTRAL-5	Genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada, con coinfección por VHC/VIH-1	Epclusa 12 semanas (106)

ST = pacientes sin tratamiento previo; CT = pacientes con tratamientos previos (incluso en quienes ha fracasado una pauta basada en peginterferón alfa + ribavirina con o sin un inhibidor de la proteasa del VHC).

La dosis de ribavirina se administraba en función del peso (1.000 mg diarios administrados en dos dosis divididas para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los ≥75 kg) y en dos dosis divididas cuando se utiliza en combinación con sofosbuvir en los ensayos ASTRAL-2 y ASTRAL-3 o en combinación con Epclusa en el ensayo ASTRAL-4. Se realizaron ajustes de la dosis de ribavirina de conformidad con la ficha técnica de la ribavirina. Durante los ensayos clínicos, los valores séricos de ARN del VHC se determinaron con la prueba de VHC COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (versión 2.0) con un límite inferior de cuantificación (LIDC) de 15 UI/ml. La respuesta virológica sostenida (RVS12), definida como niveles de ARN del VHC inferiores al LIDC a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento, fue la variable principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC.

Ensayos clínicos en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada

Adultos infectados por el VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 y 6: ASTRAL-1 (ensayo 1138)

ASTRAL-1 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con Epclusa en comparación con 12 semanas de placebo en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 o 6. Se aleatorizó a los pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4 o 6 en proporción 5:1 al tratamiento con Epclusa durante 12 semanas o placebo durante 12 semanas. Los pacientes con infección por el VHC de genotipo 5 se incluyeron en el grupo de Epclusa. La aleatorización se estratificó en función del genotipo del VHC (1, 2, 4, 6 e indeterminado) y la presencia o ausencia de cirrosis.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre el grupo de Epclusa y el del placebo. De los 740 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 56 años (intervalo: 18 a 82); el 60 % de los pacientes eran varones, el 79 % blancos, el 9 % negros; el 21 % tenían un índice de masa corporal basal de al menos 30 kg/m²; las proporciones de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 eran del 53 %, 17 %, 19 %, 5 % y 7 %, respectivamente; el 69 % tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 74 % tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml, el 19 % tenían cirrosis compensada y el 32 % habían recibido tratamiento previo.

En la tabla 10 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL-1 por genotipo del VHC. Ningún paciente del grupo del placebo alcanzó la RVS12.

Tabla 10: RVS12 en el ensayo ASTRAL-1 por genotipo del VHC

	Epclusa 12 semanas. (n = 624)							
	Total (todos los 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)	Total (n = 328)				
RVS12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)

	Epclusa 12 semanas.							
	(n = 624)							
	Total (todos los 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)	Total (n = 328)					
Resultado para los pacientes sin RVS12								
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recaída ^a	<1 % (2/623)	<1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Otros ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotipo.

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

Adultos infectados por el VHC de genotipo 2: ASTRAL-2 (ensayo 1139)

ASTRAL-2 fue un ensayo aleatorizado y abierto en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con Epclusa en comparación con 12 semanas de tratamiento con SOF + RBV en pacientes con infección por el VHC de genotipo 2. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 al tratamiento con Epclusa durante 12 semanas o SOF + RBV durante 12 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y la experiencia de tratamientos anteriores (sin tratamiento previo frente a quienes habían recibido tratamiento previo).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. De los 266 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 58 años (intervalo: 23 a 81); el 59 % de los pacientes eran varones, el 88 % blancos, el 7 % negros; el 33 % tenían un índice de masa corporal basal de al menos 30 kg/m²; el 62 % tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 80 % tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml, el 14 % tenían cirrosis compensada y el 15 % habían recibido tratamiento previo.

En la tabla 11 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL-2.

Tabla 11: RVS12 en el ensayo ASTRAL-2 (genotipo 2 del VHC)

	Epclusa 12 semanas. (n = 134)	SOF + RBV 12 semanas (n = 132)
RVS12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/134	0/132
Recaída ^a	0/133	5 % (6/132)
Otros ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

El tratamiento con Epclusa durante 12 semanas demostró superioridad estadística ($p = 0,018$) sobre el tratamiento con SOF + RBV durante 12 semanas (diferencia terapéutica +5,2 %; intervalo de confianza del 95 %: +0,2 % al +10,3 %).

Adultos infectados por el VHC de genotipo 3: ASTRAL-3 (ensayo 1140)

ASTRAL-3 fue un ensayo aleatorizado y abierto en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con Epclusa en comparación con 24 semanas de tratamiento con SOF + RBV en pacientes con infección por el VHC de genotipo 3. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 al tratamiento con Epclusa durante 12 semanas o SOF + RBV durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función de

la presencia o ausencia de cirrosis y la experiencia de tratamientos anteriores (sin tratamiento previo frente a quienes habían recibido tratamiento previo).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. De los 552 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 52 años (intervalo: 19 a 76); el 62 % de los pacientes eran varones, el 89 % blancos, el 9 % asiáticos, el 1 % negros; el 20 % tenían un índice de masa corporal basal de al menos 30 kg/m²; el 61 % tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 70 % tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml, el 30 % tenían cirrosis compensada y el 26 % habían recibido tratamiento previo.

En la tabla 12 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL-3.

Tabla 12: RVS12 en el ensayo ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)

	Epclusa 12 semanas. (n = 277)	SOF + RBV 24 semanas (n = 275)
RVS12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/277	<1 % (1/275)
Recaída ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Otros ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

El tratamiento con Epclusa durante 12 semanas demostró superioridad estadística ($p < 0,001$) en comparación con el tratamiento con SOF + RBV durante 24 semanas (diferencia terapéutica +14,8 %; intervalo de confianza del 95 %: +9,6 % al +20,0 %).

En la tabla 13 se muestran las RVS12 para subgrupos seleccionados.

Tabla 13: RVS12 para subgrupos seleccionados en el ensayo ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)

	Epclusa 12 semanas		SOF + RBV 24 semanas^a	
	Sin ningún tratamiento previo (n = 206)	Con tratamiento previo (n = 71)	Sin ningún tratamiento previo (n = 201)	Con tratamiento previo (n = 69)
RVS12				
Sin cirrosis	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Con cirrosis	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Se excluyó de este análisis de subgrupos a cinco pacientes que carecían de estado de cirrosis en el grupo de SOF + RBV durante 24 semanas.

Ensayos clínicos en pacientes con cirrosis descompensada: ASTRAL-4 (ensayo 1137)

ASTRAL-4 fue un ensayo aleatorizado y abierto en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y cirrosis de clase B de CPT. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1:1 al tratamiento con Epclusa durante 12 semanas, Epclusa + RBV durante 12 semanas o Epclusa durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función del genotipo del VHC (1, 2, 3, 4, 5, 6 e indeterminado).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en todos los grupos de tratamiento. De los 267 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 59 años (intervalo: 40 a 73); el 70 % de los pacientes eran varones, el 90 % blancos, el 6 % negros; el 42 % tenían un índice de masa corporal basal de al menos 30 kg/m². Las proporciones de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 eran del 78 %, 4 %, 15 %, 3 % y <1 % (1 paciente), respectivamente. No se incluyó a pacientes con infección por el VHC de genotipo 5. El 76 % de los pacientes tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 56 % tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml, el 55 % habían recibido tratamiento previo, el 90 % y el 95 % de los pacientes tenían cirrosis de clase B de CPT y una puntuación del modelo de hepatopatía terminal (MELD) ≤15 en la situación basal, respectivamente.

En la tabla 14 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL-4 por genotipo del VHC.

Tabla 14: RVS12 en el ensayo ASTRAL-4 por genotipo del VHC

	Epclusa 12 semanas (n = 90)	Epclusa + RBV 12 semanas (n = 87)	Epclusa 24 semanas (n = 90)
RVS12 global	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Genotipo 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
Genotipo 1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
Genotipo 1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
Genotipo 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Genotipos 2, 4 o 6	100 % (8/8) ^a	100 % (6/6) ^b	86 % (6/7) ^c

a. n = 4 para el genotipo 2 y n = 4 para el genotipo 4.

b. n = 4 para el genotipo 2 y n = 2 para el genotipo 4.

c. n = 4 para el genotipo 2, n = 2 para el genotipo 4 y n = 1 para el genotipo 6.

En la tabla 15 se presenta el resultado virológico para los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 o 3 en el ensayo ASTRAL-4.

Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 2, 4 o 6 experimentó fracaso virológico.

Tabla 15: Resultado virológico para los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 o 3 en el ensayo ASTRAL-4

	Epclusa 12 semanas.	Epclusa + RBV 12 semanas	Epclusa 24 semanas.
Fracaso virológico (recaída y fracaso durante el tratamiento)			
Genotipo 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotipo 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotipo 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotipo 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Otros^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 1 presentó fracaso virológico durante el tratamiento.

b. Un paciente presentó fracaso virológico durante el tratamiento; los datos farmacocinéticos de este paciente eran compatibles con la no adherencia del tratamiento.

c. Un paciente presentó fracaso virológico durante el tratamiento.

d. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

En la tabla 16 se presentan los cambios de los parámetros hallados en el sistema de puntuación CPT en pacientes que alcanzaron una RVS12 en el ensayo ASTRAL-4 (los 3 regímenes).

Tabla 16: Cambios de los parámetros de la puntuación CPT desde la situación basal hasta las semanas 12 y 24 después del tratamiento en pacientes que alcanzaron una RVS12, ASTRAL-4

	Albúmina	Bilirrubina	CIN	Ascitis	Encefalopatía
Semana 12 después del tratamiento (N = 236), % (n/N)					
Disminución de la puntuación (mejoría)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Sin cambio	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Aumento de la puntuación (empeoramiento)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Sin evaluación	7	7	7	7	7
Semana 24 después del tratamiento (N = 236), % (n/N)					
Disminución de la puntuación (mejoría)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Sin evaluación	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Aumento de la puntuación (empeoramiento)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Sin evaluación	23	23	23	23	23

Nota: La frecuencia basal de ascitis fue: 20 % ninguna, 77 % leve/moderada, 3 % grave.

La frecuencia basal de encefalopatía fue: 38 % ninguna, 62 % grado 1-2.

Ensayos clínicos en pacientes con coinfección por VHC/VIH-1 – ASTRAL-5 (ensayo 1202)

En ASTRAL-5 se evaluaron 12 semanas de tratamiento con Epclusa en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3 o 4 que estaban coinfectados por el VIH-1 (se permitía el VHC de genotipos 5 y 6, pero no se incluyó a pacientes de este tipo). Los pacientes recibieron tratamiento antirretroviral estable contra el VIH-1 que incluyó emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o abacavir/lamivudina administrados con un inhibidor de la proteasa (atazanavir, darunavir o lopinavir) potenciado con ritonavir, rilpivirina, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/cobicistat.

De los 106 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 57 años (intervalo: 25 a 72); el 86 % de los pacientes eran varones, el 51 % blancos, el 45 % negros; el 22 % tenían un índice de masa corporal basal ≥ 30 kg/m²; 19 pacientes (18 %) tenían cirrosis compensada y el 29 % habían recibido tratamiento previo. El recuento medio total de CD4+ era de 598 células/ μ l (intervalo: 183–1.513 células/ μ l).

En la tabla 17 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL-5 por genotipo del VHC.

Tabla 17: RVS12 en el ensayo ASTRAL-5 por genotipo del VHC

	Epclusa 12 semanas (n = 106)						
	Total (todos los 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)	Total (n = 78)			
RVS12	95 % (101/106)	95 % (63/66)	92 % (11/12)	95 % (74/78)	100 % (11/11)	92 % (11/12)	100 % (5/5)
Resultado para los pacientes sin RVS							
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recaída ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Otros ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = genotipo.

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

Se alcanzó una RVS12 en los 19/19 pacientes con cirrosis. Ningún paciente tuvo un rebote del VIH-1 durante el estudio y los recuentos de CD4+ fueron estables durante el tratamiento.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Epclusa en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hepatitis C crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con Epclusa incluyeron a 156 pacientes de edad igual o superior a 65 años (el 12 % del número total de pacientes de los ensayos clínicos de fase 3). Las tasas de respuesta observadas en los pacientes ≥ 65 años fueron similares a las de los pacientes <65 años en todos los grupos de tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir se han evaluado en sujetos adultos sanos y en pacientes con hepatitis C crónica. Tras la administración oral de Eplusa, sofosbuvir se absorbió rápidamente y la mediana de la concentración plasmática máxima se observó 1 hora después de la administración. La mediana de la concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó 3 horas después de la administración. La mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de velpatasvir se observó a las 3 horas después de la administración.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias del AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) y velpatasvir (n = 1.425) en situación de equilibrio fueron de 1.260, 13.970 y 2.970 ng•h/ml, respectivamente. Las C_{max} de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir en situación de equilibrio fueron de 566, 868 y 259 ng/ml, respectivamente. El AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de sofosbuvir y GS-331007 fueron similares en los sujetos adultos sanos y en los pacientes con infección por el VHC. En comparación con los sujetos sanos (n = 331), el AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de velpatasvir fueron un 37 % y un 41 % más bajos, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC.

Efectos de los alimentos

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de Eplusa con una comida de contenido graso moderado (~600 kcal, 30 % de grasa) o alto (~800 kcal, 50 % de grasa) dio lugar a un aumento del 34 % y del 21 % del AUC_{0-inf} de velpatasvir, respectivamente, y a un aumento del 31 % y 5 % de la C_{max} de velpatasvir, respectivamente. La comida de contenido graso moderado o alto aumentó el AUC_{0-inf} de sofosbuvir en un 60 % y un 78 %, respectivamente, pero no afectó considerablemente a la C_{max} de sofosbuvir. La comida de contenido graso moderado o alto no alteró el AUC_{0-inf} de GS-331007, pero dio lugar a una disminución del 25 % y del 37 % de su C_{max}, respectivamente. Las tasas de respuesta en los ensayos de fase 3 fueron similares en los pacientes infectados por el VHC que recibieron Eplusa acompañado o no de alimentos. Eplusa se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Distribución

El sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 61-65 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/ml y 20 µg/ml. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [¹⁴C] fue de aproximadamente 0,7.

Velpatasvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en >99,5 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 0,09 µg/ml y 1,8 µg/ml. Tras una dosis única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [¹⁴C] osciló entre 0,52 y 0,67.

Biotransformación

El sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo nucleosídico farmacológicamente activo GS-461203. La vía metabólica de activación engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxiléster catalizada por la catepsina A (CatA) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosforamidato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada de la histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis nucleotídica de la pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. Sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de las enzimas UGT1A1 o CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, GS-331007 representaba aproximadamente >90 % de la exposición sistémica total.

Velpatasvir es un sustrato del CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 con recambio lento. Tras una dosis única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, la mayor parte (>98 %) de la radioactividad en el plasma era el fármaco parental. Los metabolitos identificados en plasma humano fueron el velpatasvir monohidroxilado y desmetilado. El velpatasvir inalterado es la principal forma presente en las heces.

Eliminación

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, la recuperación total media de radioactividad [¹⁴C] fue superior al 92 %, con una recuperación aproximada del 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de Eplclusa fue de 0,5 y 25 horas, respectivamente.

Tras una dosis única por vía oral de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, la recuperación total media de radioactividad [¹⁴C] fue del 95 %, con una recuperación aproximada del 94 % y el 0,4 % de las heces y la orina, respectivamente. Velpatasvir inalterado fue la principal forma en las heces, pues representó una media del 77 % de la dosis administrada, seguida del velpatasvir monohidroxilado (5,9 %) y el velpatasvir desmetilado (3,0 %). Estos datos indican que la excreción biliar del fármaco parental era la principal vía de eliminación de velpatasvir. La mediana de la semivida terminal del velpatasvir tras la administración de Eplclusa fue de unas 15 horas.

Linealidad/no linealidad

El AUC del velpatasvir aumenta de forma casi proporcional a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 25 mg y 150 mg. Las AUC del sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 1.200 mg.

Potencial de interacciones farmacológicas *in vitro* de sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM, mientras que GS-331007 no lo es. El velpatasvir también es sustrato de la PTAO1B. *In vitro* se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4.

Velpatasvir es un inhibidor de los transportadores de fármacos gpP, PRCM, PTAO1B1 y PTAO1B3 y su participación en interacciones farmacológicas con estos transportadores se limita principalmente al proceso de absorción. A una concentración plasmática clínicamente relevante, el velpatasvir no es un inhibidor de los transportadores hepáticos bomba de exportación de sales biliares (BESB), proteína cotransportadora del taurocolato de sodio (PCTN), PTAO2B1, PTAO1A2 o transportador de cationes orgánicos (TCO) 1, de los transportadores renales TCO2, TAO1, TAO3, proteína asociada a la multiresistencia 2 (PAM2) o proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (EMFT) 1, o de las enzimas CYP o uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos gpP, PRCM, PAM2, PCTN, PTAO1B1, PTAO1B3 y TCO1. GS-331007 no es un inhibidor de TAO1, TCO2 y EMFT1.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza y sexo

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas a la raza o al sexo para sofosbuvir, GS-331007 o velpatasvir.

Pacientes de edad avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (18 a 82 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición al sofosbuvir, GS-331007 o velpatasvir.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/1,73m²), moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73m²) y grave

(TFGe <30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes con NT que precisan hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe >80 ml/min/1,73 m²), el AUC_{0-inf} de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC_{0-inf} de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los pacientes con NT, el AUC_{0-inf} del sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando el sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando se administró 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente. El AUC_{0-inf} de GS-331007 en los pacientes con NT tratados con sofosbuvir 1 hora antes o 1 hora después de la hemodiálisis fue al menos 10 y 20 veces mayor, respectivamente. GS-331007 se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 53 %. Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, una hemodiálisis de 4 horas eliminó el 18 % de la dosis administrada (ver sección 4.2).

La farmacocinética de velpatasvir se estudió con una dosis única de 100 mg del medicamento en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min por Cockcroft-Gault). En comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC_{inf} de velpatasvir fue un 50 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del medicamento durante 7 días en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el AUC₀₋₂₄ del sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC₀₋₂₄ de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (incluso la cirrosis descompensada) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición al sofosbuvir y a GS-331007.

La farmacocinética de velpatasvir se estudió con una dosis única de 100 mg del medicamento en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los sujetos con función hepática normal, la exposición plasmática total (AUC_{inf}) del velpatasvir fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (incluso la cirrosis descompensada) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a velpatasvir (ver sección 4.2).

Peso corporal

El peso corporal no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a sofosbuvir o a velpatasvir según un análisis farmacocinético poblacional.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Sofosbuvir

No se pudo detectar exposición a sofosbuvir en los estudios en roedores, probablemente debido a la elevada actividad de esterasas, y se utilizó en cambio la exposición al metabolito principal GS-331007 para estimar los márgenes de exposición.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos murinos *in vivo*. No se observaron efectos teratogénos en los estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos con sofosbuvir. Sofosbuvir no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas.

Sofosbuvir no fue cancerígeno en los estudios de carcinogénesis de 2 años de duración en ratón y rata a exposiciones a GS-331007 hasta 15 y 9 veces, respectivamente, mayores que la exposición humana.

Velpatasvir

Velpatasvir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos de ratas *in vivo*.

Velpatasvir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2 ni en un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración en ratas a exposiciones al menos 50 veces y 5 veces superiores a la exposición en humanos, respectivamente.

Velpatasvir no produjo efectos adversos sobre el apareamiento y la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de toxicidad del desarrollo en ratón y rata con velpatasvir a exposiciones con un AUC aproximadamente 31 y 6 veces superior, respectivamente, a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No obstante, se indicó un posible efecto teratogénico en conejos donde se observó un aumento de las malformaciones viscerales totales en animales expuestos a exposiciones con un AUC de hasta 0,7 veces la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No se conoce la relevancia humana de este dato. Velpatasvir no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas a exposiciones con un AUC aproximadamente 5 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Copovidona
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio
Polietilenglicol
Talco
Óxido de hierro rojo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Epclusa comprimidos se presenta en un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de polipropileno de seguridad a prueba de niños que contienen 28 comprimidos recubiertos con película con relleno de poliéster.

Están disponibles los siguientes tamaños de envases: envase de 1 frasco de 28 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1116/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06 de julio de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
 - Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- ### • Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de evaluar la reaparición del carcinoma hepatocelular asociado a Eplusa, el TAC realizará y presentará los resultados de un estudio prospectivo de seguridad, utilizando datos obtenidos de una cohorte de un grupo de pacientes bien definido, sobre la base de un protocolo acordado. El informe final del estudio se presentará el:	2T de 2021

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETADO DEL FRASCO Y LA CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película
sofosbuvir/velpatasvir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1116/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Epclusa [Embalaje exterior solamente]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película sofosbuvir/velpatasvir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Epclusa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epclusa
3. Cómo tomar Epclusa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Epclusa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Epclusa y para qué se utiliza

Epclusa es un medicamento que contiene los principios activos sofosbuvir y velpatasvir en un solo comprimido. Se administra para tratar una infección viral crónica (a largo plazo) del hígado llamada hepatitis C en adultos de 18 años de edad y mayores.

Los principios activos de este medicamento actúan de forma conjunta bloqueando dos proteínas diferentes que el virus necesita para crecer y reproducirse, lo que permite eliminar la infección permanentemente del organismo.

Epclusa se toma a veces con otro medicamento: ribavirina.

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar con Epclusa. Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epclusa

No tome Epclusa

- **Si es alérgico** a sofosbuvir, a velpatasvir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).

→ Si este es su caso, **no tome Epclusa e informe a su médico inmediatamente.**
- **Si actualmente está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
 - **rifampicina** y **rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
 - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).

- **carbamazepina, fenobarbital y fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si:

- **padece problemas hepáticos** distintos de la hepatitis C, por ejemplo
 - **si padece** o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la **hepatitis B**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.
 - **si se ha sometido a un trasplante hepático.**
- **padece problemas renales**, ya que Epclusa no se ha estudiado por completo en pacientes con algunos problemas renales graves.
- **está tomando un tratamiento contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Epclusa si:

- toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar otros tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento).
- padece diabetes. Tras comenzar con Epclusa puede que necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar su medicación antidiabética. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como Epclusa, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

Consulte inmediatamente a su médico si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- falta de aliento
- sensación de mareo
- palpitaciones
- desvanecimiento

Análisis de sangre

Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Epclusa. Esto es para que:

- Su médico pueda decidir si debe tomar Epclusa y durante cuánto tiempo.
- Su médico pueda confirmar que el tratamiento ha funcionado y ya no tiene el virus de la hepatitis C.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado todavía el uso de Epclusa en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Epclusa

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K, usados para diluir la sangre. Su médico puede aumentar el número de análisis de sangre para comprobar como coagula la sangre.

Si no está seguro consulte a su médico o farmacéutico.

Algunos medicamentos no se deben tomar con Epclusa.

- **No tome ningún otro medicamento que contenga sofosbuvir, uno de los principios activos de Epclusa.**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- **amiodarona**, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular.
- **rifapentina** (antibiótico utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
- **oxcarbazepina** (medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
- **tenofovir disoproxilo fumarato** o cualquier medicamento que contenga tenofovir disoproxilo fumarato, utilizado para tratar la infección por el VIH.
- **efavirenz**, utilizado para tratar la infección por el VIH.
- **digoxina**, utilizada para tratar problemas cardíacos.
- **dabigatrán**, utilizado para fluidificar la sangre.
- **modafinilo** utilizado para tratar trastornos del sueño.
- **rosuvastatina** u **otras estatinas**, utilizadas para tratar los niveles altos de colesterol.

Tomar Epclusa con cualquiera de estos medicamentos puede impedir que actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. Su médico puede tener que darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando. Este cambio podría ser de Epclusa o de otro medicamento que esté tomando.

- **Pida consejo a un médico o farmacéutico** si toma medicamentos utilizados para tratar **las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido** ya que pueden reducir la cantidad de velpatasvir presente en la sangre. Entre estos medicamentos figuran:
 - antiácidos (como el hidróxido de aluminio/magnesio o el carbonato de calcio). Estos medicamentos se deben tomar al menos 4 horas antes o 4 horas después de Epclusa.
 - inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol). Epclusa se debe tomar acompañado de alimentos 4 horas antes de utilizar un inhibidor de la bomba de protones.
 - antagonistas de los receptores H₂ (como la famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Si necesita dosis altas de estos medicamentos, su médico puede darle un medicamento distinto en su lugar o ajustar la dosis del que está tomando.

Estos medicamentos pueden reducir la cantidad de velpatasvir presente en la sangre. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico le dará un medicamento distinto para las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido o le recomendará cómo y cuándo tomar dicho medicamento.

Embarazo y anticoncepción

No se conocen los efectos de Epclusa durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Epclusa se usa a veces junto con ribavirina. La ribavirina puede dañar al feto. Por ello, es muy importante que usted (o su pareja) no se quede embarazada durante este tratamiento ni durante cierto tiempo después de completar el tratamiento. Debe leer la sección “Embarazo” del prospecto de la ribavirina muy detenidamente. Pregunte a su médico qué método anticonceptivo eficaz es adecuado para usted y su pareja.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento con Epclusa. Se desconoce si sofosbuvir o velpatasvir, los dos principios activos de Epclusa, pasan a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Epclusa no debe afectar a su capacidad para conducir o usar cualquier herramienta o maquinaria.

3. Cómo tomar Epclusa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada

La dosis recomendada es **un comprimido una vez al día durante 12 semanas**.

Trague el comprimido entero acompañado o no de alimentos. No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que tiene un sabor muy amargo.

Si está tomando un antiácido, tómelo al menos 4 horas antes o al menos 4 horas después de Epclusa.

Si está tomando un inhibidor de la bomba de protones, tome Epclusa acompañado de alimentos 4 horas antes de utilizar un inhibidor de la bomba de protones.

Si vomita después de tomar Epclusa esto puede afectar a la cantidad de Epclusa en la sangre. Esto puede hacer que Epclusa funcione peor.

- Si vomita en **menos de 3 horas después** de tomar Epclusa, tome otro comprimido.
- Si vomita tras **más de 3 horas después** de tomar Epclusa, no es necesario que tome otro comprimido hasta el próximo que tiene programado.

Si toma más Epclusa del que debe

Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada, debe ponerse en contacto con su médico o el servicio de urgencias más cercano para que le asesoren. Tenga consigo el frasco de comprimidos para describir con facilidad lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Epclusa

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis, calcule cuánto tiempo hace que tomó el último comprimido de Epclusa:

- **Si se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma Epclusa habitualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- **Si han pasado 18 horas o más** desde el momento en que toma Epclusa habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis juntas).

No interrumpa el tratamiento con Epclusa

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico se lo indique. Es muy importante que finalice el ciclo completo de tratamiento para que el medicamento se encuentre en las condiciones óptimas para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

→**Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, informe a su médico.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eplusa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eplusa

- **Los principios activos son** sofosbuvir y velpatasvir. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir.
- **Los demás componentes son**
Núcleo del comprimido:
Copovidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Recubrimiento con película:
Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rosado y forma de rombo, con «GSI» grabado por un lado y «7916» por el otro. El comprimido mide 20 mm de longitud y 10 mm de anchura.

Están disponibles los siguientes tamaños de envases:

- Envase de 1 frasco de 28 comprimidos recubiertos con película.

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.