

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epclusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, en forme de losange, de couleur rose, de dimensions 20 mm x 10 mm, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7916 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epclusa est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Epclusa doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VHC.

Posologie

La dose recommandée d'Epclusa est d'un comprimé par voie orale une fois par jour, à prendre avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Tableau 1 : Traitement recommandé et durée pour tous les génotypes du VHC

Population de patients ^a	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines L'ajout de ribavirine peut être envisagé pour les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (voir rubrique 5.1).
Patients avec une cirrhose décompensée	Epclusa + ribavirine pendant 12 semaines

a. Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients présentant une récurrence du VHC en situation de post-transplantation hépatique (voir rubrique 4.4.).

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

La posologie suivante est recommandée lorsque la ribavirine est administrée en deux doses quotidiennes, avec de la nourriture :

Tableau 2 : Recommandations de posologie pour la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association avec Eplusa à des patients avec une cirrhose décompensée

Patient	Dose de ribavirine
Cirrhose avec un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) B avant transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg.
Cirrhose avec un score de CPT C avant transplantation Score de CPT B ou C post-transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

Si la ribavirine est utilisée chez des patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (avant transplantation ou post-transplantation), la dose recommandée de ribavirine est de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg).

Pour les modifications des doses de ribavirine, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 3 heures suivant la prise de leur dose d'Eplusa, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 3 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose d'Eplusa (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose d'Eplusa et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante d'Eplusa comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose d'Eplusa.

Patients en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A

Un traitement par Eplusa + ribavirine pendant 24 semaines peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'Eplusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Eplusa n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'Eplusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de CPT A, B ou C) (voir rubrique 5.2). La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Eplusa ont été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B, mais pas chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Eplusa chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation avec des inducteurs puissants de la P-gp et des CYP

Médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ou de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP) (rifampicine, rifabutine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne). La co-administration diminuera significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, et pourrait entraîner une perte de l'efficacité d'Epclusa (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Epclusa ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant du sofosbuvir.

Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir. Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Epclusa qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Epclusa. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par Epclusa.

Tous les patients traités par Epclusa et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

Patients en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A

Il n'existe pas de données cliniques soutenant l'efficacité du sofosbuvir/velpatasvir pour le traitement des patients en échec d'un traitement contenant un autre inhibiteur de la NS5A. Cependant, sur la base des variants associés à une résistance à la NS5A (VAR) généralement observés chez les patients en échec d'un traitement contenant un autre inhibiteur de la NS5A, la pharmacologie *in vitro* de velpatasvir, et les résultats du traitement par sofosbuvir/velpatasvir chez les patients naïfs d'inhibiteurs de la NS5A avec des VAR NS5A présents à l'inclusion dans les études ASTRAL, le traitement par Epclusa + RBV pendant 24 semaines peut être envisagé chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A et qui sont considérés comme à haut risque de progression clinique de la maladie et n'ayant pas d'autres options de traitement.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi d'Epclusa n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. En cas d'utilisation d'Epclusa en association avec la ribavirine, veuillez consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp ou des CYP

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp ou des inducteurs modérés des CYP (comme l'oxcarbazépine, le modafinil ou l'éfavirenz) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration de ce type de médicaments avec Epclusa n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec certains traitements anti-VIH

Il a été montré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Epclusa en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'Epclusa avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisés en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de façon concomitante Epclusa avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.

Utilisation chez les patients diabétiques

Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral d'action directe contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral d'action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral d'action directe est instauré.

Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Cirrhose avec un score de CPT C

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Patients ayant eu une transplantation hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients ayant eu une transplantation hépatique n'ont pas été évaluées. Le traitement par Epclusa conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2) doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Epclusa contenant du sofosbuvir et du velpatasvir, toutes les interactions qui ont été observées avec ces substances actives utilisées individuellement peuvent se produire avec Epclusa.

Effet potentiel d'Epclusa sur d'autres médicaments

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3. La co-administration d'Epclusa avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peut augmenter l'exposition à ces médicaments. Voir le Tableau 3 pour des exemples d'interactions avec des substrats sensibles de la P-gp (digoxine), la BCRP (rosuvastatine) et l'OATP (pravastatine).

Effet potentiel d'autres médicaments sur Epclusa

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP. Le velpatasvir est également un substrat du transporteur de médicaments OATP1B. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observé. Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la P-gp ou du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (comme la rifampicine, la rifabutine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique du sofosbuvir/velpatasvir. L'utilisation de ce type de médicaments avec Epclusa est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp ou des CYP (comme l'oxcarbazépine, le modafinil ou l'éfavirenz) peuvent diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration de ce type de médicaments avec Epclusa n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir. Les médicaments qui inhibent l'OATP, le CYP2B6, le CYP2C8 ou le CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique du velpatasvir. Aucun effet cliniquement significatif avec Epclusa n'est attendu avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP ou les inhibiteurs du CYP450 ; Epclusa peut être co-administré avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP et les inhibiteurs des CYP.

Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Epclusa, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (INR).

Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments

Le Tableau 3 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'interaction prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites soit avec l'association sofosbuvir/velpatasvir soit avec le velpatasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association sofosbuvir/velpatasvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 3 : Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) ^{a, b}				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C _{max}	ASC	C _{min}	
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ					
					La solubilité du velpatasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du velpatasvir.
<i>Antiacides</i>					
P. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium (Augmentation du pH gastrique)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Epclusa.
<i>Antagonistes des récepteurs H₂</i>					
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		Les antagonistes des récepteurs H ₂ peuvent être administrés en même temps que ou à distance d'Epclusa, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Famotidine administrée en même temps qu'Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Cimétidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e (Augmentation du pH gastrique)					
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
Famotidine administrée 12 heures avant Epclusa ^d (Augmentation du pH gastrique)	Velpatasvir	↔	↔		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) ^{a, b}				Recommandation concernant la co-administration avec Eplusa
	Substance active	C _{max}	ASC	C _{min}	
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>					
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique à jeun) ^c Oméprazole administré en même temps qu'Eplusa ^d Lansoprazole ^e Rabéprazole ^e Pantoprazole ^e Ésoméprazole ^e (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		La co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si la co-administration est considérée comme étant nécessaire, Eplusa doit être administré avec de la nourriture et pris 4 heures avant l'inhibiteur de la pompe à protons à des doses maximales comparables à 20 mg d'oméprazole.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique après le repas) ^c Oméprazole administré 4 heures après Eplusa ^d (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ANTIARYTHMIQUES					
Amiodarone	Interaction non étudiée. Effet sur les concentrations d'amiodarone, de velpatasvir et de sofosbuvir inconnu.				N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament avec Eplusa (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Digoxine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				La co-administration d'Eplusa avec la digoxine peut augmenter la concentration de digoxine. La prudence s'impose et il est recommandé de surveiller la concentration thérapeutique de la digoxine en cas de co-administration avec Eplusa.
Digoxine (0,25 mg dose unique) ^f / velpatasvir (100 mg dose unique) (Inhibition de la P-gp)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir <i>Observé :</i> Digoxine				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) ^{a, b}				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C _{max}	ASC	C _{min}	
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran éxétilate (Inhibition de la P-gp)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran éxétilate est co-administré avec Epclusa. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.				Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Epclusa.
ANTICONVULSIVANTS					
Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp et des CYP (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-administration d'Epclusa avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration n'est pas recommandée. (voir rubrique 4.4).
ANTIFONGIQUES					
Kétoconazole	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du kétoconazole n'est nécessaire.
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique) ^d (Inhibition de la P-gp et des CYP) Itraconazole ^e Voriconazole ^e Posaconazole ^e Isavuconazole ^e	Effet sur l'exposition au kétoconazole non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Kétoconazole <i>Observé :</i> Velpatasvir				
		↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) ^{a, b}				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C _{max}	ASC	C _{min}	
ANTI-MYCOBACTÉRIENS					
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) ^d (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Rifampicine <i>Observé :</i> Sofosbuvir				Epclusa est contre-indiqué avec la rifampicine, qui est un puissant inducteur de la P-gp et des CYP (voir rubrique 4.3).
	↓	↓			
	0,23 (0,19, 0,29)	0,28 (0,24, 0,32)			
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique) (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Rifampicine <i>Observé :</i> Velpatasvir				
	↓	↓			
	0,29 (0,23, 0,37)	0,18 (0,15, 0,22)			
Rifabutine Rifapentine (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec la rifabutine, qui est un puissant inducteur de la P-gp et des CYP (voir rubrique 4.3). La co-administration d'Epclusa avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Fumarate de ténofovir disoproxil	Il a été démontré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C _{max}) a été d'environ 40 à 80 % en cas de co-administration d'Epclusa avec l'association de fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine comme composants de divers traitements anti-VIH. Chez les patients recevant de façon concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et Epclusa, les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).				
Éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (600/200/300 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Éfavirenz	↔	↔	↔	La co-administration d'Epclusa avec l'éfavirenz/l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil devrait diminuer la concentration du velpatasvir. La co-administration d'Epclusa avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 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)	

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %)a, b				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C _{max}	ASC	C _{min}	
Emtricitabine/ rilpivirine /fumarate de ténofovir disoproxil (200/25/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de l'emtricitabine/ rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTEASE DU VIH					
Atazanavir boosté par le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, d'atazanavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	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 boosté par le ritonavir (800 mg/100 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du darunavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir boosté par le ritonavir (4x200 mg/50 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du lopinavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	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)	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE					
Raltégravir (400 mg deux fois par jour) ^e + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %)a, b				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C _{max}	ASC	C _{min}	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200 mg/10 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide n'est nécessaire.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Ténofovir alafénamide	↔	↔		
	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)	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (150/150/200 mg/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) ^{c, d}	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutégravir (50 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)	Dolutégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du dolutégravir n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE					
Millepertuis (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp et des CYP (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE					
Rosuvastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				La co-administration d'Epclusa avec la rosuvastatine augmente la concentration de la rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. La rosuvastatine, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 10 mg, peut être administrée avec Epclusa.
Rosuvastatine (10 mg dose unique)/velpatasvir (100 mg une fois par jour) ^d (Inhibition de l'OATP1B et du BCRP)	<i>Observé :</i> Rosuvastatine	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %)a, b				Recommandation concernant la co-administration avec Eplusa
	Substance active	C _{max}	ASC	C _{min}	
Pravastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				Aucun ajustement de la dose d'Eplusa ni de la pravastatine n'est nécessaire.
Pravastatine (40 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour) ^d	<i>Observé :</i> Pravastatine	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
(Inhibition de l'OATP1B)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
Autres statines	<i>Prévisible :</i> ↑ Statines				Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. En cas de co-administration avec Eplusa, les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés et une réduction de la dose des statines doit être envisagée si nécessaire.
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES					
Méthadone (Traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/jour])/sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^d	R-méthadone	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Eplusa ni de la méthadone n'est nécessaire.
	S-méthadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Méthadone	Interaction étudiée uniquement avec le sofosbuvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSUPPRESSEURS					
Ciclosporine (600 mg dose unique)/sofosbuvir (400 mg dose unique) ^f	Ciclosporine	↔	↔		Aucun ajustement de la dose d'Eplusa ni de la ciclosporine n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciclosporine (600 mg dose unique) ^f /velpatasvir (100 mg dose unique) ^d	Ciclosporine	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) ^{a, b}				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C _{max}	ASC	C _{min}	
Tacrolimus (5 mg dose unique) ^f / sofosbuvir (400 mg dose unique) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du tacrolimus n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimus	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
CONTRACEPTIFS ORAUX					
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinyloestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg une fois par jour) ^d	Norelgestromine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Éthinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/éthinyloestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg une fois par jour) ^d	Norelgestromine	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Éthinylestradiol	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.

b. Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.

c. Administré sous la forme d'Epclusa.

d. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.

e. Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.

f. Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.

g. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 50-200 %.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesses) sur l'utilisation du sofosbuvir, velpatasvir ou Epclusa chez la femme enceinte.

Sofosbuvir

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée (voir rubrique 5.3).

Velpatasvir

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un lien possible avec une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, l'utilisation d'Epclusa n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le sofosbuvir, ses métabolites ou le velpatasvir sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de velpatasvir et de métabolites du sofosbuvir dans le lait.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Epclusa ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Epclusa sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du sofosbuvir ou du velpatasvir sur la fertilité.

Si la ribavirine est co-administrée avec Epclusa, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des recommandations détaillées concernant la grossesse, la contraception et l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Epclusa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation de la sécurité d'emploi d'Epclusa est basée sur l'ensemble des données cliniques issues des essais de phase 3 chez des patients atteints d'une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 (avec ou sans cirrhose compensée), comprenant 1 035 patients qui ont reçu Epclusa pendant 12 semaines.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'événements indésirables était de 0,2 % et la proportion de patients qui ont présenté des événements indésirables sévères était de 3,2 % pour les patients traités par Epclusa pendant 12 semaines. Dans les études cliniques, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Epclusa pendant 12 semaines (incidence $\geq 10\%$) ont été les maux de tête, la fatigue et la nausée. Ces événements indésirables ainsi que d'autres événements ont été rapportés avec une fréquence similaire chez les patients traités par placebo par rapport aux patients traités par Epclusa.

Patients avec une cirrhose décompensée

Le profil de sécurité d'emploi d'Epclusa a été évalué au cours d'un essai ouvert dans lequel les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B ont reçu Epclusa pendant 12 semaines (n = 90), Epclusa + RBV pendant 12 semaines (n = 87) ou Epclusa pendant 24 semaines (n = 90). Les événements indésirables observés étaient en cohérence avec les séquelles cliniques attendues d'une maladie hépatique décompensée ou avec le profil de toxicité connu de la ribavirine pour les patients traités par Epclusa en association avec de la ribavirine.

Parmi les 87 patients qui ont été traités avec Epclusa + RBV pendant 12 semaines, des diminutions du taux d'hémoglobine à moins de 10 g/dL et 8,5 g/dL pendant le traitement sont survenues chez 23 % et 7 % des patients, respectivement. La ribavirine a été arrêtée chez 15 % des patients traités avec Epclusa + RBV pendant 12 semaines en raison d'événements indésirables.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Affections cutanées

Fréquence inconnue : syndrome de Stevens-Johnson

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les plus fortes doses documentées de sofosbuvir et de velpatasvir étaient, respectivement, une dose unique de 1 200 mg et une dose unique de 500 mg. Dans ces études chez des volontaires sains, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses et les événements indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo. Les effets de doses/expositions supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Epclusa. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage d'Epclusa consiste en des mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut éliminer efficacement le principal métabolite circulant du sofosbuvir (c'est-à-dire le GS-331007), avec un ratio d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer de manière significative le velpatasvir étant donné que ce dernier est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, code ATC : J05AP55

Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être intégré dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est ni un inhibiteur des ADN polymérases et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Le velpatasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. Les études *in vitro* de sélection de résistance et de résistance croisée indiquent que le mode d'action du velpatasvir consiste à cibler la NS5A.

Activité antivirale

Les valeurs de concentration efficace 50 (CE₅₀) du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B et de NS5A provenant des souches de laboratoire sont présentées en détail dans le Tableau 4. Les valeurs CE₅₀ du sofosbuvir et du velpatasvir contre les isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 4 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques de laboratoire

Génotype du réplicon	CE ₅₀ du sofosbuvir, nM ^a	CE ₅₀ du 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 = non disponible

a. Valeur moyenne à partir de plusieurs expériences du même réplicon de laboratoire.

b. Des réplicons chimériques stables 1b portant des gènes NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour les tests.

c. Données provenant de diverses souches de réplicons de pleine longueur NS5A ou de réplicons chimériques NS5A portant des gènes NS5A pleine longueur qui contiennent des polymorphismes L31 ou M31.

d. Données provenant d'un réplicon chimérique porteur des acides aminés 9 à 184 de la protéine NS5A.

Tableau 5 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons transitoires contenant de la NS5A ou de la NS5B provenant d'isolats cliniques

Génotype du réplicon	Réplicons contenant de la NS5B provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant de la NS5A provenant d'isolats cliniques	
	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du sofosbuvir, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane du velpatasvir, nM (plage)
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 = non disponible

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 13 l'activité anti-VHC du velpatasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec le velpatasvir n'a montré aucun effet antagoniste pour réduire les niveaux d'ARN du VHC dans les cellules réplicons.

Résistance

Dans les cultures cellulaires

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de génotypes 1 à 6 a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les essais biochimiques, la capacité du triphosphate actif de sofosbuvir (GS-461203) à inhiber la polymérase NS5B recombinante à partir des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a été réduite par rapport à sa capacité à inhiber la polymérase de type sauvage NS5B recombinante, comme indiqué par une augmentation de 8,5 à 24 fois dans la concentration inhibitrice 50 (CI₅₀).

La sélection *in vitro* des réplicons de VHC à sensibilité réduite au velpatasvir a été réalisée en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variants associés à la résistance NS5A ont été associés aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93. Les variants associés à la résistance (VAR) sélectionnés dans 2 ou plusieurs génotypes étaient F28S, L31I/V et Y93H. La mutagenèse dirigée de VAR de NS5A connus a démontré que des substitutions conférant une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir sont M28G, A92K et Y93H/N/R/W dans le génotype 1a, A92K dans le génotype 1b, C92T et Y93H/N dans le génotype 2b, Y93H dans le génotype 3 et L31V et P32A/L/Q/R dans le génotype 6. Aucune substitution individuelle testée dans les génotypes 2a, 4a ou 5a n'a conféré une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir. Les combinaisons de ces variants ont souvent démontré des réductions plus importantes de la sensibilité au velpatasvir que les VAR seuls.

Dans les études cliniques

Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée

Dans une analyse poolée des patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée traités par Epclusa pendant 12 semaines des trois études de phase 3, 12 patients (2 avec le génotype 1 et 10 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Un autre patient avec une infection par un VHC de génotype 3 à l'inclusion a été réinfecté par le génotype 1a du VHC au moment de l'échec virologique et a été exclu de l'analyse virologique. Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6 n'a présenté d'échec virologique.

Parmi les 2 patients de génotype 1 en échec virologique, un patient présentait un virus avec un VAR de la NS5A Y93N et l'autre patient présentait un virus avec des VAR de la NS5A L31I/V et Y93H au moment de l'échec virologique. Les deux patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion. Aucune VAR de l'inhibiteur nucléosidique (IN) de la NS5B n'a été observée au moment de l'échec chez les 2 patients.

Parmi les 10 patients de génotype 3 en échec virologique, la substitution Y93H a été observée chez les 10 patients en échec (6 avaient la substitution Y93H en post-traitement et 4 patients la substitution Y93H à l'inclusion et en post-traitement). Aucun VAR de l'IN de la NS5B n'a été observé au moment de l'échec chez les 10 patients.

Études chez les patients avec une cirrhose décompensée

Dans une étude de phase 3 chez des patients avec une cirrhose décompensée traités par Epclusa + RBV pendant 12 semaines, 3 patients (1 avec le génotype 1 et 2 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Aucun patient présentant une infection par le VHC, de génotype 2 ou 4, du groupe traité pendant 12 semaines par Epclusa + RBV n'a connu d'échec virologique.

Le patient en échec virologique avec le VHC de génotype 1 ne présentait pas de VAR de la NS5A ou de la NS5B au moment de l'échec.

Parmi les 2 patients de génotype 3 en échec virologique, un patient présentait le VAR de la NS5A Y93H au moment de l'échec. Un autre patient présentait le virus avec la substitution Y93H à l'inclusion et au moment de l'échec virologique et il a également développé de bas niveaux (< 5 %) de VAR de l'IN de la NS5B N142T et E237G au moment de l'échec. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance du traitement.

Dans cette étude, 2 patients traités par Epclusa pendant 12 ou 24 semaines sans ribavirine présentaient la substitution S282T de la NS5B à de faibles niveaux (< 5 %) ainsi que la substitution L159F.

Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à la résistance sur la réponse au traitement

Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée dans trois études cliniques de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3). Sur les 1 035 patients traités par sofosbuvir/velpatasvir dans les trois études cliniques de phase 3, 1 023 patients ont été

inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A; 7 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS12), ni présenté d'échec virologique et 5 patients supplémentaires ont été exclus faute de pouvoir séquencer le gène NS5A. Dans l'analyse poolée des études de phase 3, le virus de 380/1 023 (37 %) patients présentaient des VAR de la NS5A à l'inclusion. Les patients infectés par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 avaient une prévalence plus élevée de VAR de la NS5A (70 %, 63 % et 52 %, respectivement) par rapport aux patients infectés par un VHC du génotype 1 (23 %), du génotype 3 (16 %) et du génotype 5 (18 %).

Les VAR observés à l'inclusion n'ont eu aucune incidence pertinente sur les taux de RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, comme résumé dans le Tableau 6. Les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec le VAR de la NS5A Y93H à l'inclusion avaient un taux de RVS12 plus faible comparés aux patients sans la substitution Y93H après le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines, comme résumé dans le Tableau 7. Dans l'étude ASTRAL-3, le VAR Y93H a été détecté à l'inclusion, chez 9 % des patients traités par Epclusa.

Tableau 6 : RVS12 chez les patients avec ou sans le VAR de la NS5A à l'inclusion par génotype du VHC (études ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3)

	Epclusa pendant 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2, 4, 5 et 6	Total
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tableau 7 : RVS12 chez les patients avec ou sans la substitution Y93H à l'inclusion, seuil de détection 1 % (ensemble de population pour l'analyse de la résistance) ASTRAL 3

	Epclusa pendant 12 semaines		
	Tous les sujets (n = 274)	Cirrhotiques (n = 80)	Non cirrhotiques (n = 197)
Global	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
IC à 95 %	92,9 % à 98,0 %	82,8 % à 96,4 %	92,8 % à 98,6 %
RVS avec la substitution Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
IC à 95 %	63,9 % à 95,5 %	6,8 % à 93,2 %	69,6 % à 98,8 %
RVS sans la substitution Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
IC à 95 %	94,3 % à 98,9 %	85,3 % à 97,8 %	95,9 % à 99,9 %

Le VAR de l'IN de la NS5B S282T n'a été détecté dans la séquence de la NS5B à l'inclusion chez aucun patient des études de phase 3. La RVS12 a été obtenue chez la totalité des 77 patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion, y compris les substitutions N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, et S282G+V321I.

Études chez les patients avec une cirrhose décompensée (score de CPT B)

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients avec une cirrhose décompensée dans une étude de phase 3 (ASTRAL-4). Sur les 87 patients traités par Epclusa + RBV, 85 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A ; 2 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue RVS12, ni présenté d'échec virologique. Parmi les patients traités par Epclusa + RBV pendant 12 semaines, 29 % (25/85) des patients présentaient un virus avec des VAR de la NS5A à l'inclusion : 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) et 50 % (1/2) pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, respectivement.

La RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, dans le groupe Epclusa + RBV pendant 12 semaines pour cette étude est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8 : RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, par génotype du VHC (étude ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotype 2 ou 4	Total
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

L'unique patient de génotype 3 qui présentait des VAR de la NS5A à l'inclusion et qui n'a pas réussi à obtenir une RVS12 présentait une substitution Y93H de la NS5A à l'inclusion ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

Trois patients du groupe Epclusa + RBV 12 semaines présentaient les VAR de l'IN de la NS5B (N142T et L159F) à l'inclusion et les trois patients ont obtenu une RVS12.

Résistance croisée

Les données *in vitro* indiquent que la majorité des VAR de la NS5A qui confèrent une résistance au lédirasvir et au daclatasvir sont restées sensibles au velpatasvir. Le velpatasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au velpatasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le velpatasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. L'efficacité d'Epclusa n'a pas été évaluée chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Epclusa a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée, une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée et une étude de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une co-infection VHC/VIH-1, comme résumé dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Études réalisées avec Epclusa chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)
ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)
ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	Epclusa pendant 12 semaines (90) Epclusa + RBV pendant 12 semaines (87) Epclusa pendant 24 semaines (90)
ASTRAL-5	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, présentant une co-infection VHC/VIH-1	Epclusa pendant 12 semaines (106)

NT = patients naïfs de tout traitement ; PT = patients préalablement traités (y compris ceux chez lesquels un traitement à base de peginterféron alfa + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase du VHC a échoué)

La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids (1 000 mg administrés quotidiennement en deux doses pour les patients < 75 kg et 1 200 mg pour ceux ≥ 75 kg) et administrée en deux doses fractionnées lorsqu'elle était utilisée en association avec le sofosbuvir dans les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3 ou en association avec Eplusa dans l'étude ASTRAL-4. Les ajustements de la dose de ribavirine ont été effectués conformément aux informations de prescription de la ribavirine. Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (version 2.0), avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/mL. La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC.

Études cliniques chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée
Patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 – (étude 1138) ASTRAL-1

ASTRAL-1 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant 12 semaines de traitement avec Eplusa par rapport à 12 semaines sous placebo chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6. Les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4 ou 6 ont été randomisés dans un rapport de 5:1 entre le traitement avec Eplusa pendant 12 semaines et le placebo pendant 12 semaines. Les patients infectés par un VHC de génotype 5 ont été inclus dans le groupe Eplusa. La randomisation était stratifiée selon le génotype du VHC (1, 2, 4, 6 et indéterminé) et la présence ou l'absence de cirrhose.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe Eplusa et le groupe placebo. Parmi les 740 patients traités, l'âge médian était de 56 ans (bornes : 18-82) ; 60 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient caucasiens, 9 % étaient noirs ; 21 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m² ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 étaient de 53 %, 17 %, 19 %, 5 % et 7 %, respectivement ; 69 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 74 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 19 % présentaient une cirrhose compensée ; et 32 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 10 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC. Aucun patient du groupe placebo n'a atteint la RVS12.

Tableau 10 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC.

	Eplusa 12 semaines (n = 624)							
	Total (tous les 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)
Résultat pour les patients sans RVS12								
Échec virologique sous traitement	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Rechute ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Autres ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = génotype

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Patients adultes infectés par un VHC de géotype 2 – (étude 1139) ASTRAL-2

ASTRAL-2 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 semaines par Epclusa par rapport à un traitement de 12 semaines par SOF+RBV chez des patients infectés par un VHC de géotype 2. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et un traitement avec SOF+RBV pendant 12 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Sur les 266 patients traités, l'âge médian était de 58 ans (bornes : 23-81) ; 59 % des patients étaient de sexe masculin ; 88 % étaient caucasiens, 7 % étaient noirs ; 33 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m² ; 62 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 80 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 14 % présentaient une cirrhose compensée et 15 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 11 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-2.

Tableau 11 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-2 (VHC de géotype 2)

	Epclusa 12 semaines (n = 134)	SOF+RBV 12 semaines (n = 132)
RVS12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/134	0/132
Rechute ^a	0/133	5 % (6/132)
Autres ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistiquement significative ($p = 0,018$) par rapport au traitement avec SOF + RBV pendant 12 semaines (différence de traitement + 5,2 % ; intervalle de confiance à 95 % : + 0,2 % à + 10,3 %).

Patients adultes infectés par un VHC de géotype 3 – (étude 1140) ASTRAL-3

ASTRAL-3 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 semaines par Epclusa par rapport à un traitement de 24 semaines par SOF+RBV chez des patients infectés par un VHC de géotype 3. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et un traitement avec SOF+RBV pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Sur les 552 patients traités, l'âge médian était de 52 ans (bornes : 19-76) ; 62 % des patients étaient de sexe masculin ; 89 % étaient caucasiens, 9 % étaient asiatiques ; 1 % étaient noirs ; 20 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m² ; 61 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 70 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 30 % présentaient une cirrhose compensée et 26 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 12 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-3.

Tableau 12 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de géotype 3)

	Epclusa 12 semaines (n = 277)	SOF+RBV 24 semaines (n = 275)
RVS12	95 % (264/277)	80 % (221/275)

	Epclusa 12 semaines (n = 277)	SOF+RBV 24 semaines (n = 275)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/277	< 1 % (1/275)
Rechute ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Autres ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistiquement significative ($p < 0,001$) par rapport au traitement avec SOF + RBV pendant 24 semaines (différence de traitement + 14,8 % ; intervalle de confiance à 95 % : + 9,6 % à + 20,0 %).

Les RVS12 pour une sélection de sous-groupes sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : RVS12 pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)

	Epclusa 12 semaines		SOF+RBV 24 semaines^a	
	Sujets naïfs de tout traitement (n = 206)	Préalablement traités (n = 71)	Sujets naïfs de tout traitement (n = 201)	Préalablement traités (n = 69)
Sans cirrhose	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Avec cirrhose	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Cinq patients du groupe SOF+RBV 24 semaines, dont le statut cirrhotique n'était pas connu, ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

Études cliniques chez les patients avec une cirrhose décompensée – (étude 1137) ASTRAL-4

ASTRAL-4 était une étude randomisée, en ouvert chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant une cirrhose avec un score de CPT B. Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines, un traitement avec Epclusa + RBV pendant 12 semaines ou un traitement avec Epclusa pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon le génotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 et indéterminé) du VHC.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Sur les 267 patients traités, l'âge médian était de 59 ans (bornes : 40-73) ; 70 % des patients étaient de sexe masculin ; 90 % étaient caucasiens, 6 % étaient noirs ; 42 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m². Les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, ou 6 étaient de 78 %, 4 %, 15 %, 3 %, et < 1 % (1 patient) respectivement. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 5 n'a été inclus. 76 % des patients avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 56 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 55 % étaient des patients préalablement traités ; 90 % et 95 % des patients présentaient une cirrhose avec un score de CPT B et un score MELD (modèle d'insuffisance rénale terminale) ≤ 15 à l'inclusion respectivement.

Le Tableau 14 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC.

Tableau 14 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC.

	Epclusa 12 semaines (n = 90)	Epclusa + RBV 12 semaines (n = 87)	Epclusa 24 semaines (n = 90)
RVS12 globale	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Génotype 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
Génotype 1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
Génotype 1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)

	Epclusa 12 semaines (n = 90)	Epclusa + RBV 12 semaines (n = 87)	Epclusa 24 semaines (n = 90)
Génotype 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Génotypes 2, 4 et 6	100 % (8/8) ^a	100 % (6/6) ^b	86 % (6/7) ^c

a. n = 4 pour génotype 2 et n = 4 pour génotype 4

b. n = 4 pour génotype 2 et n = 2 pour génotype 4

c. n = 4 pour génotype 2, n = 2 pour génotype 4 et n = 1 pour génotype 6.

Le Tableau 15 présente le résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 dans l'étude ASTRAL-4.

Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 n'a connu d'échec virologique.

Tableau 15 : Résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotypes 1 et 3 dans l'étude ASTRAL-4.

	Epclusa 12 semaines	Epclusa + RBV 12 semaines	Epclusa 24 semaines
Échec virologique (rechute et échec pendant le traitement)			
Génotype 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Génotype 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Génotype 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Génotype 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Autre^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 1 n'a connu d'échec virologique pendant le traitement.

b. Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

c. Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement.

d. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Les changements des paramètres observés dans le système de scores de CPT chez les patients ayant obtenu une RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 (ensemble des 3 traitements) sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Changements des paramètres des scores de CPT entre l'inclusion et la 12^e et la 24^e semaine post-traitement chez les patients ayant obtenu une RVS12, ASTRAL-4

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascites	Encéphalopathie
12^e semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)					
Diminution du score (amélioration)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Aucun changement	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Augmentation du score (aggravation)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Pas d'évaluation	7	7	7	7	7
24^e semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)					
Diminution du score (amélioration)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Pas de changement	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Augmentation du score (aggravation)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Pas d'évaluation	23	23	23	23	23

Remarque : La fréquence des ascites à l'inclusion était : 20 % aucune ascite, 77 % ascites légères/modérées, 3 % ascites sévères

La fréquence d'encéphalopathies à l'inclusion était : 38 % aucune encéphalopathie, 62 % encéphalopathies de grade 1 à 2.

Études cliniques chez les patients présentant une co-infection VHC/VIH-1 – ASTRAL-5 (étude 1202)

Lors de l'étude ASTRAL-5, le traitement de 12 semaines par Epclusa a été évalué chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 qui étaient co-infectés par le VIH-1 (les génotypes 5 et 6 du VHC pouvaient participer à cette étude, mais aucun patient porteur de ces génotypes n'a été inclus). Les patients étaient sous traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comportant l'association

emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou abacavir/lamivudine administrée avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (atazanavir, darunavir ou lopinavir), de la rilpivirine, du raltégravir ou l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/elvitégravir/cobicistat.

Sur les 106 patients traités, l'âge médian était de 57 ans (bornes : 25-72) ; 86 % des patients étaient de sexe masculin ; 51 % étaient caucasiens, 45 % étaient noirs ; 22 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m² ; 19 patients (18 %) présentaient une cirrhose compensée et 29 % étaient des patients préalablement traités. Le taux moyen total de lymphocytes CD4+ était de 598 lymphocytes/μL (bornes : 183–1 513 lymphocytes/μL).

Le Tableau 17 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.

Tableau 17: RVS12 dans l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.

	Epclusa 12 semaines (n = 106)						
	Total (tous les 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)
Résultat pour les patients sans RVS							
Échec virologique sous traitement	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Rechute ^a	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Autre ^b	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = génotype

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

La RVS12 a été obtenue chez 19 des 19 patients avec une cirrhose. Aucun patient n'a présenté de rebond de la charge virale du VIH-1 pendant l'étude et les taux de lymphocytes CD4+ sont restés stables au cours du traitement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Epclusa dans un ou plusieurs sous-groupes de population pédiatrique pour le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Personnes âgées

Les études cliniques portant sur Epclusa ont inclus 156 patients âgés de 65 ans et plus (12 % du nombre total de patients dans les études cliniques de phase 3). Les taux de réponse observés chez les patients de ≥ 65 ans étaient similaires à ceux des patients de < 65 ans dans tous les groupes de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale d'Epclusa, le sofosbuvir a été rapidement absorbé et le pic plasmatique médian a été atteint 1 heure après l'administration de la dose. Le pic plasmatique médian de GS-331007 a été atteint 3 heures après l'administration de la dose. Les pics plasmatiques médians de velpatasvir ont été atteints 3 heures après l'administration.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes de l'ASC₀₋₂₄ à l'équilibre pour le sofosbuvir (n = 982), le GS-331007 (n = 1 428) et le velpatasvir (n = 1 425) étaient respectivement de 1 260, 13 970 et 2 970 ng•h/mL. La C_{max} à l'équilibre pour le sofosbuvir, le GS-331007 et le velpatasvir était respectivement de 566, 868 et 259 ng/mL. L'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du sofosbuvir et du GS-331007 étaient similaires chez les volontaires sains adultes et les patients infectés par le VHC. Par rapport aux sujets sains (n = 331), l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du velpatasvir étaient inférieures de 37 % et 41 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC.

Effets de la prise de nourriture

Par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique d'Epclusa avec un repas à teneur modérée en matières grasses (environ 600 kcal, 30 % de matières grasses) ou à teneur élevée en matières grasses (environ 800 kcal, 50 % de matières grasses) a entraîné une augmentation de 34 % et de 21 % de l'ASC_{0-inf} du velpatasvir, respectivement et une augmentation de 31 % et de 5 % de la C_{max} du velpatasvir, respectivement. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses a augmenté l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir de 60 % et 78 % respectivement, mais n'a pas affecté de manière significative la C_{max} du sofosbuvir. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses n'a pas modifié l'ASC_{0-inf} du GS-331007, mais a entraîné une diminution de 25 % et de 37 % de sa C_{max}, respectivement. Les taux de réponse dans les études de phase 3 étaient similaires chez les patients infectés par le VHC traités par Epclusa avec ou sans nourriture. Epclusa peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

Distribution

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 61 à 65 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [¹⁴C] sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

La liaison du velpatasvir aux protéines plasmatiques humaines est de > 99,5 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 0,09 à 1,8 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [¹⁴C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,52 et 0,67.

Biotransformation

Le sofosbuvir est très largement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupe carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (histidine triad nucleotide-binding protein) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1 ni des enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, le GS-331007 représentait environ > 90 % de l'exposition systémique totale.

Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4 avec un métabolisme lent. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, la majorité (> 98 %) de la radioactivité plasmatique était due à la molécule mère. Le velpatasvir monohydroxylé et le velpatasvir déméthylé étaient les métabolites identifiés dans le plasma humain. Le velpatasvir inchangé est la principale forme retrouvée dans les fèces.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, la récupération totale moyenne de la [¹⁴C]-radioactivité était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés

respectivement dans les urines, les fèces et l'air expiré. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces résultats montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après administration d'Epclusa étaient respectivement de 0,5 et 25 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, la récupération totale moyenne de la [¹⁴C]-radioactivité était de 95 %, dont environ 94 % et 0,4 % récupérés dans les fèces et les urines, respectivement. Le velpatasvir inchangé était la principale forme retrouvée dans les fèces, représentant une moyenne de 77 % de la dose administrée, suivie par le velpatasvir monohydroxylé (5,9 %) et le velpatasvir déméthylé (3,0 %). Ces données indiquent que l'excrétion biliaire de la molécule mère était une voie principale d'élimination pour le velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après l'administration d'Epclusa était d'environ 15 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'ASC du velpatasvir augmente d'une manière presque proportionnelle sur la plage de doses comprise entre 25 mg et 150 mg. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose sur la plage de doses comprise entre 200 mg et 1 200 mg.

Potentiel *in vitro* pour les interactions médicamenteuses sofosbuvir/velpatasvir

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats de transporteurs de médicaments P-gp et de la BCRP, alors que le GS-331007 ne l'est pas. Le velpatasvir est également un substrat de l'OATP1B. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observé.

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 et son implication dans les interactions médicamenteuses avec ces transporteurs se limite principalement au processus d'absorption. À une concentration plasmatique cliniquement pertinente, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) des transporteurs hépatiques, de la protéine cotransporteur du taurocholate de sodium (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ou du transporteur de cations organiques (OCT) 1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3, de la protéine de multirésistance aux médicaments 2 (MRP2) ou de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1, ou des CYP ou des enzymes d'uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, de l'OCT2 et de MATE1.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Origine ethnique et sexe

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe n'a été relevée pour le sofosbuvir, le GS-331007 ou le velpatasvir.

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la tranche d'âge analysée (18-82 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007 ou au velpatasvir.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²), l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'ASC_{0-inf} du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure

avant l'hémodialyse, alors qu'elle était supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse, respectivement. L'ASC_{0-inf} du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault). Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, l'ASC_{inf} du velpatasvir était de 50 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B et C). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'ASC₀₋₂₄ du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC₀₋₂₄ du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg/jour de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC, présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (catégories B et C selon le score CPT). Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, l'exposition plasmatique totale du velpatasvir (ASC_{inf}) était similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au velpatasvir (voir rubrique 4.2).

Poids corporel

Le poids corporel n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir ou au velpatasvir d'après une analyse pharmacocinétique des populations.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir n'a pas été établie chez l'enfant (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Sofosbuvir

L'exposition au sofosbuvir dans les études effectuées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase, et l'exposition du principal métabolite GS-331007 a été utilisée à la place afin d'estimer les marges de sécurité.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de souris. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité sur le développement menées chez le rat et le lapin avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a pas d'effets indésirables sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé cancérogène sur la souris et le rat dans les études de 2 ans à des expositions au GS-331007 jusqu'à 15 et 9 fois supérieures à l'exposition clinique respectivement.

Velpatasvir

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de rat.

Le velpatasvir ne s'est pas révélé cancérigène lors des études menées pendant 6 mois sur des souris transgéniques rasH2 et pendant 2 ans sur des rats soumis, respectivement, à des expositions au moins 50 fois et 5 fois supérieures à l'exposition humaine.

Le velpatasvir n'a pas eu d'effet sur l'accouplement et la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris et le rat lors des études sur la toxicité du développement avec le velpatasvir à des expositions correspondant à une ASC d'environ 31 et 6 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Cependant, un effet tératogène potentiel a été mis en évidence chez le lapin, avec une augmentation du nombre total de malformations viscérales chez les animaux exposés à des expositions correspondant à une ASC allant jusqu'à 0,7 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Le velpatasvir n'a eu aucun effet néfaste sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal à des expositions ASC d'environ 5 fois plus élevées que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Copovidone
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enrobage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane
Polyéthylène glycol
Talc
Oxyde de fer rouge

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Epclusa sont conditionnés en flacon de polyéthylène haute densité (PEHD) avec un système de fermeture de sécurité pour enfants en polypropylène, contenant 28 comprimés pelliculés, avec un tampon de polyester.

Les présentations suivantes sont disponibles : boîtes en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1116/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06 juillet 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- ### **• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Afin d'évaluer le risque de récurrence du carcinome hépatocellulaire associé à Epclusa, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit conduire, sur la base d'un protocole déterminé, une étude prospective de sécurité utilisant les données issues d'une cohorte d'un groupe bien défini de patients, et en soumettre les résultats. Le rapport final de l'étude devra être soumis pendant le :	2ème trimestre de l'année 2021

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epclusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés
sofosbuvir/velpatasvir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1116/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Epclusa [Emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Epclusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés sofosbuvir/velpatasvir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Epclusa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epclusa
3. Comment prendre Epclusa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Epclusa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Epclusa et dans quel cas est-il utilisé

Epclusa est un médicament contenant les substances actives sofosbuvir et velpatasvir dans un seul comprimé. Il est administré pour traiter une infection virale chronique (à long terme) du foie appelée hépatite C chez l'adulte (18 ans et plus).

Les substances actives contenues dans ce médicament agissent ensemble en bloquant deux protéines différentes dont le virus a besoin pour se développer et se reproduire, permettant d'éliminer définitivement l'infection de l'organisme.

Epclusa est parfois pris avec un autre médicament, la ribavirine.

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prendrez en même temps qu'Epclusa. Si vous avez des questions à propos des médicaments que vous prenez, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epclusa

Ne prenez jamais Epclusa

- **si vous êtes allergique** au sofosbuvir, au velpatasvir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).

→ Si cela vous concerne, **ne prenez jamais Epclusa et prévenez immédiatement votre médecin.**

- **si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**

- **rifampicine** et **rifabutine** (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;

- **millepertuis** (*Hypericum perforatum* ; un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
- **carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne** (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si :

- **vous avez des problèmes hépatiques** autre qu'une hépatite C, par exemple
 - **si vous présentez** ou avez présenté une infection par le virus de l'**hépatite B**, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement ;
 - **si vous avez eu une greffe du foie.**
- **vous avez des problèmes rénaux**, car Epclusa n'a pas été totalement étudié chez les patients atteints de certains problèmes rénaux graves ;
- **vous prenez un traitement pour une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, car il se peut que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Epclusa si :

- vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque (votre médecin peut envisager un traitement alternatif si vous avez pris ce médicament).
- si vous êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que votre traitement médicamenteux contre le diabète soit ajusté après le début du traitement par Epclusa. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme Epclusa.

Informez immédiatement votre médecin si vous prenez un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- un essoufflement
- des étourdissements
- des palpitations
- des évanouissements

Analyses de sang

Votre médecin fera pratiquer des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Epclusa. Ceci afin que :

- votre médecin puisse déterminer si vous pouvez prendre Epclusa et pendant combien de temps ;
- votre médecin puisse confirmer que votre traitement a fonctionné et que vous n'avez plus le virus de l'hépatite C.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans. L'utilisation d'Epclusa chez les enfants et les adolescents n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Epclusa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La warfarine et d'autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K sont utilisés pour fluidifier le sang. Votre médecin pourra devoir augmenter la fréquence de vos analyses de sang pour vérifier la qualité de la coagulation de votre sang.

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Epclusa.

- **Ne prenez aucun autre médicament contenant du sofosbuvir, l'une des substances actives contenues dans Epclusa.**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- **amiodarone**, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque ;
- **rifapentine** (antibiotique utilisé pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
- **oxcarbazépine** (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
- **fumarate de ténofovir disoproxil** ou tout médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, utilisé pour traiter l'infection par le VIH ;
- **éfavirenz** utilisé pour traiter l'infection par le VIH ;
- **digoxine** utilisée pour traiter les maladies cardiaques ;
- **dabigatran** utilisé pour fluidifier le sang ;
- **modafinil** utilisé pour traiter les troubles du sommeil ;
- **rosuvastatine** ou **autres statines** utilisées pour traiter l'excès de cholestérol.

La prise d'Epclusa avec l'un de ces médicaments peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou aggraver tout effet indésirable. Votre médecin devra éventuellement vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez. Ce changement pourra s'appliquer à Epclusa ou à un autre médicament que vous prenez.

- **Demandez conseil à un médecin ou pharmacien** si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter **les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques** car ils peuvent diminuer la quantité de velpatasvir dans votre sang. Ces médicaments peuvent comprendre :
 - antiacides (comme l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium). Ceux-ci doivent être pris au moins 4 heures avant ou 4 heures après Epclusa ;
 - inhibiteurs de la pompe à protons (comme l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole). Epclusa doit être pris pendant le repas 4 heures avant la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons ;
 - antagonistes des récepteurs H₂ (comme la famotidine, la cimétidine, la nizatidine ou la ranitidine). Si vous avez besoin de fortes doses de ces médicaments, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez.

Ces médicaments peuvent réduire la quantité de velpatasvir dans votre sang. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin vous prescrira un autre médicament pour les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques, ou vous fera des recommandations pour que vous sachiez quand et comment prendre ce médicament.

Grossesse et contraception

Les effets d'Epclusa pendant la grossesse ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Epclusa est parfois utilisé avec la ribavirine. La ribavirine peut être nocive pour l'enfant à naître. Il est par conséquent très important que vous (ou votre partenaire) ne débutiez pas de grossesse durant ce traitement ni pendant un certain temps après avoir terminé le traitement. Vous devez lire très attentivement la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine. Demandez à votre médecin une méthode de contraception efficace qui vous convienne ainsi qu'à votre partenaire.

Allaitement

N'allaites pas pendant le traitement par Epclusa. On ignore si le sofosbuvir ou le velpatasvir, les deux substances actives d'Epclusa, passent dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Epclusa ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

3. Comment prendre Epclusa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dose recommandée

La dose recommandée est d'**un comprimé une fois par jour pendant 12 semaines**.

Avaler le comprimé entier, avec ou sans nourriture. Ne pas croquer, écraser ou casser le comprimé car il a un goût très amer.

Si vous prenez un antiacide, prenez-le au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après Epclusa.

Si vous prenez un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), prenez Epclusa avec de la nourriture 4 heures avant la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons.

Si vous vomissez après la prise d'Epclusa, cela peut modifier la quantité d'Epclusa dans votre sang. Ceci peut rendre Epclusa moins efficace.

- Si vous vomissez **moins de 3 heures** après la prise d'Epclusa, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez **plus de 3 heures** après la prise d'Epclusa, il est inutile de prendre un autre comprimé : attendez l'heure de la prochaine prise.

Si vous avez pris plus d'Epclusa que vous n'auriez dû

Si vous prenez par accident une dose supérieure à la dose recommandée, vous devez immédiatement demander conseil à votre médecin ou au service des urgences le plus proche. Conservez le flacon de comprimés avec vous, pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Epclusa

Il est important de ne pas oublier de dose de ce médicament.

Si vous oubliez de prendre une dose, la conduite à tenir dépend du temps écoulé depuis votre dernière prise d'Epclusa :

- **Si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle d'Epclusa, vous devez prendre le comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante comme prévu.
- **Si plus de 18 heures** se sont écoulées depuis l'heure de prise habituelle d'Epclusa, attendez et prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas une dose double (deux doses proches l'une de l'autre).

N'arrêtez pas de prendre Epclusa

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous le dit. Il est très important de suivre le traitement en entier pour que le médicament ait la meilleure chance de traiter votre infection par le virus de l'hépatite C.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Autres effets qui peuvent être observés pendant le traitement par sofosbuvir :

La fréquence des effets indésirables suivants est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- éruption cutanée sévère étendue avec décollement de la peau qui peut être accompagnée de fièvre, de symptômes grippaux, de cloques dans la bouche, les yeux et/ou les organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

→ Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Epclusa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Epclusa

- **Les substances actives sont** le sofosbuvir et le velpatasvir. Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir.

- **Les autres composants sont :**

Noyau :

Copovidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium

Enrobage :

Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge

Comment se présente Epclusa et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont en forme de losange, de couleur rose, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7916 ». Le comprimé mesure 20 mm de long et 10 mm de large.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- Boîte en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.