

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir e 100 mg de velpatasvir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película cor-de-rosa, em forma de losango, com dimensões de 20 mm x 10 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “7916” no outro lado do comprimido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Epclusa é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Epclusa deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com infeção por VHC.

#### Posologia

A dose recomendada de Epclusa é de um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

**Tabela 1: Tratamento recomendado e duração para todos os genótipos do VHC**

População de doentes <sup>a</sup>	Tratamento e duração
Doentes sem cirrose e doentes com cirrose compensada	Epclusa durante 12 semanas Poderá considerar-se a adição de ribavirina em doentes infetados com genótipo 3 com cirrose compensada (ver secção 5.1.)
Doentes com cirrose descompensada	Epclusa + ribavirina durante 12 semanas

a. Inclui doentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e doentes com VHC recorrente pós-transplante hepático (ver secção 4.4.).

Quando utilizado em associação com a ribavirina, consulte também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

É recomendada a seguinte posologia nos casos em que a ribavirina é repartida em duas doses diárias e administrada com alimentos:

**Tabela 2: Orientações relativas à posologia de ribavirina quando administrada com Epclusa em doentes com cirrose descompensada**

<b>Doente</b>	<b>Dose de ribavirina</b>
Cirrose de Classe B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) pré-transplante	1.000 mg por dia em doentes com um peso < 75 kg e 1.200 mg em doentes com um peso ≥ 75 kg
Cirrose de Classe C de CPT pré-transplante	Dose inicial de 600 mg, que pode ser aumentada gradualmente até um máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg em doentes com um peso < 75 kg e 1.200 mg em doentes com um peso ≥ 75 kg), se for bem tolerada. Se a dose inicial não for bem tolerada, a dose deverá ser diminuída conforme clinicamente indicado com base nos níveis da hemoglobina
Classe B ou C de CPT pós-transplante	

Se a ribavirina for utilizada em doentes infetados com genótipo 3 com cirrose compensada (pré- ou pós-transplante) a dose de ribavirina recomendada é de 1.000/1.200 mg (1.000 mg em doentes com um peso < 75 kg e 1.200 mg em doentes com um peso ≥ 75 kg).

Para modificação da dose de ribavirina, consulte o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

Os doentes devem ser informados de que se ocorrerem vômitos no período de 3 horas após a administração da dose, devem tomar um comprimido de Epclusa adicional. Se ocorrerem vômitos mais de 3 horas após a administração da dose de Epclusa, não é necessária uma dose adicional (ver secção 5.1).

Se houver omissão de uma dose de Epclusa e isto acontecer no período de 18 horas após a hora normal, os doentes devem ser instruídos a tomar o comprimido assim que possível e a tomar a dose seguinte à hora habitual. Se isto acontecer após 18 horas, então os doentes devem ser instruídos a esperar e tomar a dose seguinte de Epclusa à hora habitual. Os doentes devem ser instruídos a não tomar uma dose de Epclusa a dobrar.

*Doentes que não responderam previamente ao tratamento com um regime contendo um inibidor da NS5A*

Pode ser considerado o tratamento com Epclusa + ribavirina durante 24 semanas (ver secção 4.4).

*Idosos*

Não se justifica ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

*Compromisso renal*

Não é necessário um ajuste posológico de Epclusa em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A segurança e eficácia de Epclusa não foram avaliadas em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou com doença renal terminal (DRT) necessitando de hemodiálise (ver secção 5.2).

*Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico de Epclusa em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Classe A, B ou C de CPT) (ver secção 5.2). A segurança e eficácia de Epclusa foram avaliadas em doentes com cirrose de Classe B de CPT, mas não foram avaliadas em doentes com cirrose de Classe C de CPT (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de Epclusa em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser instruídos a engolir o comprimido inteiro com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Devido ao sabor amargo, recomenda-se que o comprimido revestido por película não seja mastigado ou esmagado.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### Utilização com indutores potentes da P-gp e do CYP

Medicamentos que são indutores potentes da glicoproteína P (P-gp) ou indutores potentes do citocromo P450 (CYP) (rifampicina, rifabutina, hipericão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoína). A coadministração irá diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir podendo resultar na perda de eficácia de Epclusa (ver secção 4.5).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Epclusa não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo sofosbuvir.

#### Bradicardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir, utilizado em associação com outro antivírico de ação direta (AAD), é utilizado com amiodarona concomitantemente, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca. O mecanismo não foi estabelecido.

A utilização concomitante da amiodarona foi limitada através do desenvolvimento clínico de sofosbuvir em associação com AAD. Os casos são potencialmente fatais. Por conseguinte, a amiodarona só deve ser utilizada em doentes a tomarem Epclusa quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

No caso de a utilização concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os doentes sejam atentamente monitorizados quando iniciarem a toma de Epclusa. Os doentes identificados como estando em situação de alto risco de bradiarritmia devem ser continuamente monitorizados durante 48 horas num contexto clínico adequado.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização adequada no caso dos doentes que suspenderam a toma da amiodarona nos últimos meses e que irão iniciar a toma de Epclusa.

Todos os doentes que recebem Epclusa em associação com a amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser igualmente alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

#### Doentes que não responderam previamente ao tratamento com um regime contendo um inibidor da NS5A

Não existem dados clínicos para apoiar a eficácia de sofosbuvir/velpatasvir no tratamento de doentes que não responderam a um regime com outro inibidor da NS5A. Contudo, com base em variantes associadas à resistência (VARs) da NS5A tipicamente observadas em doentes que não responderam ao tratamento com outros regimes com inibidores da NS5A, a farmacologia *in vitro* de velpatasvir e os resultados do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir em doentes sem exposição prévia a inibidores da NS5A que apresentaram VARs da NS5A no início dos estudos ASTRAL, o tratamento com Epclusa + RBV durante 24 semanas pode ser considerado em doentes com falência ao tratamento num regime com NS5A e que sejam considerados em risco elevado de progressão clínica da doença e que não tenham opções de tratamento alternativas.

#### Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de Epclusa em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A segurança de Epclusa não foi avaliada em doentes com compromisso renal grave (taxa

de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou com doença renal terminal (DRT) necessitando de hemodiálise. Quando Epclusa é utilizado em associação com a ribavirina consulte também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina no caso de doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 5.2).

#### Utilização com indutores moderados da P-gp ou do CYP

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir as concentrações plasmáticas do sofosbuvir ou velpatasvir, levando à redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração destes medicamentos com Epclusa não é recomendada (ver secção 4.5).

#### Utilização com certos regimes antirretrovirais contra o VIH

Epclusa demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir, especialmente quando utilizado juntamente com um regime contra o VIH contendo tenofovir disoproxil fumarato e um potenciador farmacocinético (ritonavir ou cobicistate). A segurança do tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de Epclusa e de um potenciador farmacocinético não foi estabelecida. Os riscos e benefícios potenciais associados à coadministração de Epclusa com o comprimido de associação de dose fixa contendo elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou com tenofovir disoproxil fumarato administrados juntamente com um inibidor da protease do VIH potenciado (p. ex., atazanavir ou darunavir) devem ser considerados, especialmente em doentes com um maior risco de disfunção renal. Os doentes medicados com Epclusa concomitantemente com elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou com tenofovir disoproxil fumarato e um inibidor da protease do VIH potenciado devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de tenofovir disoproxil fumarato, de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para recomendações sobre monitorização renal.

#### Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento com antivírico de ação direta, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta.

#### Coinfeção por VHC/VHB (vírus da hepatite B)

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHB/VHC estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

#### Cirrose de Classe C de CPT

A segurança e eficácia de Epclusa não foram avaliadas em doentes com cirrose de Classe C de CPT (ver secções 4.8 e 5.1).

#### Doentes com transplante hepático

A segurança e eficácia de Epclusa no tratamento da infeção por VHC em doentes pós-transplante hepático não foram avaliadas. O tratamento com Epclusa de acordo com a posologia recomendada (ver secção 4.2) deve ser orientado por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos para o doente individual.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Como Epclusa contém sofosbuvir e velpatasvir, quaisquer interações que tenham sido identificadas com cada uma destas substâncias ativas individualmente podem ocorrer com Epclusa.

### Potencial de Epclusa para afetar outros medicamentos

O velpatasvir é um inibidor do transportador de fármacos P-gp, da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), do polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP) 1B1 e OATP1B3.

A coadministração de Epclusa com medicamentos que são substratos destes transportadores pode aumentar a exposição a tais medicamentos. Consulte a Tabela 3 para exemplos de interações com substratos sensíveis à P-gp (digoxina), BCRP (rosuvastatina) e OATP (pravastatina).

### Potencial de outros medicamentos para afetar Epclusa

O sofosbuvir e o velpatasvir são substratos dos transportadores de fármacos P-gp e BCRP. O velpatasvir também é um substrato do transportador de fármacos OATP1B. Foi observada *in vitro* uma conversão metabólica lenta do velpatasvir pelo CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4. Medicamentos que são indutores potentes da P-gp ou indutores potentes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., rifampicina, rifabutina, hipericão, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem diminuir as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir, levando à redução do efeito terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir. A utilização destes medicamentos com Epclusa é contraindicada (ver secção 4.3). Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir a concentração plasmática do sofosbuvir ou velpatasvir, levando à redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração destes medicamentos com Epclusa não é recomendada (ver secção 4.4). A coadministração com medicamentos que inibem a P-gp ou a BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir. Medicamentos que inibem o OATP, CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 podem aumentar a concentração plasmática de velpatasvir. Não são de prever interações medicamentosas clinicamente significativas com Epclusa mediadas por inibidores da P-gp, BCRP, OATP ou CYP450; Epclusa pode ser coadministrado com inibidores da P-gp, BCRP, OATP e CYP.

### Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Epclusa, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

### Interações entre Epclusa e outros medicamentos

A Tabela 3 apresenta uma lista de interações medicamentosas estabelecidas ou que são, potencialmente, clinicamente significativas (onde o intervalo de confiança [IC] de 90% da razão da média geométrica pelos mínimos quadrados [GLSM, *geometric least-squares mean*] era semelhante “↔”, estava acima “↑”, ou estava abaixo “↓” dos limites de interação predeterminados). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com sofosbuvir/velpatasvir ou com velpatasvir e sofosbuvir como agentes individuais, ou são interações medicamentosas previstas, que podem ocorrer com sofosbuvir/velpatasvir. Esta tabela não é totalmente abrangente.

**Tabela 3: Interações entre Epclusa e outros medicamentos**

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO</b>					
					A solubilidade de velpatasvir diminui com o aumento do pH. Prevê-se que os medicamentos que aumentam o pH gástrico diminuam a concentração de velpatasvir.
<i>Antiácidos</i>					
p. ex., Hidróxido de alumínio ou hidróxido de magnésio; carbonato de cálcio  (Aumento do pH gástrico)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Recomenda-se separar a administração do antiácido e de Epclusa em pelo menos 4 horas.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub></i>					
Famotidina (dose única de 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidina administrada simultaneamente com Epclusa <sup>d</sup>  Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</sup>  (Aumento do pH gástrico)	Sofosbuvir	↔	↔		Os antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> podem ser administrados simultaneamente ou alternados com Epclusa numa dose que não exceda doses comparáveis a 40 mg de famotidina duas vezes por dia.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidina (dose única de 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidina administrada 12 horas antes de Epclusa <sup>d</sup>  (Aumento do pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Inibidores da bomba de protões</i>					
Omeprazol (20 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg em jejum) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado simultaneamente com Epclusa <sup>d</sup>  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>  (Aumento do pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Não se recomenda a coadministração com inibidores da bomba de protões. Caso a coadministração seja considerada necessária, Epclusa deve ser administrado com alimentos e 4 horas antes do inibidor da bomba de protões, numa dose que não exceda doses comparáveis a 20 mg de omeprazol.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg após ingestão de alimentos) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado 4 horas após Epclusa <sup>d</sup>  (Aumento do pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>					
Amiodarona	Interação não estudada. Efeito sobre as concentrações de amiodarona, velpatasvir e sofosbuvir desconhecido.				A utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Epclusa (ver secções 4.4 e 4.8).
Digoxina	Interação apenas estudada com velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				A coadministração de Epclusa com digoxina pode aumentar a concentração de digoxina. É necessária precaução e recomenda-se a monitorização das concentrações terapêuticas de digoxina quando esta é coadministrada com Epclusa.
Digoxina (dose única de 0,25 mg) <sup>f</sup> /velpatasvir (dose única de 100 mg)  (Inibição da P-gp)	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir  <i>Observado:</i> Digoxina				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
<b>ANTICOAGULANTES</b>					
Etexilato de dabigatrano  (Inibição da P-gp)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Dabigatrano ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Recomenda-se a monitorização clínica, à procura de sinais de hemorragia e anemia, quando o etexilato de dabigatrano é coadministrado com Epclusa. Um teste de coagulação ajuda a identificar os doentes com um maior risco de hemorragia devido ao aumento da exposição ao dabigatrano.
Antagonistas da vitamina K	Interação não estudada.				Recomenda-se uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se ao facto de a função hepática se alterar durante o tratamento com Epclusa.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>					
Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital  (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa é contraindicado com carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, indutores potentes da P-gp e do CYP (ver secção 4.3).
Oxcarbazepina  (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Prevê-se que a coadministração de Epclusa com oxcarbazepina diminua a concentração de sofosbuvir e velpatasvir, levando a uma redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).



Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIFÚNGICOS</b>					
Cetoconazol	Interação apenas estudada com velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de cetoconazol.
Cetoconazol (200 mg duas vezes por dia)/velpatasvir (dose única de 100 mg) <sup>d</sup>  (Inibição da P-gp e CYPs)  Itraconazol <sup>e</sup> Voriconazol <sup>e</sup> Posaconazol <sup>e</sup> Isavuconazol <sup>e</sup>	Efeito sobre a exposição a cetoconazol não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Cetoconazol  <i>Observado:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>					
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>d</sup>  (Indução da P-gp e CYPs)	Efeito sobre a exposição a rifampicina não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina  <i>Observado:</i> Sofosbuvir				Epclusa é contraindicado com rifampicina, um indutor potente da P-gp e do CYP (ver secção 4.3).
		↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/velpatasvir (dose única de 100 mg)  (Indução da P-gp e CYPs)	Efeito sobre a exposição a rifampicina não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina  <i>Observado:</i> Velpatasvir				
		↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutina Rifapentina  (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa é contraindicado com rifabutina, um indutor potente da P-gp e CYP (ver secção 4.3).  Prevê-se que a coadministração de Epclusa com rifapentina diminua a concentração de sofosbuvir e velpatasvir, levando a uma redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Eplusa
	Substância ativa	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>					
Tenofovir disoproxil fumarato	Eplusa demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir (inibição da P-gp). O aumento na exposição ao tenofovir (AUC e C <sub>max</sub> ) foi de aproximadamente 40-80% durante o tratamento em associação com Eplusa e tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de vários regimes contra o VIH.  Os doentes a fazer tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente com Eplusa devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil fumarato. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de tenofovir disoproxil fumarato para recomendações sobre monitorização renal (ver secção 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg/uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Prevê-se que a coadministração de Eplusa com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato diminua a concentração de velpatasvir. A coadministração de Eplusa com regimes com efavirenz não é recomendada (ver secção 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg/uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	Rilpivirina	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Eplusa ou de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH</b>					
Atazanavir potenciado com ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Não são necessários ajustes da dose de Eplusa, atazanavir (potenciado com ritonavir) ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunavir potenciado com ritonavir (800 mg/100 mg uma vez por dia) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Eplusa, darunavir (potenciado com ritonavir) ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa	
	Substância ativa	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		
Lopinavir potenciado com ritonavir (4x200 mg/50 mg uma vez por dia) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, lopinavir (potenciado com ritonavir) ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.	
	Ritonavir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)			
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)		
<b>ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE</b>						
Raltegravir (400 mg duas vezes por dia) <sup>e</sup> + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, raltegravir ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
Elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.	
	Cobicistate	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)		
	Tenofovir alafenamida	↔	↔			
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)			
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)		
Elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (150/150/200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.	
	Cobicistate	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Dolutegravir (50 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de dolutegravir.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS</b>						
Hipericão  (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa é contraindicado com hipericão, um indutor potente da P-gp e do CYP (ver secção 4.3).	
<b>INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE</b>						
Rosuvastatina	Interação apenas estudada com velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				A coadministração de Epclusa com rosuvastatina aumenta a concentração de rosuvastatina,	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>  (Inibição do OATP1B e BCRP)	<i>Observado:</i> Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		o que está associado a um aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Rosuvastatina, numa dose que não ultrapasse os 10 mg, pode ser administrada com Epclusa.
	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatina	Interação apenas estudada com velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de pravastatina.
Pravastatina (dose única de 40 mg)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>  (Inibição do OATP1B)	<i>Observado:</i> Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
Outras estatinas	<i>Previsto:</i> ↑ estatinas				Não se podem excluir interações com outros inibidores da HMG-CoA redutase. Quando coadministradas com Epclusa, deve ser efetuada uma monitorização cuidadosa das reações adversas relacionadas com as estatinas e deve ser considerada uma dose menor de estatinas, se for necessário.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>					
Metadona (terapêutica de manutenção com metadona [30 a 130 mg/dia])/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	R-metadona	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadona	Interação apenas estudada com sofosbuvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Eplusa
	Substância ativa	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>					
Ciclosporina (dose única de 600 mg)/sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↔		Não são necessários ajustes da dose de Eplusa ou de ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporina (dose única de 600 mg) <sup>f</sup> /velpatasvir (dose única de 100 mg) <sup>d</sup>	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolímus (dose única de 5 mg) <sup>f</sup> /sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>d</sup>	Tacrolímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Não são necessários ajustes da dose de Eplusa ou de tacrolímus.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolímus	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
<b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>					
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	Norelgestromina	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose dos contraceptivos orais.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	Norelgestromina	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Razão média (IC de 90%) da farmacocinética dos fármacos coadministrados com um medicamento do estudo isolado ou em associação com ambos os medicamentos do estudo. Sem efeito = 1,00.

b. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.

c. Administrado como Eplusa.

d. Ausência de ligações de interação farmacocinética 70-143%.

e. Estes são medicamentos dentro de uma classe na qual se podem prever interações semelhantes.

f. Limites de equivalência/bioequivalência 80-125%.

g. Ausência de ligações de interação farmacocinética 50-200%.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sofosbuvir, velpatasvir ou Eplusa em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

### Sofosbuvir

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Não foi possível estimar na totalidade as margens de exposição atingidas com o sofosbuvir no rato em relação à exposição humana com a dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

### Velpatasvir

Os estudos em animais demonstraram uma possível ligação a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, não é recomendada a utilização de Epclusa durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o sofosbuvir, os metabolitos de sofosbuvir ou o velpatasvir são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de velpatasvir e de metabolitos de sofosbuvir no leite.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Por conseguinte, Epclusa não deve ser utilizado durante a amamentação.

### Fertilidade

Não estão disponíveis dados no ser humano sobre o efeito de Epclusa na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de sofosbuvir ou velpatasvir na fertilidade.

Se a ribavirina for coadministrada com Epclusa, consulte o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para recomendações detalhadas relativamente a gravidez, contraceção e amamentação.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Epclusa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A avaliação da segurança de Epclusa baseou-se em dados agrupados de um estudo clínico de Fase 3 de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 (com ou sem cirrose compensada) incluindo 1035 doentes que receberam Epclusa durante 12 semanas.

A proporção de doentes que descontinuou permanentemente o tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 0,2% e a proporção de doentes que manifestaram acontecimentos adversos graves foi de 3,2% nos doentes que receberam Epclusa durante 12 semanas. Nos estudos clínicos, cefaleia, fadiga e náuseas foram as reações adversas decorrentes do tratamento mais frequentes (incidência  $\geq 10\%$ ) notificadas em doentes tratados com 12 semanas de Epclusa. Estas e outras reações adversas foram notificadas com uma frequência semelhante em doentes tratados com placebo, comparativamente a doentes tratados com Epclusa.

### Doentes com cirrose descompensada

O perfil de segurança de Epclusa foi avaliado num estudo aberto no qual doentes com cirrose de Classe B de CPT receberam Epclusa durante 12 semanas (n = 90), Epclusa + RBV durante 12 semanas (n = 87) ou Epclusa durante 24 semanas (n = 90). Os acontecimentos adversos observados foram consistentes com os previstos como sequelas clínicas da doença hepática descompensada ou com o perfil de toxicidade conhecido da ribavirina para doentes tratados com Epclusa em associação com ribavirina.

Entre os 87 doentes que foram tratados com Epclusa + RBV durante 12 semanas, durante o tratamento, ocorreram diminuições da hemoglobina para menos de 10 g/dl e 8,5 g/dl em, respetivamente, 23% e 7% dos doentes. A ribavirina foi descontinuada em 15% dos doentes tratados com Epclusa + RBV durante 12 semanas devido a acontecimentos adversos.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Arritmias cardíacas*

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir utilizado em associação com outro antivírico de ação direta é utilizado concomitantemente com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

## **4.9 Sobredosagem**

As doses mais elevadas documentadas de sofosbuvir e velpatasvir foram, respetivamente, de uma dose única de 1.200 mg e de uma dose única de 500 mg. Nestes estudos em voluntários saudáveis, não se observaram efeitos desfavoráveis nestes níveis de dose e os acontecimentos adversos tiveram uma frequência e gravidade semelhantes aos que foram notificados nos grupos do placebo. Desconhecem-se os efeitos de doses/exposições mais elevadas.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Epclusa. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais de toxicidade. O tratamento da sobredosagem com Epclusa consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. A hemodiálise pode remover eficazmente o metabolito circulante predominante do sofosbuvir, o GS-331007, com uma razão de extração de 53%. É improvável que a hemodiálise resulte numa remoção significativa de velpatasvir, dado que o velpatasvir está altamente ligado às proteínas plasmáticas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico de ação direta, código ATC: J05AP55

#### Mecanismo de ação

O sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da ARN polimerase NS5B do VHC, ARN-dependente, que é essencial para a replicação viral. O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), que pode ser incorporado no ARN VHC pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. O GS-461203 (o metabolito ativo do sofosbuvir) não é um inibidor das ADN e ARN polimerases humanas, nem é um inibidor da ARN polimerase mitocondrial.

O velpatasvir é um inibidor do VHC dirigido à proteína NS5A do VHC, que é essencial para a replicação do ARN e para a agregação de viriões do VHC. Estudos *in vitro* de seleção de resistência e de resistência cruzada indicam que o modo de ação do velpatasvir tem como alvo a NS5A.

#### Atividade antivírica

Os valores da concentração efetiva 50% (CE<sub>50</sub>) de sofosbuvir e velpatasvir contra replicões de comprimento completo ou quiméricos que codificam sequências da NS5B e NS5A das estirpes

laboratoriais são apresentados na Tabela 4. Os valores da CE<sub>50</sub> de sofosbuvir e velpatasvir contra isolados clínicos são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 4: Atividade de sofosbuvir e velpatasvir contra replicções laboratoriais de comprimento completo ou quiméricos**

Genótipo dos replicções	CE <sub>50</sub> do sofosbuvir, nM <sup>a</sup>	CE <sub>50</sub> do velpatasvir, nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006-0,009
6e	ND	0,130 <sup>d</sup>

ND = Não disponível

a. Valor médio de múltiplas experiências de replicções do mesmo laboratório.

b. Para os testes, foram utilizados replicções quiméricos 1b estáveis portadores de genes da NS5A dos genótipos 2b, 5a ou 6a.

c. Dados de várias estirpes de replicções de comprimento completo da NS5A ou replicções quiméricos da NS5A portadores de genes da NS5A de comprimento completo que contêm polimorfismos L31 ou M31.

d. Dados de um replicção quimérico da NS5A portador dos aminoácidos 9-184 da NS5A.

**Tabela 5: Atividade do sofosbuvir e velpatasvir contra replicções transitórias contendo NS5A ou NS5B de isolados clínicos**

Genótipo dos replicções	Replicções de isolados clínicos contendo NS5B		Replicções de isolados clínicos contendo NS5A	
	Número de isolados clínicos	CE <sub>50</sub> mediana do sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE <sub>50</sub> mediana do velpatasvir, nM (intervalo)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = Não disponível

A presença de 40% de soro humano não teve qualquer efeito na atividade anti-VHC do sofosbuvir mas diminuiu 13 vezes a atividade anti-VHC do velpatasvir contra replicções do VHC de genótipo 1a.

A avaliação do sofosbuvir em associação com velpatasvir não apresentou qualquer efeito antagonista na redução dos níveis de ARN VHC em células de replicções.

## Resistência

### *Em cultura de células*

Replicções do VHC de múltiplos genótipos, incluindo os genótipos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a, com sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foram selecionados em cultura de células. A sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foi associada à substituição primária S282T da NS5B em todos os genótipos de replicções examinados. A mutagênese sítio-dirigida da substituição S282T em replicções de genótipo 1 a 6 conferiu uma sensibilidade 2 a 18 vezes inferior ao sofosbuvir e diminuiu a capacidade de replicação viral em 89% a 99%, em comparação com o tipo selvagem correspondente. Em ensaios bioquímicos, a capacidade do trifosfato ativo de sofosbuvir (GS-461203) em inibir a polimerase NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a que expressam a substituição de S282T foi reduzida comparativamente



com a sua capacidade de inibir a polimerase NS5B recombinante de tipo selvagem, conforme indicado por um aumento de 8,5 a 24 vezes na concentração inibitória 50% (CI<sub>50</sub>).

A seleção *in vitro* de replicões do VHC de múltiplos genótipos, incluindo os genótipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a e 6a, com sensibilidade reduzida ao velpatasvir foi efetuada em cultura de células. Foram selecionadas variantes associadas a resistência da NS5A nas posições 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 e 93. As variantes associadas à resistência (VARs) selecionadas em 2 ou mais genótipos foram F28S, L31I/V e Y93H. A mutagênese sítio-dirigida de VARs da NS5A conhecidas demonstrou que as substituições que conferem uma redução > 100 vezes na sensibilidade a velpatasvir são M28G, A92K e Y93H/N/R/W no genótipo 1a, A92K no genótipo 1b, C92T e Y93H/N no genótipo 2b, Y93H no genótipo 3 e L31V e P32A/L/Q/R no genótipo 6. Nenhuma substituição individual testada nos genótipos 2a, 4a ou 5a conferiu uma redução > 100 vezes na sensibilidade ao velpatasvir. As combinações destas variantes demonstraram frequentemente reduções superiores na sensibilidade ao velpatasvir do que as VARs únicas isoladamente.

#### *Nos estudos clínicos*

##### *Estudos em doentes sem cirrose e doentes com cirrose compensada*

Numa análise agrupada de doentes sem cirrose ou com cirrose compensada que receberam Epclusa durante 12 semanas em três estudos de Fase 3, 12 doentes (2 com genótipo 1 e 10 com genótipo 3) qualificaram-se para análise da resistência resultante de falência virológica. Um doente adicional com infeção pelo VHC de genótipo 3 no início do estudo foi novamente infetado com VHC de genótipo 1a no momento da falência virológica e foi excluído da análise virológica. Nenhum doente com infeção pelo VHC de genótipo 2, 4, 5 ou 6 apresentou falência virológica.

Dos 2 doentes de genótipo 1 com falência virológica, um apresentou vírus com VAR da NS5A emergente Y93N e o outro doente apresentou vírus com VARs da NS5A emergente L31I/V e Y93H no momento da falência virológica. Ambos os doentes apresentaram no início do estudo vírus que incluíam VARs da NS5A. Não foram observadas VARs do inibidor nucleosídeo (IN) da NS5B no momento da falência nos 2 doentes.

Dos 10 doentes de genótipo 3 com falência virológica, a VAR Y93H foi observada nos 10 doentes no momento da falência (6 doentes tinham Y93H emergente no pós-tratamento e 4 doentes apresentaram Y93H no início do estudo e no pós-tratamento). Não foram observadas VARs do IN da NS5B no momento da falência nos 10 doentes.

##### *Estudos em doentes com cirrose descompensada*

Num estudo de Fase 3 em doentes com cirrose descompensada tratados com Epclusa + RBV durante 12 semanas, 3 doentes (1 com genótipo 1 e 2 com genótipo 3) qualificaram-se para análise da resistência resultante de falência virológica. Nenhum doente com infeção pelo VHC de genótipo 2 ou 4, no grupo de Epclusa + RBV durante 12 semanas, apresentou falência virológica.

O doente com VHC de genótipo 1 com falência virológica não apresentou VARs da NS5A ou da NS5B no momento da falência.

Dos 2 doentes de genótipo 3 com falência virológica, um apresentou VAR da NS5A Y93H emergente no momento da falência. Outro doente apresentou vírus com VAR Y93H no início do estudo e no momento da falência virológica, tendo também desenvolvido níveis baixos (< 5%) de VARs do NI da NS5B N142T e E237G no momento da falência. Os dados farmacocinéticos deste doente foram consistentes com falta de adesão ao tratamento.

Neste estudo, 2 doentes tratados com Epclusa durante 12 ou 24 semanas sem ribavirina apresentaram S282T emergente da NS5B com níveis baixos (< 5%) juntamente com L159F.

Efeito das variantes do VHC associadas a resistência no início do estudo sobre os resultados do tratamento

*Estudos em doentes sem cirrose e doentes com cirrose compensada*

Foram realizadas análises para explorar a associação entre VARs da NS5A pré-existentes, no início do estudo, e os resultados do tratamento em doentes sem cirrose ou com cirrose compensada em três estudos clínicos de Fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3). Dos 1.035 doentes tratados com sofosbuvir/velpatasvir nos três estudos de Fase 3, 1.023 doentes foram incluídos na análise de VARs da NS5A; 7 doentes foram excluídos pois não obtiveram resposta virológica sustentada (RVS12) nem apresentaram falência virológica e 5 doentes adicionais foram excluídos uma vez que ocorreu falha de sequenciação do gene da NS5A. Na análise agrupada dos estudos de Fase 3, os vírus de 380/1023 (37%) doentes apresentaram VARs da NS5A no início do estudo. Doentes infetados com VHC de genótipo 2, 4 e 6 apresentaram uma maior prevalência de VARs da NS5A (70%, 63% e 52%, respetivamente) em comparação com doentes infetados com VHC de genótipo 1 (23%), genótipo 3 (16%) e genótipo 5 (18%).

As VARs no início do estudo não apresentaram impacto relevante nas taxas de RVS12 em doentes infetados com VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 e 6, conforme resumido na Tabela 6. Doentes infetados com o genótipo 3 com a VAR da NS5A Y93H no início do estudo apresentaram uma taxa de RVS12 inferior aos doentes sem Y93H, após o tratamento com Eplusa durante 12 semanas, conforme resumido na Tabela 7. No estudo ASTRAL-3, a VAR Y93H foi detetada no início do estudo em 9% dos doentes tratados com Eplusa.

**Tabela 6: RVS12 em doentes com ou sem VARs da NS5A no início do estudo, por genótipo de VHC (estudos ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3)**

	Eplusa 12 semanas			
	Genótipo 1	Genótipo 3	Genótipo 2, 4, 5 ou 6	Total
Com quaisquer VARs da NS5A no início do estudo	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Sem VARs da NS5A no início do estudo	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

**Tabela 7: RVS12 em doentes com e sem Y93H no início do estudo, Cut-off 1% (conjunto de população para análise da resistência) ASTRAL-3**

	Eplusa 12 semanas		
	Todos os indivíduos (n = 274)	Com cirrose (n = 80)	Sem cirrose (n = 197)
Global	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% IC	92,9% a 98,0%	82,8% a 96,4%	92,8% a 98,6%
RVS com Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% IC	63,9% a 95,5%	6,8% a 93,2%	69,6% a 98,8%
RVS sem Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% IC	94,3% a 98,9%	85,3% a 97,8%	95,9% a 99,9%

A VAR S282T do IN da NS5B não foi detetada na sequência da NS5B no início do estudo em nenhum dos doentes nos estudos de Fase 3. Foi obtida RVS12 em todos os 77 doentes que apresentaram VARs do IN da NS5B no início do estudo, incluindo N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I e S282G+V321I.

### *Estudos em doentes com cirrose descompensada (Classe B de CPT)*

Foram realizadas análises para explorar a associação entre VARs da NS5A pré-existentes no início do estudo e o resultado do tratamento em doentes com cirrose descompensada num estudo de Fase 3 (ASTRAL-4). Dos 87 doentes tratados com Epclusa + RBV, 85 doentes foram incluídos na análise de VARs da NS5A; 2 doentes foram excluídos pois não obtiveram RVS12 nem apresentaram falência virológica. Entre os doentes que receberam tratamento com Epclusa + RBV durante 12 semanas, 29% (25/85) dos doentes apresentaram vírus no início do estudo com VARs da NS5A: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) e 50% (1/2) nos doentes infetados com VHC de genótipo 1, 2, 3 e 4, respetivamente.

A RVS12 em doentes com ou sem VARs da NS5A no início do estudo no grupo de Epclusa + RBV durante 12 semanas para este estudo é apresentada na Tabela 8.

**Tabela 8: RVS12 em doentes com ou sem VARs da NS5A, no início do estudo, por genótipo de VHC (estudo ASTRAL-4)**

	Epclusa + RBV 12 semanas			
	Genótipo 1	Genótipo 3	Genótipo 2 ou 4	Total
Com quaisquer VARs da NS5A no início do estudo	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Sem VARs da NS5A no início do estudo	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

O único doente com genótipo 3 que apresentou VARs da NS5A no início do estudo e que não obteve RVS12 apresentou substituição Y93H da NS5A no início do estudo; os dados farmacocinéticos deste doente foram consistentes com falta de adesão ao tratamento.

Três doentes no grupo de Epclusa + RBV durante 12 semanas apresentaram VARs do IN da NS5B no início do estudo (N142T e L159F) e todos obtiveram RVS12.

### Resistência cruzada

Os dados *in vitro* sugerem que a maioria das VARs da NS5A que conferem resistência ao ledipasvir e ao daclatasvir permaneceram com sensibilidade ao velpatasvir. O velpatasvir apresentou uma atividade completa contra a substituição S282T na NS5B, associada a resistência ao sofosbuvir, e todas as substituições na NS5A associadas a resistência ao velpatasvir foram completamente sensíveis ao sofosbuvir. Tanto o sofosbuvir como o velpatasvir apresentaram uma atividade completa contra substituições associadas a resistência a outras classes de antivíricos de ação direta com diferentes mecanismos de ação, como os inibidores não nucleosídeos da NS5B e os inibidores da protease NS3. A eficácia de Epclusa não foi avaliada em doentes que tenham anteriormente falhado o tratamento com outros regimes que incluam um inibidor da NS5A.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Epclusa foi avaliada em três estudos de Fase 3 em doentes com infeção por VHC de genótipo 1 a 6 com ou sem cirrose compensada, um estudo de Fase 3 em doentes com infeção por VHC de genótipo 1 a 6 com cirrose descompensada e um estudo de Fase 3 em doentes coinfectados por VHC/VIH-1 com infeção por VHC de genótipo 1 a 6, conforme resumido na Tabela 9.

**Tabela 9: Estudos realizados com Epclusa em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6**

Estudo	População	Braço do estudo (Número de doentes tratados)
ASTRAL-1	Genótipo 1, 2, 4, 5 e 6 Doentes sem (TN) e com experiência (TE) a tratamento, sem cirrose ou com cirrose compensada	Epclusa 12 semanas (624) Placebo 12 semanas (116)
ASTRAL-2	Genótipo 2 Doentes sem (TN) e com experiência (TE) a tratamento, sem cirrose ou com cirrose compensada	Epclusa 12 semanas (134) SOF+RBV 12 semanas (132)
ASTRAL-3	Genótipo 3 Doentes sem (TN) e com experiência (TE) a tratamento, sem cirrose ou com cirrose compensada	Epclusa 12 semanas (277) SOF+RBV 24 semanas (275)
ASTRAL-4	Genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6 Doentes sem (TN) e com experiência (TE) a tratamento, com cirrose descompensada de Classe B de CPT	Epclusa 12 semanas (90) Epclusa + RBV 12 semanas (87) Epclusa 24 semanas (90)
ASTRAL-5	Genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6 Doentes sem (TN) e com experiência (TE) a tratamento, sem cirrose ou com cirrose compensada, com coinfeção por VHC/VIH-1	Epclusa 12 semanas (106)

TN = doentes sem experiência a tratamento; TE = doentes com experiência a tratamento (incluindo aqueles que falharam um regime à base de peg-interferão alfa + ribavirina com ou sem inibidor da protease do VHC)

A dose de ribavirina foi baseada no peso (1.000 mg diários administrados em duas doses repartidas em doentes < 75 kg e 1.200 mg em doentes com ≥ 75 kg) e administrada em duas doses repartidas quando utilizada em associação com sofosbuvir nos estudos ASTRAL-2 e ASTRAL-3 ou em associação com Epclusa no estudo ASTRAL-4. Foram efetuados ajustes à dose de ribavirina de acordo com as informações de prescrição da ribavirina. Os valores de ARN VHC no soro foram determinados durante os estudos clínicos utilizando o teste *COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV* (versão 2.0) com um limite inferior de quantificação (LIQ) de 15 UI/ml. Utilizou-se a resposta virológica sustentada (RVS12), definida como um valor de ARN VHC inferior ao LIQ às 12 semanas após terminar o tratamento, como critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC.

#### *Estudos clínicos em doentes sem cirrose e doentes com cirrose compensada*

##### *Adultos infetados pelo VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 e 6 – ASTRAL-1 (estudo 1138)*

ASTRAL-1 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa comparativamente a 12 semanas de placebo em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6. Doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 4 ou 6 foram aleatorizados numa razão de 5:1 para o tratamento com Epclusa durante 12 semanas ou com placebo durante 12 semanas. Doentes com infeção pelo VHC de genótipo 5 foram incluídos no grupo de Epclusa. A aleatorização foi estratificada por genótipo de VHC (1, 2, 4, 6 e indeterminado) e pela presença ou ausência de cirrose.

As características iniciais e demográficas eram equilibradas entre o grupo de Epclusa e o de placebo. Dos 740 doentes tratados, a idade mediana era de 56 anos (intervalo: 18 a 82); 60% dos doentes eram do sexo masculino; 79% eram de raça branca, 9% eram de raça negra; 21% apresentavam um índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m<sup>2</sup>; as proporções de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6 eram de 53%, 17%, 19%, 5% e 7%, respetivamente; 69% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); 74% tinham níveis de ARN VHC no início do estudo de pelo menos 800.000 UI/ml; 19% tinham cirrose compensada; e 32% tinham experiência a tratamento.

A Tabela 10 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-1 por genótipos de VHC. Nenhum doente no grupo de placebo obteve RVS12.

**Tabela 10: RVS12 no estudo ASTRAL-1 por genótipo de VHC**

	Epclusa 12 semanas (n = 624)							
	Total (todos os GTs) (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)
Resultados em doentes sem RVS12								
Falência virológica sob tratamento	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recidiva <sup>a</sup>	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Outros <sup>b</sup>	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genótipo

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica.

#### *Adultos infetados pelo VHC de genótipo 2 – ASTRAL-2 (estudo 1139)*

ASTRAL-2 foi um estudo aberto, aleatorizado que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa comparativamente com 12 semanas de tratamento com SOF+RBV em doentes com infecção pelo VHC de genótipo 2. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para o tratamento com Epclusa durante 12 semanas ou com SOF+RBV durante 12 semanas. A aleatorização foi estratificada em função da presença ou ausência de cirrose e da experiência a tratamento (sem experiência a tratamento *versus* com experiência a tratamento).

As características iniciais e demográficas eram equilibradas nos dois grupos de tratamento. Dos 266 doentes tratados, a idade mediana era de 58 anos (intervalo: 23 a 81); 59% dos doentes eram do sexo masculino; 88% eram de raça branca, 7% eram de raça negra; 33% apresentavam um índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m<sup>2</sup>; 62% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); 80% tinham níveis de ARN VHC no início do estudo de pelo menos 800.000 UI/ml; 14% tinham cirrose compensada e 15% tinham experiência a tratamento.

A Tabela 11 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-2.

**Tabela 11: RVS12 no estudo ASTRAL-2 (VHC de genótipo 2)**

	Epclusa 12 semanas (n = 134)	SOF+RBV 12 semanas (n = 132)
RVS12	99% (133/134)	94% (124/132)
Resultados em doentes sem RVS12		
Falência virológica sob tratamento	0/134	0/132
Recidiva <sup>a</sup>	0/133	5% (6/132)
Outros <sup>b</sup>	1% (1/134)	2% (2/132)

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica.

O tratamento com Epclusa durante 12 semanas demonstrou superioridade estatística (p = 0,018) sobre o tratamento com SOF+RBV durante 12 semanas (diferença entre tratamentos de +5,2%; intervalo de confiança de 95%: +0,2% a +10,3%).

### *Adultos infectados pelo VHC de genótipo 3 – ASTRAL-3 (estudo 1140)*

ASTRAL-3 foi um estudo aberto, aleatorizado que avaliou 12 semanas de tratamento com Eplusa comparativamente com 24 semanas de tratamento com SOF+RBV em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 3. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para o tratamento com Eplusa durante 12 semanas ou com SOF+RBV durante 24 semanas. A aleatorização foi estratificada em função da presença ou ausência de cirrose e de tratamento anterior (sem experiência a tratamento *versus* com experiência a tratamento).

As características iniciais e demográficas eram equilibradas nos dois grupos de tratamento. Dos 552 doentes tratados, a idade mediana era de 52 anos (intervalo: 19 a 76); 62% dos doentes eram do sexo masculino; 89% eram de raça branca, 9% eram de raça asiática, 1% eram de raça negra; 20% apresentavam um índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m<sup>2</sup>; 61% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); 70% tinham níveis de ARN VHC no início do estudo de pelo menos 800.000 UI/ml; 30% tinham cirrose compensada e 26% tinham experiência a tratamento.

A Tabela 12 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-3.

**Tabela 12: RVS12 no estudo ASTRAL-3 (VHC de genótipo 3)**

	<b>Eplusa 12 semanas (n = 277)</b>	<b>SOF+RBV 24 semanas (n = 275)</b>
RVS12	95% (264/277)	80% (221/275)
Resultados em doentes sem RVS12		
Falência virológica sob tratamento	0/277	< 1% (1/275)
Recidiva <sup>a</sup>	4% (11/276)	14% (38/272)
Outros <sup>b</sup>	1% (2/277)	5% (15/275)

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica.

O tratamento com Eplusa durante 12 semanas demonstrou superioridade estatística ( $p < 0,001$ ) sobre o tratamento com SOF+RBV durante 24 semanas (diferença entre tratamentos de +14,8%; intervalo de confiança de 95%: +9,6% a +20,0%).

As RVS12 em subgrupos selecionados são apresentadas na Tabela 13.

**Tabela 13: RVS12 para subgrupos selecionados no estudo ASTRAL-3 (VHC de genótipo 3)**

	<b>Eplusa 12 semanas</b>		<b>SOF+RBV 24 semanas<sup>a</sup></b>	
	Sem experiência a tratamento (n = 206)	Com experiência a tratamento (n = 71)	Sem experiência a tratamento (n = 201)	Com experiência a tratamento (n = 69)
RVS12				
Sem cirrose	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Com cirrose	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Foram excluídos desta análise de subgrupos cinco doentes em que faltava o estado de cirrose no grupo SOF+RBV 24 semanas.

### *Estudos clínicos em doentes com cirrose descompensada – ASTRAL-4 (estudo 1137)*

ASTRAL-4 foi um estudo aberto, aleatorizado em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e cirrose de Classe B de CPT. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para o tratamento com Eplusa durante 12 semanas, Eplusa + RBV durante 12 semanas ou Eplusa durante 24 semanas. A aleatorização foi estratificada por genótipo de VHC (1, 2, 3, 4, 5, 6 e indeterminado).

As características iniciais e demográficas eram equilibradas nos grupos de tratamento. Dos 267 doentes tratados, a idade mediana era de 59 anos (intervalo: 40 a 73); 70% dos doentes eram do sexo masculino; 90% eram de raça branca; 6% eram de raça negra; 42% tinham índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m<sup>2</sup>. As proporções de doentes com VHC de genótipo 1, 2, 3, 4 ou 6 eram de 78%, 4%, 15%, 3% e < 1% (1 doente), respetivamente. Não foram incluídos doentes com infeção pelo VHC de genótipo 5. 76% dos doentes tinham alelos IL28B não CC

(CT ou TT); 56% tinham níveis de ARN VHC iniciais de pelo menos 800.000 UI/ml, 55% tinham experiência a tratamento; 90% e 95% dos doentes tinham cirrose de Classe B de CPT e uma pontuação de modelo de doença hepática em fase terminal (MELD)  $\leq 15$  no início do estudo, respetivamente.

A Tabela 14 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-4 por genótipo de VHC.

**Tabela 14: RVS12 no estudo ASTRAL-4 por genótipo de VHC**

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

a. n = 4 com o genótipo 2 e n = 4 com o genótipo 4

b. n = 4 com o genótipo 2 e n = 2 com o genótipo 4

c. n = 4 com o genótipo 2 e n = 2 com o genótipo 4 e n = 1 com o genótipo 6.

A Tabela 15 apresenta o resultado virológico de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1 ou 3 no estudo ASTRAL-4.

Nenhum doente com infeção pelo VHC de genótipo 2, 4 ou 6 apresentou falência virológica.

**Tabela 15: Resultado virológico de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1 e 3 no estudo ASTRAL-4**

	<b>Epclusa 12 semanas</b>	<b>Epclusa + RBV 12 semanas</b>	<b>Epclusa 24 semanas</b>
Falência virológica (recidiva e falência sob tratamento)			
<b>Genótipo 1<sup>a</sup></b>	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
<b>Genótipo 1a</b>	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
<b>Genótipo 1b</b>	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
<b>Genótipo 3</b>	43% (6/14)	15% (2 <sup>b</sup> /13)	42% (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Outros<sup>d</sup></b>	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Nenhum doente com infeção pelo VHC de genótipo 1 teve falência virológica sob tratamento.

b. Um doente teve falência virológica sob tratamento; os dados farmacocinéticos deste doente eram consistentes com falta de adesão ao tratamento.

c. Um doente teve falência virológica sob tratamento.

d. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica.

As alterações observadas nos parâmetros no sistema de pontuação de CPT em doentes que obtiveram uma RVS12 no estudo ASTRAL-4 (todos os 3 regimes) são apresentadas na Tabela 16.

**Tabela 16: Alterações nos parâmetros da pontuação de CPT desde o início do estudo até às semanas 12 e 24 pós-tratamento em doentes que obtiveram uma RVS12, no estudo ASTRAL-4**

	Albumina	Bilirrubina	Índice normalizado internacional (INR – International normalised ratio)	Ascite	Encefalopatia
<b>Semana 12 pós-tratamento (N=236), % (n/N)</b>					
Redução da pontuação (Melhoria)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Sem alteração	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Aumento da pontuação (Agravamento)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Sem avaliação	7	7	7	7	7
<b>Semana 24 pós-tratamento (N=236), % (n/N)</b>					
Redução da pontuação (Melhoria)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Sem alteração	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Aumento da pontuação (Agravamento)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Sem avaliação	23	23	23	23	23

Nota: A frequência de ascite no início do estudo era: 20% nenhuma, 77% ligeira/moderada, 3% grave  
A frequência de encefalopatia no início do estudo era: 38% nenhuma, 62% grau 1-2.

*Estudos clínicos em doentes com coinfeção por VHC/VIH-1 – ASTRAL-5 (estudo 1202)*

O estudo ASTRAL-5 avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3 ou 4 coinfectados por VIH-1 (VHC de genótipo 5 e 6 permitido, mas não foram incluídos tais doentes). Os doentes estavam a receber terapêutica antirretroviral estável para o VIH-1 que incluía emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou abacavir/lamivudina administrado com um inibidor da protease potenciado com ritonavir (atazanavir, darunavir ou lopinavir), rilpivirina, raltegravir ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/cobicistate.

Dos 106 doentes tratados, a idade mediana era de 57 anos (intervalo: 25 a 72); 86% dos doentes eram do sexo masculino; 51% eram de raça branca, 45% eram de raça negra; 22% apresentavam um índice de massa corporal no início do estudo  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; 19 doentes (18%) tinham cirrose compensada; e 29% tinham experiência a tratamento. A contagem de CD4+ média global era 598 células/ $\mu\text{l}$  (intervalo: 183–1.513 células/ $\mu\text{l}$ ).

A Tabela 17 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-5 por genótipo de VHC.

**Tabela 17: RVS12 no estudo ASTRAL-5 por genótipo de VHC**

	Epclusa 12 semanas (n = 106)						
	Total (todos os GTs) (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)
Resultados em doentes sem RVS							
Falência virológica sob tratamento	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidiva <sup>a</sup>	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Outros <sup>b</sup>	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genótipo

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica.



Foi obtida RVS12 em 19/19 doentes com cirrose. Nenhum doente sofreu recidiva de VIH-1 durante o estudo e as contagens de CD4+ foram estáveis durante o tratamento.

#### *População pediátrica*

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Epclusa em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### *Idosos*

Estudos clínicos de Epclusa incluíram 156 doentes com idade igual ou superior a 65 (12% do número total de doentes nos estudos clínicos de Fase 3). As taxas de resposta observadas em doentes com idade  $\geq 65$  anos foram semelhantes às dos doentes com  $< 65$  nos grupos de tratamento.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

As propriedades farmacocinéticas do sofosbuvir, GS-331007 e do velpatasvir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com hepatite C crónica. Após administração oral de Epclusa, o sofosbuvir foi rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima mediana foi observada 1 hora pós-dose. A concentração plasmática máxima mediana de GS-331007 foi observada 3 horas pós-dose. As concentrações máximas medianas de velpatasvir foram observadas 3 horas pós-dose.

Com base na análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC, a média das  $AUC_{0-24}$  no estado estacionário do sofosbuvir ( $n = 982$ ), do GS-331007 ( $n = 1.428$ ) e do velpatasvir ( $n = 1.425$ ) foram, respetivamente, de 1.260, 13.970 e 2.970 ng•h/ml. As  $C_{max}$  no estado estacionário do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir foram respetivamente de 566, 868 e 259 ng/ml. As  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  do sofosbuvir e do GS-331007 foram semelhantes em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com infeção pelo VHC. Em relação aos indivíduos saudáveis ( $n = 331$ ), a  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  do velpatasvir foram respetivamente 37% e 41% mais baixas em doentes infetados pelo VHC.

### *Efeito dos alimentos*

Em relação às condições de jejum, a administração de uma dose única de Epclusa com uma refeição com um teor moderado em gorduras (~600 kcal, 30% de gordura) ou uma refeição de teor elevado em gorduras (~800 kcal, 50% de gordura) resultou num aumento de 34% e 21% na  $AUC_{0-inf}$  do velpatasvir, respetivamente, e num aumento de 31% e 5% na  $C_{max}$  do velpatasvir, respetivamente. A refeição de teor moderado ou elevado em gorduras aumentou a  $AUC_{0-inf}$  do sofosbuvir em 60% e 78%, respetivamente, mas não afetou substancialmente a  $C_{max}$  do sofosbuvir. A refeição de teor moderado ou elevado em gorduras não alterou a  $AUC_{0-inf}$  do GS-331007, mas resultou numa diminuição de 25% e 37% na sua  $C_{max}$ , respetivamente. As taxas de resposta em estudos de Fase 3 foram semelhantes em doentes infetados pelo VHC que receberam Epclusa com alimentos ou sem alimentos. Epclusa pode ser administrado independentemente dos alimentos.

### Distribuição

A ligação do sofosbuvir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 61-65% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1  $\mu\text{g/ml}$  a 20  $\mu\text{g/ml}$ . A ligação às proteínas de GS-331007 foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [ $^{14}\text{C}$ ] entre sangue e plasma foi aproximadamente de 0,7.

A ligação do velpatasvir às proteínas plasmáticas humanas é de  $> 99,5\%$  e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 0,09  $\mu\text{g/ml}$  a 1,8  $\mu\text{g/ml}$ . Após uma dose única de 100 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]-velpatasvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [ $^{14}\text{C}$ ] entre sangue e plasma variou entre 0,52 e 0,67.

### Biotransformação

O sofosbuvir é extensivamente metabolizado no fígado para formar o análogo nucleosídeo trifosfatado GS-461203 farmacologicamente ativo. A via de ativação metabólica envolve a hidrólise sequencial da fração éster de carboxilo catalisada pela catepsina A (CatA) humana ou pela carboxilesterase 1 (CES1) e a clivagem do fosforamido pela proteína 1 da tríade de histidinas de ligação a nucleótidos (HINT1), seguida de fosforilação pela via de biossíntese do nucleótido pirimidina. A desfosforilação resulta na formação do metabolito nucleosídeo GS-331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e não possui atividade anti-VHC *in vitro*. O sofosbuvir e o GS-331007 não são substratos nem inibidores das enzimas UGT1A1 ou CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. Após uma dose oral única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, o GS-331007 foi responsável por aproximadamente > 90% de exposição sistêmica total.

O velpatasvir é um substrato de CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 com lenta conversão. Após uma dose única de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, a maioria (> 98%) de radioatividade no plasma era de fármaco original. O velpatasvir mono-hidroxilado e desmetilado foram os metabolitos identificados no plasma humano. O velpatasvir inalterado é a principal espécie presente nas fezes.

### Eliminação

Após uma dose oral única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, a recuperação total média da radioatividade de [<sup>14</sup>C] foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada, respectivamente, na urina, fezes e ar expirado. A maior parte da dose de sofosbuvir recuperada na urina correspondeu a GS-331007 (78%) enquanto que 3,5% foi recuperado como sofosbuvir. Estes dados indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação do GS-331007. As semividas terminais medianas de eliminação do sofosbuvir e do GS-331007 após a administração de Eplclusa foram, respectivamente, de 0,5 e 25 horas.

Após uma dose oral única de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, a recuperação total média da radioatividade de [<sup>14</sup>C] foi de 95%, consistindo aproximadamente em 94% e 0,4%, recuperada, respectivamente, nas fezes e urina. O velpatasvir inalterado foi a principal espécie presente nas fezes, responsável por uma média de 77% da dose administrada, seguida de velpatasvir mono-hidroxilado (5,9%) e de velpatasvir desmetilado (3,0%). Estes dados indicam que a excreção biliar de fármaco original foi uma via de eliminação principal de velpatasvir. A semivida terminal mediana do velpatasvir após a administração de Eplclusa foi de aproximadamente 15 horas.

### Linearidade/não linearidade

A AUC de velpatasvir aumenta de forma quase proporcional à dose no intervalo de doses de 25 mg a 150 mg. As AUC do sofosbuvir e do GS-331007 foram quase proporcionais à dose num intervalo de doses de 200 mg a 1.200 mg.

### Potencial para interações medicamentosas de sofosbuvir/velpatasvir *in vitro*

O sofosbuvir e o velpatasvir são substratos dos transportadores de fármacos P-gp e BCRP, enquanto o GS-331007 não é. O velpatasvir é também um substrato do OATP1B. Foi observada *in vitro* uma conversão metabólica lenta de velpatasvir pelo CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4.

O velpatasvir é um inibidor dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 e o seu envolvimento em interações medicamentosas com estes transportadores é principalmente limitado ao processo de absorção. Na concentração plasmática clinicamente relevante, o velpatasvir não é um inibidor dos transportadores hepáticos da bomba de exportação de sais biliares (BSEP, *bile salt export pump*), da proteína cotransportadora sódio/taurocolato (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ou do transportador de catiões orgânicos (OCT, *organic cation transporter*) 1, transportadores renais OCT2, OAT1, OAT3, proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP, *multidrug resistance protein*) 2 ou proteína de extrusão de compostos tóxicos e de múltiplos fármacos (MATE, *multidrug and toxic compound extrusion*) 1 ou enzimas CYP ou uridina glucuronosiltransferase (UGT) 1A1.

O sofosbuvir e o GS-331007 não são inibidores dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. O GS-331007 não é um inibidor do OAT1, OCT2 e MATE1.

## Farmacocinética em populações especiais

### *Raça e sexo*

Não se identificaram diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à raça ou sexo com o sofosbuvir, o GS-331007 ou o velpatasvir.

### *Idosos*

A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC revelou que no intervalo etário analisado (18 a 82 anos), a idade não teve um efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao sofosbuvir, ao GS-331007 ou ao velpatasvir.

### *Compromisso renal*

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em doentes VHC negativos com compromisso renal ligeiro ( $\text{VFGe} \geq 50$  e  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderado ( $\text{VFGe} \geq 30$  e  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), grave ( $\text{VFGe} < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e em doentes com doença renal terminal necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir. Em relação a doentes com função renal normal ( $\text{VFGe} > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  do sofosbuvir estava respetivamente 61%, 107% e 171% mais elevada no compromisso renal ligeiro, moderado e grave, enquanto que a  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  do GS-331007 estava respetivamente 55%, 88% e 451% mais elevada. Em doentes com doença renal terminal, a  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  do sofosbuvir foi 28% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise, em comparação com 60% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora após a hemodiálise, respetivamente. A  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  do GS-331007 em doentes com doença renal terminal, aos quais se administrou sofosbuvir 1 hora antes ou 1 hora após a hemodiálise, foi respetivamente, pelo menos 10 vezes e 20 vezes mais elevada. O GS-331007 é removido eficazmente por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 53%. Após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose administrada (ver secção 4.2).

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com uma dose única de 100 mg de velpatasvir em doentes VHC-negativos com compromisso renal grave ( $\text{VFGe} < 30$  ml/min pela fórmula de *Cockcroft-Gault*). Em relação a indivíduos com função renal normal, a  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  do velpatasvir foi 50% superior em indivíduos com insuficiência renal grave (ver secção 4.2).

### *Compromisso hepático*

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em doentes infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a  $\text{AUC}_{0-24}$  do sofosbuvir foi respetivamente 126% e 143% mais elevada no compromisso hepático moderado e grave, enquanto a  $\text{AUC}_{0-24}$  do GS-331007 foi respetivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo cirrose descompensada) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007.

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com a administração de uma dose única de 100 mg de velpatasvir em doentes VHC-negativos com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em comparação com indivíduos com função hepática normal, a exposição plasmática total ao velpatasvir ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) foi semelhante em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave. A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo a cirrose descompensada) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao velpatasvir (ver secção 4.2).

### *Peso corporal*

O peso corporal não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao sofosbuvir ou ao velpatasvir de acordo com uma análise farmacocinética populacional.

### *População pediátrica*

A farmacocinética do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir em doentes pediátricos não foi estabelecida (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Sofosbuvir

Não foi possível detetar a exposição ao sofosbuvir nos estudos com roedores, provavelmente devido à elevada atividade das esterases, tendo sido em vez disso utilizada a exposição ao metabolito principal GS-331007 para calcular as margens de exposição.

O sofosbuvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*. Não se observaram efeitos teratogénicos nos estudos da toxicidade do desenvolvimento de ratos e coelhos com o sofosbuvir. O sofosbuvir não teve efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento na descendência no estudo de desenvolvimento pré e pós natal no rato.

O sofosbuvir não foi carcinogénico nos estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratinhos e ratos com exposições a GS-331007 até 15 e 9 vezes, respetivamente, superiores à exposição humana.

#### Velpatasvir

O velpatasvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*.

O velpatasvir não foi carcinogénico nos estudos de carcinogenicidade de 6 meses em ratinhos transgénicos *rash2* e de 2 anos em ratos com exposições pelo menos 50 e 5 vezes, respetivamente, superiores à exposição humana.

O velpatasvir não teve efeitos adversos no acasalamento e fertilidade. Não se observaram efeitos teratogénicos nos estudos de toxicidade do desenvolvimento de ratinhos e ratos com o velpatasvir a exposições de AUC de aproximadamente 31 e 6 vezes superiores, respetivamente, que a exposição humana na dose clínica recomendada. No entanto, foi indicado um possível efeito teratogénico em coelhos, nos quais foi observado um aumento no total de malformações viscerais nos animais expostos em exposições de AUC até 0,7 vezes superiores à exposição humana na dose clínica recomendada. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O velpatasvir não teve efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento na descendência no estudo de desenvolvimento pré e pós natal no rato em exposições de AUC de aproximadamente 5 vezes superiores à exposição humana, na dose clínica recomendada.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido

Copovidona  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio

#### Revestimento por película

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio  
Polietilenoglicol  
Talco  
Óxido de ferro vermelho

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os comprimidos de Eplusa são fornecidos num frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 28 comprimidos revestidos por película com um tampão de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1116/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 06 de julho de 2016

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De forma a avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular associada a Epclusa, o Titular de AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospetivo de segurança utilizando dados provenientes de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado. O relatório final do estudo deve ser submetido até:	2.º trimestre de 2021



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos revestidos por película  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir e 100 mg de velpatasvir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1116/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Epclusa [apenas no acondicionamento secundário]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos revestidos por película sofosbuvir/velpatasvir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Epclusa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Epclusa
3. Como tomar Epclusa
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Epclusa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Epclusa e para que é utilizado**

Epclusa é um medicamento que contém as substâncias ativas sofosbuvir e velpatasvir num único comprimido. É administrado para tratar uma infeção viral crónica do fígado (prolongada) designada por hepatite C em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

As substâncias ativas presentes neste medicamento atuam em conjunto bloqueando duas proteínas diferentes que o vírus necessita para crescer e reproduzir-se, permitindo que a infeção seja eliminada permanentemente do organismo.

Epclusa é por vezes tomado com outro medicamento, a ribavirina.

É muito importante que também leia os folhetos informativos dos outros medicamentos que tomará com Epclusa. Se tiver quaisquer dúvidas sobre os seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Epclusa**

##### **Não tome Epclusa**

- **Se tem alergia** ao sofosbuvir, velpatasvir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

→ Se estas situações forem aplicáveis a si, **não tome Epclusa e informe imediatamente o seu médico.**

- **Se estiver a tomar presentemente qualquer um dos seguintes medicamentos:**
  - **rifampicina e rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infeções, incluindo a tuberculose);
  - **Hipericão** (*Hypericum perforatum* – medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão);
  - **carbamazepina, fenobarbital e fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões);

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico se:

- **tem problemas de fígado** que não a hepatite C, por exemplo
  - **se tem** uma infeção atual ou anterior pelo vírus da **hepatite B**, uma vez que o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente;
  - **se tiver feito um transplante de fígado**
- **tem problemas de rins**, porque Epclusa não foi completamente estudado em doentes com alguns problemas graves de rins;
- **está a receber um tratamento para infeção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH)**, porque o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Epclusa se:

- Toma atualmente, ou tomou nos últimos meses, o medicamento amiodarona para o tratamento de frequências cardíacas irregulares (o seu médico pode considerar tratamentos alternativos no caso de ter tomado este medicamento);
- Tem diabetes. Após o início do tratamento com Epclusa poderá necessitar de um controlo mais rigoroso dos seus níveis de glucose no sangue e/ou um ajuste da sua medicação para a diabetes. Alguns doentes com diabetes apresentaram níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) após o início do tratamento com medicamentos como Epclusa.

**Informe o seu médico imediatamente** se estiver a tomar quaisquer medicamentos para problemas cardíacos e se, durante o tratamento, sofrer de:

- falta de ar
- tonturas
- palpitações
- desmaio

### **Análises ao sangue**

O seu médico fará análises ao seu sangue antes, durante e depois do seu tratamento com Epclusa. Isto para que:

- O seu médico possa decidir se deverá tomar Epclusa e durante quanto tempo;
- O seu médico possa confirmar que o seu tratamento funcionou e que já não tem o vírus da hepatite C.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A utilização de Epclusa em crianças e adolescentes não foi ainda estudada.

### **Outros medicamentos e Epclusa**

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K utilizados para tornar o sangue mais fluido. O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente.

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **Alguns medicamentos não devem ser tomados com Epclusa.**

- **Não tome nenhum outro medicamento que contenha sofosbuvir, uma das substâncias ativas de Epclusa.**

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos abaixo:

- **amiodarona** utilizada para o tratamento de frequências cardíacas irregulares;
- **rifapentina** (antibiótico utilizado para tratar infeções, incluindo a tuberculose);
- **oxcarbazepina** (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia e evitar convulsões);
- **tenofovir disoproxil fumarato** ou qualquer medicamento contendo tenofovir disoproxil fumarato, utilizado para tratar a infeção pelo VIH;
- **efavirenz** utilizado para tratar a infeção pelo VIH;
- **digoxina** utilizada para tratar doenças cardíacas;
- **dabigatran** utilizado para tornar o sangue mais fluido;
- **modafinil** utilizado para tratar perturbações do sono;
- **rosuvastatina** ou **outras estatinas** utilizados para tratar colesterol alto.

A toma de Epclusa com qualquer um destes medicamentos pode impedir que os seus medicamentos atuem corretamente ou pode agravar quaisquer efeitos secundários. O seu médico pode ter de lhe dar um medicamento diferente ou ter de ajustar as doses dos medicamentos que está a tomar. Esta alteração pode ser feita ao Epclusa ou a qualquer outro medicamento que esteja a tomar.

- **Peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico** se tomar medicamentos utilizados para tratar **úlceras de estômago, azia ou refluxo de ácido**, uma vez que podem reduzir a quantidade de velpatasvir no seu sangue. Estes medicamentos incluem:
  - antiácidos (tais como hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio ou carbonato de cálcio). Estes devem ser tomados pelo menos 4 horas antes ou 4 horas depois de Epclusa;
  - inibidores da bomba de prótons (tais como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol). Epclusa deve ser tomado com alimentos 4 horas antes de utilizar um inibidor da bomba de prótons.
  - antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> (tais como famotidina, cimetidina, nizatidina ou ranitidina). Se precisar de doses elevadas destes medicamentos, o seu médico pode em vez disso dar-lhe um medicamento diferente ou ajustar a dose do medicamento que está a tomar.

Estes medicamentos podem diminuir a quantidade de velpatasvir no seu sangue. Se estiver a tomar um destes medicamentos, o seu médico dar-lhe-á um medicamento diferente para úlceras de estômago, azia ou refluxo de ácido, ou aconselhá-lo-á sobre como e quando tomar esse medicamento.

## **Gravidez e contraceção**

Desconhecem-se quais são os efeitos de Epclusa durante a gravidez. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Epclusa é por vezes utilizado juntamente com ribavirina. A ribavirina pode prejudicar o feto. Por conseguinte, é muito importante que você (ou a sua parceira) não engravide durante este tratamento ou durante um período de tempo após terminar o tratamento. Deve ler com muita atenção a secção “Gravidez” do folheto informativo da ribavirina. Aconselhe-se junto do seu médico sobre um método contraceptivo eficaz adequado para si e para o seu parceiro ou parceira.

## **Amamentação**

**Não amamente durante o tratamento com Epclusa.** Não se sabe se o sofosbuvir ou velpatasvir, as duas substâncias ativas de Epclusa, passam para o leite humano.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Epclusa não deve afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.



### 3. Como tomar Epclusa

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Dose recomendada**

A dose recomendada é de **um comprimido uma vez por dia, durante 12 semanas**.

Engula o comprimido inteiro com ou sem alimentos. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido porque este tem um sabor muito amargo.

**Se estiver a tomar um antiácido**, tome-o pelo menos 4 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Epclusa.

**Se estiver a tomar um inibidor da bomba de prótons**, tome Epclusa com alimentos 4 horas antes de utilizar um inibidor da bomba de prótons.

**Se vomitar após tomar Epclusa**, pode afetar a quantidade de Epclusa no seu sangue. Isto pode fazer com que Epclusa não atue tão bem.

- Se vomitar **menos de 3 horas após** tomar Epclusa, tome outro comprimido.
- Se vomitar **mais de 3 horas após** tomar Epclusa, não necessita tomar outro comprimido até à hora prevista para tomar o próximo comprimido.

#### **Se tomar mais Epclusa do que deveria**

Se tomar acidentalmente mais do que a dose recomendada, deverá contactar imediatamente o seu médico ou os serviços de urgência do hospital mais próximo para aconselhamento. Leve consigo o frasco de comprimidos para que possa descrever facilmente o que tomou.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Epclusa**

É importante que não se esqueça de tomar nenhuma dose deste medicamento.

Caso se esqueça de tomar uma dose, tente lembrar-se quanto tempo decorreu desde que tomou pela última vez Epclusa:

- **Se se aperceber nas 18 horas** após a hora a que habitualmente toma Epclusa, deve tomar o comprimido logo que lhe for possível. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- **Se forem 18 horas ou mais** após a hora a que habitualmente toma Epclusa, aguarde e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar (duas doses muito próximas).

#### **Não pare de tomar Epclusa**

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. É muito importante que termine o ciclo completo de tratamento para dar ao medicamento toda a possibilidade de tratar a sua infeção pelo vírus da hepatite C.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

→ **Se tiver quaisquer efeitos secundários, informe o seu médico.**

#### **Comunicação de efeitos secundários**

**Se tiver quaisquer efeitos secundários**, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou farmacêutico**. Também poderá comunicar efeitos secundários

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Epclusa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Epclusa

- **As substâncias ativas são** o sofosbuvir e velpatasvir. Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir e 100 mg de velpatasvir.

- **Os outros componentes são**

*Núcleo do comprimido:*

Copovidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio

*Revestimento por película:*

Álcool polivinílico, dióxido de titânio, polietilenoglicol, talco, óxido de ferro vermelho

### Qual o aspeto de Epclusa e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são comprimidos cor-de-rosa, em forma de losango, gravados com “GSI” num lado do comprimido e com “7916” no outro lado do comprimido. O comprimido tem 20 mm de comprimento e 10 mm de largura.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- embalagens exteriores contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.