

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

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

Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de sofosbuvir e 50 mg de velpatasvir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos revestidos 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.

Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor-de-rosa, de forma ovalada, com dimensões de 14 mm x 7 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “S/V” 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 doentes com idade igual ou superior a 3 anos (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 em adultos é de um comprimido de 400 mg/100 mg, tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

A dose recomendada de Epclusa em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos é baseada no peso conforme detalhado na Tabela 3.

Está disponível uma formulação de Epclusa em granulado para o tratamento da infeção por VHC crónica em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos que têm dificuldade em deglutir

comprimidos revestidos por película. Para doentes com peso < 17 kg, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Epclusa 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg granulado.

Tabela 1: Tratamento recomendado e duração para adultos, independentemente dos génotipos do VHC

População de doentes adultos^a	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 coinfetados 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 para adultos 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 adultos com cirrose descompensada

Doente adulto	Dose de ribavirina
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 Classe B ou C de CPT pós-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

Se a ribavirina for utilizada em doentes adultos 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 adultos com um peso < 75 kg e 1.200 mg em doentes adultos com um peso ≥ 75 kg).

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

Tabela 3: Tratamento recomendado e duração para doentes pediátricos com idade entre 3 e < 18 anos independentemente do genótipo do VHC utilizando Epclusa Comprimidos*

Peso corporal (kg)	Posologia dos comprimidos de Epclusa	Dose diária de sofosbuvir/velpatasvir	Regime de tratamento recomendado
≥ 30	um comprimido de 400 mg/100 mg uma vez por dia ou dois comprimidos de 200 mg/50 mg uma vez por dia	400 mg/100 mg por dia	Epclusa durante 12 semanas
17 a < 30	um comprimido de 200 mg/50 mg uma vez por dia	200 mg/50 mg por dia	

* Epclusa está também disponível em granulado para doentes pediátricos com infeção por VHC crónica com idade igual ou superior a 3 anos. Para doentes com peso < 17 kg, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Epclusa 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg granulado.

Os doentes devem ser informados de que se ocorrerem vómitos no período de 3 horas após a administração da dose, devem tomar um comprimido de Epclusa adicional. Se ocorrerem vómitos 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 adultos 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.

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) e doença renal em fase terminal (DRFT) necessitando de hemodiálise. Epclusa pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secções 4.4, 5.1 e 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 e 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Epclusa em crianças com menos de 3 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser instruídos a engolir o(s) comprimido(s) inteiro(s) com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Devido ao sabor amargo, recomenda-se que os comprimidos revestidos por película não sejam mastigados ou esmagados.

4.3 Contraindicações

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

Medicamentos que são indutores fortes da glicoproteína P (P-gp) e/ou indutores fortes do citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hipericão) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Bradycardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos potencialmente fatais de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona. A bradicardia ocorreu geralmente dentro de horas a dias, mas foram observados casos de aparecimento mais tardio, a maioria dos quais até 2 semanas após o início do tratamento para o VHC.

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 sujeitos a monitorização cardíaca em contexto hospitalar durante as primeiras 48 horas após a coadministração, após a qual deve ser instituída monitorização diária da frequência cardíaca em regime ambulatorio ou de automonitorização, pelo menos durante as 2 primeiras semanas de tratamento.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização cardíaca tal como descrito acima 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 estejam a utilizar concomitantemente ou tenham utilizado recentemente amiodarona devem ser alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

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 antivíricos de ação direta (AAD). Antes do início do tratamento, deve ser efetuado o rastreio 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.

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

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) e DRFT necessitando de hemodiálise. Epclusa pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secções 5.1 e 5.2). 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 e/ou do CYP

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp e/ou indutores moderados do CYP (p. ex., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina ou rifapentina) 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, o seu tratamento para a diabetes deve ser alterado. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta.

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 secção 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.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 4 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 fortes da P-gp e/ou indutores fortes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hipericão) 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 e/ou indutores moderados do CYP (p. ex., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina ou rifapentina) 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*).

Impacto da terapêutica com AAD nos medicamentos metabolizados pelo fígado

A farmacocinética dos medicamentos que são metabolizados pelo fígado (p. ex., medicamentos imunossuppressores, tais como os inibidores da calcineurina) pode ser afetada por alterações na função hepática durante a terapêutica com AAD, relacionadas com a depuração do VHC.

Interações entre Epclusa e outros medicamentos

A Tabela 4 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 4: 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%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO					
					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.
<i>Antagonistas dos recetores H₂</i>					
Famotidina (dose única de 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		Os antagonistas dos recetores H ₂ podem ser administrados simultaneamente ou alternados com Epclusa numa dose que não exceda doses comparáveis a 40 mg de famotidina duas vezes por dia.
Famotidina administrada simultaneamente com Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidina ^e Nizatidina ^e Ranitidina ^e (Aumento do pH gástrico)					
Famotidina (dose única de 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidina administrada 12 horas antes de Epclusa ^d (Aumento do pH gástrico)	Velpatasvir	↔	↔		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inibidores da bomba de protões</i>					
Omeprazol (20 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg em jejum) ^c Omeprazol administrado simultaneamente com Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (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) ^c Omeprazol administrado 4 horas após Epclusa ^d (Aumento do pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Efeito sobre as concentrações de amiodarona, velpatasvir e sofosbuvir desconhecido.				A coadministração de amiodarona com um regime contendo sofosbuvir pode causar bradicardia sintomática grave. 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.
Digoxina (dose única de 0,25 mg) ^f /velpatasvir (dose única de 100 mg) (Inibição da P-gp)	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				É necessária precaução e recomenda-se a monitorização das concentrações terapêuticas de digoxina quando esta é coadministrada com Epclusa.
	<i>Observado:</i> Digoxina	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTICOAGULANTES					
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.
ANTICONVULSIVANTES					
Fenitoína Fenobarbital (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa é contra-indicado com fenobarbital e fenitoína (ver secção 4.3).
Carbamazepina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Velpatasvir <i>Observado:</i> Sofosbuvir				Epclusa é contra-indicado com carbamazepina (ver secção 4.3)
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
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).
ANTIFÚNGICOS					
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) ^d (Inibição da P-gp e CYPs) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e	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)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa				
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}					
ANTIMICOBACTERIANOS									
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^d (Indução da P-gp e CYPs)	Efeito sobre a exposição a rifampicina não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina <i>Observado:</i> Sofosbuvir <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0,23 (0,19; 0,29)</td> <td style="text-align: center;">0,28 (0,24; 0,32)</td> </tr> </table>				↓	↓	0,23 (0,19; 0,29)	0,28 (0,24; 0,32)	Epclusa é contraindicado com rifampicina (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 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0,29 (0,23; 0,37)</td> <td style="text-align: center;">0,18 (0,15; 0,22)</td> </tr> </table>				↓	↓	0,29 (0,23; 0,37)	0,18 (0,15; 0,22)	
↓	↓								
0,29 (0,23; 0,37)	0,18 (0,15; 0,22)								
Rifabutina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Velpatasvir <i>Observado:</i> Sofosbuvir <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0,64 (0,53; 0,77)</td> <td style="text-align: center;">0,76 (0,63; 0,91)</td> </tr> </table>				↓	↓	0,64 (0,53; 0,77)	0,76 (0,63; 0,91)	Epclusa é contraindicado com rifabutina (ver secção 4.3).
↓	↓								
0,64 (0,53; 0,77)	0,76 (0,63; 0,91)								
Rifapentina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				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).				
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA									
Tenofovir disoproxil fumarato	Epclusa demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir (inibição da P-gp). O aumento na exposição ao tenofovir (AUC e C _{max}) foi de aproximadamente 40-80% durante o tratamento em associação com Epclusa e tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de vários regimes contra o VIH. Os doentes a fazer tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente com Epclusa 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).								

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg/uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Prevê-se que a coadministração de Epclusa com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato diminua a concentração de velpatasvir. A coadministração de Epclusa 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) ^{c, d}	Rilpivirina	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH					
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) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, 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) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, 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)	↔	↔	
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) ^{c, d}	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)	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg duas vezes por dia) ^g + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	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) ^{c, d}	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) ^{c, d}	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	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS					
Hipericão (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa é contraindicado com hipericão (ver secção 4.3).
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE					
Atorvastatina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^d	<i>Observado:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de atorvastatina.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatina	Interação apenas estudada com velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				A coadministração de Epclusa com rosuvastatina aumenta a concentração de rosuvastatina, 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.
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia) ^d	<i>Observado:</i> Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Inibição do OATP1B e BCRP)	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) ^d	<i>Observado:</i> Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Inibição do OATP1B)	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.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona (terapêutica de manutenção com metadona [30 a 130 mg/dia])/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) ^d	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%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMUNOSSUPRESSORES					
Ciclosporina (dose única de 600 mg)/sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^f	Ciclosporina	↔	↔		Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de ciclosporina no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose de ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporina (dose única de 600 mg) ^f /velpatasvir (dose única de 100 mg) ^d	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) ^f /sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^d	Tacrolímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de tacrolímus no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose 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				
CONTRACETIVOS ORAIS					
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) ^d	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) ^d	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 Epclusa.

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 Epclusa 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

O perfil de segurança de Epclusa foi determinado em estudos clínicos agrupados de Fase 3 de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e no período pós-comercialização. Não foram identificadas reações adversas a Epclusa nos estudos clínicos. No período pós-comercialização, foram observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco com a utilização de medicamentos contendo SOF em associação com amiodarona, bem como reativação do VHB em doentes coinfectados por VHC/VHB após o tratamento com AAD (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

A avaliação das reações adversas de Epclusa baseia-se em dados de segurança de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização. Todas as reações adversas estão indicadas na Tabela 5. As reações adversas estão a seguir indicadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou muito raras ($< 1/10\ 000$).

Tabela 5: Reações adversas ao medicamento identificadas com Epclusa

Frequência	Reação adversa ao medicamento
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	vômito ^a
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes	erupção cutânea ^b
Pouco frequentes	angioedema ^b

a. Reação adversa observada em doentes pediátricos com idades entre 3 e < 6 anos.

b. Reação adversa identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo sofosbuvir/velpatasvir.

Descrição das reações adversas selecionadas

Arritmias cardíacas

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

Afeções dos tecidos cutâneos

Frequência desconhecida: síndrome de Stevens-Johnson

População pediátrica

As reações adversas observadas foram consistentes com as observadas em estudos clínicos de Epclusa em adultos. O vômito foi observado como uma reação adversa muito frequente a Epclusa em doentes pediátricos com idades entre 3 e < 6 anos. A avaliação de segurança de Epclusa em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos tem por base os dados de um estudo clínico aberto, de fase 2 (Estudo 1143) que incluiu 216 doentes que foram tratados com sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas.

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 adultos saudáveis, não se observaram efeitos desfavoráveis nestes níveis de dose. 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: Antivíricos para uso sistêmico; 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% (CE₅₀) 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 6. Os valores da CE₅₀ de sofosbuvir e velpatasvir contra isolados clínicos são apresentados na Tabela 7.

Tabela 6: Atividade de sofosbuvir e velpatasvir contra replicões laboratoriais de comprimento completo ou quiméricos

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

ND = Não disponível

- Valor médio de múltiplas experiências de replicões do mesmo laboratório.
- Para os testes, foram utilizados replicões quiméricos 1b estáveis portadores de genes da NS5A dos genótipos 2b, 5a ou 6a.
- Dados de várias estirpes de replicões de comprimento completo da NS5A ou replicões quiméricos da NS5A portadores de genes da NS5A de comprimento completo que contêm polimorfismos L31 ou M31.
- Dados de um replicão quimérico da NS5A portador dos aminoácidos 9-184 da NS5A.

Tabela 7: 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 ₅₀ mediana do sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ 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% (CI₅₀).

A seleção *in vitro* de replicções 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, L311/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 Eplusa 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 infecção 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 infecção 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 infecção 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 8. 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 Epclusa durante 12 semanas, conforme resumido na Tabela 9. No estudo ASTRAL-3, a VAR Y93H foi detetada no início do estudo em 9% dos doentes tratados com Epclusa.

Tabela 8: 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)

	Epclusa 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 9: RVS12 em doentes com e sem Y93H no início do estudo, Cut-off 1% (conjunto de população para análise da resistência) ASTRAL-3

	Epclusa 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 10.

Tabela 10: 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.

População pediátrica

A presença de VARs da NS5A e da NS5B não teve impacto no resultado do tratamento; todos os doentes com VARs da NS5A (n=29) ou do IN da NS5B (n=6), no início do estudo, obtiveram RVS após 12 semanas de tratamento com Epclusa.

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 antiviricos 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 infecção por VHC de genótipo 1 a 6 com ou sem cirrose compensada, um estudo de Fase 3 em doentes com infecção por VHC de genótipo 1 a 6 com cirrose descompensada, um estudo de Fase 3 em doentes coinfectados por VHC/VIH-1 com infecção por VHC de genótipo 1 a 6 e um estudo de Fase 2 em doentes com infecção por VHC e DRFT necessitando de diálise, conforme resumido na Tabela 11.

Tabela 11: Estudos realizados com Epclusa em doentes com infecção 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)
GS-US-342-4062	Doentes sem (TN) e com experiência (TE) a tratamento, com ou sem cirrose, com DRFT necessitando de diálise	Epclusa 12 semanas (59)

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 infectados 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 infecção pelo VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6. Doentes com infecção 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 infecção 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/m²; as proporções de doentes com infecção 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 12 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-1 por genótipos de VHC. Nenhum doente no grupo de placebo obteve RVS12.

Tabela 12: 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 ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Outros ^b	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 infectados 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/m²; 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 13 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-2.

Tabela 13: 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 ^a	0/133	5% (6/132)
Outros ^b	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 infetados pelo VHC de genótipo 3 – ASTRAL-3 (estudo 1140)

ASTRAL-3 foi um estudo aberto, aleatorizado que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa 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 Epclusa 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/m²; 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 14 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-3.

Tabela 14: RVS12 no estudo ASTRAL-3 (VHC de genótipo 3)

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

Tabela 15: RVS12 para subgrupos selecionados no estudo ASTRAL-3 (VHC de genótipo 3)

RVS12	Epclusa 12 semanas		SOF+RBV 24 semanas ^a	
	Sem experiência a tratamento (n = 206)	Com experiência a tratamento (n = 71)	Sem experiência a tratamento (n = 201)	Com experiência a tratamento (n = 69)
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 infecção 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 Epclusa durante 12 semanas, Epclusa + RBV durante 12 semanas ou Epclusa 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/m². 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 infecção 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) ≤ 15 no início do estudo, respetivamente.

A Tabela 16 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-4 por genótipo de VHC.

Tabela 16: RVS12 no estudo ASTRAL-4 por genótipo de VHC

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

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 17 apresenta o resultado virológico de doentes com infecção pelo VHC de genótipo 1 ou 3 no estudo ASTRAL-4.

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

Tabela 17: Resultado virológico de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1 e 3 no estudo ASTRAL-4

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

Tabela 18: 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
Semana 12 pós-tratamento (N=236), % (n/N)					
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
Semana 24 pós-tratamento (N=236), % (n/N)					
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/ μ l (intervalo: 183–1.513 células/ μ l).

A Tabela 19 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-5 por genótipo de VHC.

Tabela 19: 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 ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Outros ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genótipo

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

Estudos clínicos em doentes com compromisso renal – Estudo 4062

O Estudo 4062 foi um estudo clínico aberto que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa em 59 doentes infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise. As proporções de doentes com infeção por VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 6 ou indeterminado foram de 42%, 12%, 27%, 7%, 3% e 9%, respetivamente. No início do estudo, 29% dos doentes tinham cirrose, 22% tinham experiência a tratamento, 32% tinham recebido um transplante renal, 92% estavam a fazer hemodiálise e 8% estavam a fazer diálise peritoneal; a duração média a fazer diálise era de 7,3 anos (intervalo: 0 a 40 anos). A taxa de RVS global foi de 95% (56/59); dos três doentes que não alcançaram RVS12, um concluiu o tratamento com Epclusa e recidivou e dois não satisfizeram os critérios de falência virológica.

População pediátrica

A eficácia de 12 semanas de tratamento com sofosbuvir/velpatasvir em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos infetados por VHC foi avaliada num estudo clínico aberto, de fase 2, em 214 doentes com infeção por VHC.

Doentes com idade entre 12 e < 18 anos:

Sofosbuvir/velpatasvir foi avaliado em 102 doentes com idade entre 12 e < 18 anos com infeção por VHC de genótipo 1, 2, 3, 4 ou 6. Um total de 80 doentes (78%) não foram sujeitos a tratamento prévio e 22 doentes (22%) foram sujeitos a tratamento prévio. A idade mediana era de 15 anos (intervalo: 12 a 17); 51% dos doentes eram do sexo feminino; 73% eram caucasianos, 9% eram de raça negra e 11% eram asiáticos; 14% eram hispânicos/latinos; o índice de massa corporal médio era de 22,7 kg/m² (intervalo: 12,9 a 48,9 kg/m²); o peso médio era de 61 kg (intervalo 22 a 147 kg); 58% tinham níveis de ARN de VHC no início do estudo superiores ou iguais a 800.000 UI/ml; as proporções de indivíduos com infeção por VHC de genótipo 1, 2, 3, 4 ou 6 eram de 74%, 6%, 12%, 2% e 6%, respetivamente; nenhum doente tinha cirrose conhecida. A maioria dos doentes (89%) tinha sido infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS foi de 95% no global (97/102), 93% (71/76) em doentes com infeção por VHC de genótipo 1 e 100% em doentes com infeção por VHC de genótipo 2 (6/6), genótipo 3 (12/12),

genótipo 4 (2/2) e genótipo 6 (6/6). Um doente que descontinuou o tratamento precocemente recidivou; os outros quatro doentes que não alcançaram RVS12 não cumpriram os critérios de falência virológica (p. ex. perdidos para seguimento).

Doentes com idade entre 6 e < 12 anos:

Sofosbuvir/velpatasvir foi avaliado em 71 doentes com idade entre 6 e < 12 anos com infecção por VHC de genótipo 1, 2, 3 e 4. Um total de 67 doentes (94%) não tinham experiência a tratamento e 4 doentes (6%) tinham experiência a tratamento. A idade mediana era de 8 anos (intervalo: 6 a 11); 54% dos doentes eram do sexo feminino; 90% eram caucasianos, 6% eram de raça negra e 1% eram asiáticos; 10% eram hispânicos/latinos; o índice de massa corporal médio era de 17,4 kg/m² (intervalo: 12,8 a 30,9 kg/m²); o peso médio era de 30 kg (intervalo 18 a 78 kg); 48% tinham níveis de ARN de VHC no início do estudo superiores ou iguais a 800.000 UI por ml; as proporções de doentes com infecção por VHC de genótipo 1, 2, 3 ou 4 eram de 76%, 3%, 15% e 6%, respetivamente; nenhum doente tinha cirrose conhecida. A maioria dos doentes (94%) tinha sido infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS foi de 93% no global (66/71), 93% (50/54) em doentes com infecção por VHC de genótipo 1, 91% (10/11) em doentes com infecção por VHC de genótipo 3 e 100% em doentes com infecção por VHC de genótipo 2 (2/2) e genótipo 4 (4/4). Um indivíduo apresentou falência virológica durante o tratamento; os outros quatro doentes que não alcançaram RVS12 não cumpriram os critérios de falência virológica (p. ex. perdidos para seguimento).

Doentes com idade entre 3 e < 6 anos:

Sofosbuvir/velpatasvir foi avaliado em 41 indivíduos sem experiência a tratamento com idade entre 3 e < 6 anos com infecção por VHC de genótipo 1, 2, 3 e 4. A idade mediana era de 4 anos (intervalo: 3 a 5); 59% dos indivíduos eram do sexo feminino; 78% eram caucasianos e 7% eram de raça negra; 10% eram hispânicos/latinos; o índice de massa corporal médio era de 17,0 kg/m² (intervalo: 13,9 a 22,0 kg/m²); o peso médio era de 19 kg (intervalo: 13 a 35 kg); 49% tinham níveis de ARN de VHC no início do estudo \geq 800.000 UI por ml; as proporções de indivíduos com infecção por VHC de genótipo 1, 2, 3 ou 4 eram de 78%, 15%, 5% e 2%, respetivamente; nenhum indivíduo tinha cirrose conhecida. A maioria dos indivíduos (98%) tinha sido infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS foi de 83% no global (34/41), 88% (28/32) em indivíduos com infecção por VHC de genótipo 1, 50% (3/6) em indivíduos com infecção por VHC de genótipo 2 e 100% em indivíduos com infecção por VHC de genótipo 3 (2/2) e infecção por VHC de genótipo 4 (1/1). Nenhum indivíduo apresentou recidiva ou falência virológica durante o tratamento. Os sete indivíduos que não alcançaram RVS12 não cumpriram os critérios de falência virológica (p. ex. perdidos para seguimento).

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 AUC₀₋₂₄ 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 µg/ml a 20 µg/ml. A ligação às proteínas de GS-331007 foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [¹⁴C] 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 µg/ml a 1,8 µg/ml. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-sofosbuvir, o GS-331007 foi responsável por aproximadamente > 90% de exposição sistémica total.

O velpatasvir é um substrato de CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 com lenta conversão. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-sofosbuvir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada, respetivamente, 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 Eplusa foram, respetivamente, de 0,5 e 25 horas.

Após uma dose oral única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi de 95%, consistindo aproximadamente em 94% e 0,4%, recuperada, respetivamente, 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-hidroxiado (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 Eplusa 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

É fornecido na Tabela 20 um resumo do efeito de vários graus de compromisso renal (CR) na exposição aos componentes de Eplusa comparativamente a indivíduos com função renal normal, tal como descrito no texto a seguir.

Tabela 20: Efeito de vários graus de compromisso renal nas exposições (AUC) ao sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir comparativamente a indivíduos com função renal normal

	Indivíduos VHC-negativos				Indivíduos infetados por VHC		
	CR ligeiro (TFGe ≥ 50 e < 80 ml/min/1,73 m ²)	CR moderado (TFGe ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m ²)	CR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	DRFT necessitando de diálise		CR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	DRFT necessitando de diálise
				Administrado 1 h antes da diálise	Administrado 1 h após a diálise		
Sofosbuvir	1,6 x↑	2,1 x↑	2,7 x↑	1,3 x↑	1,6 x↑	~2 x↑	1,8 x↑
GS-331007	1,6 x↑	1,9 x↑	5,5 x↑	≥ 10 x↑	≥ 20 x↑	~7 x↑	18 x↑
Velpatasvir	-	-	1,5 x↑	-	-	-	1,4 x↑

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em doentes adultos VHC negativos com compromisso renal ligeiro (TFGe ≥ 50 e < 80 ml/min/1,73 m²), moderado (TFGe ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m²), grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) e em doentes com DRFT necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, em relação a doentes com função renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²). 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.

Em doentes infetados por VHC com compromisso renal grave tratados com 200 mg de sofosbuvir com ribavirina (n=10) ou 400 mg de sofosbuvir com ribavirina (n=10) durante 24 semanas ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n=18) durante 12 semanas, a farmacocinética do sofosbuvir e do GS-331007 foi consistente com a observada em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal grave.

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com uma dose única de 100 mg de velpatasvir em doentes VHC-negativos com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min pela fórmula de *Cockcroft-Gault*).

A farmacocinética do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir foi estudada em doentes infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise tratados com Epclusa (n=59) durante 12 semanas e comparada com doentes sem compromisso renal nos estudos de Fase 2/3 de sofosbuvir/velpatasvir.

Compromisso hepático

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em doentes adultos infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a AUC₀₋₂₄ do sofosbuvir foi respetivamente 126% e 143% mais elevada no compromisso hepático moderado e grave, enquanto a AUC₀₋₂₄ do GS-331007 foi respetivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em doentes adultos 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 adultos 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 (AUC_{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

Em adultos, 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

As exposições a sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos que receberam doses orais uma vez por dia de sofosbuvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg por dia foram similares às de adultos que receberam doses uma vez por dia de sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

A farmacocinética do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir em doentes pediátricos com menos de 3 anos 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 ratinho *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 (E1208)
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmellose sódica (E468)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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.

Apresentação: 1 frasco contendo 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
EU/1/16/1116/002

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

Data da primeira autorização: 06 de julho de 2016

Data da última renovação: 22 de março de 2021

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>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epclusa 200 mg/50 mg granulado revestido em saqueta
Epclusa 150 mg/37,5 mg granulado revestido em saqueta

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epclusa 200 mg/50 mg granulado revestido em saqueta

Cada saqueta contém 200 mg de sofosbuvir e 50 mg de velpatasvir.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada saqueta contém 304 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulado revestido em saqueta

Cada saqueta contém 150 mg de sofosbuvir e 37,5 mg de velpatasvir.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada saqueta contém 228 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado revestido.

Epclusa 200 mg/50 mg granulado oral, saqueta unidose (cada saqueta contém 100 grânulos orais de 2,0/0,5 mg/grânulo)

Granulado revestido, branco a esbranquiçado, de 2 mm de diâmetro em saqueta.

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulado oral, saqueta unidose (cada saqueta contém 75 grânulos orais de 2,0/0,5 mg/grânulo)

Granulado revestido, branco a esbranquiçado, de 2 mm de diâmetro em saqueta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Epclusa é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em doentes com idade igual ou superior a 3 anos (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 em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos é baseada no peso (conforme detalhado na Tabela 3) e pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Está disponível uma formulação de Epclusa em comprimidos para o tratamento de doentes com infeção por VHC crónica. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Epclusa 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película.

Tabela 1: Tratamento recomendado e duração para adultos, independentemente dos génotipos do VHC

População de doentes adultos^a	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 co-infetados 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 para adultos 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 adultos com cirrose descompensada

Doente adulto	Dose de ribavirina
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 Classe B ou C de CPT pós-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

Se a ribavirina for utilizada em doentes adultos 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 adultos com um peso < 75 kg e 1 200 mg em doentes adultos com um peso ≥ 75 kg).

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

Tabela 3: Tratamento recomendado e duração para doentes pediátricos com idade entre 3 e < 18 anos independentemente do genótipo do VHC utilizando Epclusa Granulado Oral*

Peso corporal (kg)	Posologia de Epclusa granulado	Dose diária de sofosbuvir/velpatasvir	Regime de tratamento recomendado
≥ 30	duas saquetas de granulado de 200 mg/50 mg uma vez por dia	400 mg/100 mg por dia	Epclusa durante 12 semanas
17 a < 30	uma saqueta de granulado de 200 mg/50 mg uma vez por dia	200 mg/50 mg por dia	
< 17	uma saqueta de granulado de 150 mg/37,5 mg uma vez por dia	150 mg/37,5 mg por dia	

*Está disponível uma formulação de Epclusa em comprimidos para o tratamento de doentes com infeção por VHC crónica. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Epclusa 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg comprimidos.

Os doentes devem ser informados de que se ocorrerem vómitos no período de 3 horas após a administração da dose, devem tomar uma dose de Epclusa adicional. Se ocorrerem vómitos 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 a dose adicional 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 adultos 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.

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) e doença renal em fase terminal (DRFT) necessitando de hemodiálise. Epclusa pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secções 4.4, 5.1 e 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 e 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Epclusa em crianças com menos de 3 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Epclusa pode ser tomado com ou sem alimentos.

Para ajudar a engolir Epclusa granulado oral, pode utilizar alimentos ou água conforme detalhado abaixo. Alternativamente, Epclusa granulado oral pode ser engolido sem alimentos ou água.

Tomar Epclusa granulado oral com alimentos para auxiliar a deglutição

Para administrar com alimentos para auxiliar a capacidade de deglutição do granulado, os doentes devem ser instruídos a espalhar o granulado sobre uma ou mais colheres cheias de alimentos moles não ácidos a uma temperatura igual ou inferior à temperatura ambiente. Os doentes devem ser instruídos a tomar Epclusa granulado oral dentro de 15 minutos após a mistura cuidadosa com alimentos e a engolir todo o conteúdo sem mastigar para evitar um sabor amargo. Exemplos de alimentos não ácidos incluem xarope de chocolate e gelado.

Tomar Epclusa granulado oral com água para auxiliar a deglutição

Para administrar com água, os doentes devem ser instruídos que o granulado pode ser tomado sendo colocado diretamente na boca e engolido com água. Os doentes devem ser instruídos a engolir todo o conteúdo da(s) saqueta(s) sem mastigar.

Tomar Epclusa granulado oral sem alimentos ou água

Para administrar sem alimentos ou água, os doentes devem ser instruídos que o granulado pode ser tomado sendo diretamente colocado na boca e engolido. Os doentes devem ser instruídos a engolir todo o conteúdo da(s) saqueta(s) sem mastigar (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

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

Medicamentos que são indutores fortes da glicoproteína P (P-gp) e/ou indutores fortes do citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hipericão) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Bradycardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos potencialmente fatais de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona. A bradicardia ocorreu geralmente dentro de horas a dias, mas foram observados casos de aparecimento mais tardio, a maioria dos quais até 2 semanas após o início do tratamento para o VHC.

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 sujeitos a monitorização cardíaca em contexto hospitalar durante as primeiras 48 horas após a coadministração, após a qual deve ser instituída monitorização diária da frequência cardíaca em regime ambulatorio ou de automonitorização, pelo menos durante as 2 primeiras semanas de tratamento.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização cardíaca tal como descrito acima 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 estejam a utilizar concomitantemente ou tenham utilizado recentemente amiodarona devem ser alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

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 antivíricos de ação direta (AAD). Antes do início do tratamento, deve ser efetuado o rastreio 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.

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

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) e DRFT necessitando de hemodiálise. Epclusa pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secções 5.1 e 5.2). 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 e/ou do CYP

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp e/ou indutores moderados do CYP (p. ex., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina ou rifapentina) 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 para o HCV, os doentes com diabetes podem experienciar um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes a iniciar terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, o seu tratamento para a diabetes deve ser alterado. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta.

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 secção 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.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 4 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 fortes da P-gp e/ou indutores fortes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hipericão) 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 e/ou indutores moderados do CYP (p. ex., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina ou rifapentina) 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*).

Impacto da terapêutica com AAD nos medicamentos metabolizados pelo fígado

A farmacocinética dos medicamentos que são metabolizados pelo fígado (p. ex., medicamentos imunossuppressores, tais como os inibidores da calcineurina) pode ser afetada por alterações na função hepática durante a terapêutica com AAD, relacionadas com a depuração do VHC.

Interações entre Epclusa e outros medicamentos

A Tabela 4 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 4: 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%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO					
					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 4 horas.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antagonistas dos recetores H₂</i>					
Famotidina (dose única de 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg) ^c Famotidina administrada simultaneamente com Epclusa ^d Cimetidina ^e Nizatidina ^e Ranitidina ^e (Aumento do pH gástrico)	Sofosbuvir	↔	↔		Os antagonistas dos recetores H ₂ 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) ^c Famotidina administrada 12 horas antes de Epclusa ^d (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) ^c Omeprazol administrado simultaneamente com Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (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)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Eplusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
Omeprazol (20 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg após ingestão de alimentos) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
Omeprazol administrado 4 horas após Eplusa ^d (Aumento do pH gástrico)	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Efeito sobre as concentrações de amiodarona, velpatasvir e sofosbuvir desconhecido.			A coadministração de amiodarona com um regime contendo sofosbuvir pode causar bradicardia sintomática grave. A utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Eplusa (ver secções 4.4 e 4.8).	
Digoxina	Interação apenas estudada com velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir			A coadministração de Eplusa 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 Eplusa.	
Digoxina (dose única de 0,25 mg) ^f /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)		
ANTICOAGULANTES					
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 Eplusa. 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 Eplusa.	
ANTICONVULSIVANTES					
Fenitoína Fenobarbital (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			Eplusa é contraindicado com fenobarbital e fenitoína (ver secção 4.3).	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
Carbamazepina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Velpatasvir <i>Observado:</i> Sofosbuvir				Epclusa é contraindicado com carbamazepina (ver secção 4.3)
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
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).
ANTIFÚNGICOS					
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) ^d (Inibição da P-gp e CYPs) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e	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)		
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^d (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 (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)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifabutina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Velpatasvir <i>Observado:</i> Sofosbuvir				Epclusa é contraindicado com rifabutina (ver secção 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				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).
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA					
Tenofovir disoproxil fumarato	Epclusa demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir (inibição da P-gp). O aumento na exposição ao tenofovir (AUC e C _{max}) foi de aproximadamente 40-80% durante o tratamento em associação com Epclusa e tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de vários regimes contra o VIH. Os doentes a fazer tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente com Epclusa 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) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Prevê-se que a coadministração de Epclusa com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato diminua a concentração de velpatasvir. A coadministração de Epclusa 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) ^{c, d}	Rilpivirina	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH					
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) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, 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) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, 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)	↔	↔	
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) ^{c, d}	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)	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg duas vezes por dia) ^g + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	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) ^{c, d}	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) ^{c, d}	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	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS					
Hipericão (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa é contraindicado com hipericão (ver secção 4.3).
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE					
Atorvastatina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^d	<i>Observado:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de atorvastatina.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatina	Interação apenas estudada com velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				A coadministração de Epclusa com rosuvastatina aumenta a concentração de rosuvastatina, 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.
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia) ^d	<i>Observado:</i> Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Inibição do OATP1B e BCRP)	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) ^d	<i>Observado:</i> Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Inibição do OATP1B)	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.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona (terapêutica de manutenção com metadona [30 a 130 mg/dia])/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) ^d	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%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMUNOSSUPRESSORES					
Ciclosporina (dose única de 600 mg)/sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^f	Ciclosporina	↔	↔		Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de ciclosporina no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose de ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporina (dose única de 600 mg) ^f /velpatasvir (dose única de 100 mg) ^d	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de ciclosporina no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose de ciclosporina.
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolímus (dose única de 5 mg) ^f /sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^d	Tacrolímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de tacrolímus no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose 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				
CONTRACETIVOS ORAIS					
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) ^d	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) ^d	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 Epclusa.
- 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 Epclusa 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

O perfil de segurança de Epclusa foi determinado em estudos clínicos agrupados de Fase 3 de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e no período pós-comercialização. Não foram identificadas reações adversas a Epclusa nos estudos clínicos. No período pós-comercialização, foram observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco com a utilização de medicamentos contendo SOF em associação com amiodarona, bem como reativação do VHB em doentes coinfectados por VHC/VHB após o tratamento com AAD (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

A avaliação das reações adversas de Epclusa baseia-se em dados de segurança de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização. Todas as reações adversas estão indicadas na Tabela 5. As reações adversas estão a seguir indicadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou muito raras ($< 1/10\ 000$).

Tabela 5: Reações adversas ao medicamento identificadas com Epclusa

Frequência	Reação adversa ao medicamento
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	vômito ^a
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes	erupção cutânea ^b
Pouco frequentes	angioedema ^b

a. Reação adversa observada em doentes pediátricos com idades entre 3 e < 6 anos.

b. Reação adversa identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo sofosbuvir/velpatasvir.

Descrição das reações adversas selecionadas

Arritmias cardíacas

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

Afeções dos tecidos cutâneos

Frequência desconhecida: síndrome de Stevens-Johnson

População pediátrica

As reações adversas observadas foram consistentes com as observadas em estudos clínicos de Epclusa em adultos. O vômito foi observado como uma reação adversa muito frequente a Epclusa em doentes pediátricos com idades entre 3 e < 6 anos. A avaliação de segurança de Epclusa em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos tem por base os dados de um estudo clínico aberto, de fase 2 (Estudo 1143) que incluiu 216 doentes que foram tratados com sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas.

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 adultos saudáveis, não se observaram efeitos desfavoráveis nestes níveis de dose. 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: Antivíricos para uso sistémico; 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% (CE₅₀) 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 6. Os valores da CE₅₀ de sofosbuvir e velpatasvir contra isolados clínicos são apresentados na Tabela 7.

Tabela 6: Atividade de sofosbuvir e velpatasvir contra replicões laboratoriais de comprimento completo ou quiméricos

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

ND = Não disponível

- Valor médio de múltiplas experiências de replicões do mesmo laboratório.
- Para os testes, foram utilizados replicões quiméricos 1b estáveis portadores de genes da NS5B dos genótipos 2b, 5a ou 6a.
- Dados de várias estirpes de replicões de comprimento completo da NS5A ou replicões quiméricos da NS5A portadores de genes da NS5A de comprimento completo que contêm polimorfismos L31 ou M31.
- Dados de um replicão quimérico da NS5A portador dos aminoácidos 9-184 da NS5A.

Tabela 7: Atividade do sofosbuvir e velpatasvir contra replicões transitórias contendo NS5A ou NS5B de isolados clínicos

Genótipo dos replicões	Replicões de isolados clínicos contendo NS5B		Replicões de isolados clínicos contendo NS5A	
	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ 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)
6c	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 replicões 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 replicões.

Resistência

Em cultura de células

Replicões 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 replicões examinados. A mutagênese sítio-dirigida da substituição S282T em replicões 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% (CI₅₀).

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, L311/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 Eplusa 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

infecção 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 infecção 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 infecção 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 clínicos 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 380/1.023 (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 8. 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 Epclusa durante 12 semanas, conforme resumido na Tabela 9. No estudo ASTRAL-3, a VAR Y93H foi detetada no início do estudo em 9% dos doentes tratados com Epclusa.

Tabela 8: 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)

	Epclusa 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 9: RVS12 em doentes com e sem Y93H no início do estudo, Cut-off 1% (conjunto de população para análise da resistência) ASTRAL-3

	Epclusa 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 10.

Tabela 10: 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.

População pediátrica

A presença de VARs da NS5A e da NS5B não teve impacto no resultado do tratamento; todos os doentes com VARs da NS5A (n=29) ou do IN da NS5B (n=6), no início do estudo, obtiveram RVS após 12 semanas de tratamento com Epclusa.

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 antiviricos 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, um estudo de Fase 3 em doentes coinfectados por VHC/VIH-1 com infeção por VHC de genótipo 1 a 6 e um estudo de Fase 2 em doentes com infeção por VHC e DRFT necessitando de diálise, conforme resumido na Tabela 11.

Tabela 11: 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)
GS-US-342-4062	Doentes sem (TN) e com experiência (TE) a tratamento, com ou sem cirrose, com DRFT necessitando de diálise	Epclusa 12 semanas (59)

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 infectados 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 caucasianos, 9% eram de raça negra; 21% apresentavam um índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m²; 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 12 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-1 por genótipos de VHC. Nenhum doente no grupo de placebo obteve RVS12.

Tabela 12: 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 ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Outros ^b	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 infectados 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 infeção 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 caucasianos, 7% eram de raça negra; 33% apresentavam um índice de

massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m²; 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 13 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-2.

Tabela 13: 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 ^a	0/133	5% (6/132)
Outros ^b	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 infetados pelo VHC de genótipo 3 – ASTRAL-3 (estudo 1140)

ASTRAL-3 foi um estudo aberto, aleatorizado que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa 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 Epclusa 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 caucasianos, 9% eram asiáticos, 1% eram de raça negra; 20% apresentavam um índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m²; 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 14 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-3.

Tabela 14: RVS12 no estudo ASTRAL-3 (VHC de genótipo 3)

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

Tabela 15: RVS12 para subgrupos selecionados no estudo ASTRAL-3 (VHC de genótipo 3)

RVS12	Epclusa 12 semanas		SOF+RBV 24 semanas ^a	
	Sem experiência a tratamento (n = 206)	Com experiência a tratamento (n = 71)	Sem experiência a tratamento (n = 201)	Com experiência a tratamento (n = 69)
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 infecção 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 Epclusa durante 12 semanas, Epclusa + RBV durante 12 semanas ou Epclusa 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 caucasianos; 6% eram de raça negra; 42% tinham índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m². 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 infecção 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) ≤ 15 no início do estudo, respetivamente.

A Tabela 16 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-4 por genótipo de VHC.

Tabela 16: RVS12 no estudo ASTRAL-4 por genótipo de VHC

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

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

A Tabela 17 apresenta o resultado virológico de doentes com infecção pelo VHC de genótipo 1 ou 3 no estudo ASTRAL-4.

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

Tabela 17: Resultado virológico de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1 e 3 no estudo ASTRAL-4

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

Tabela 18: 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
Semana 12 pós-tratamento (N=236), % (n/N)					
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
Semana 24 pós-tratamento (N=236), % (n/N)					
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 caucasianos, 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/μl (intervalo: 183–1.513 células/μl).

A Tabela 19 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-5 por genótipo de VHC.

Tabela 19: 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 ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Outros ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genótipo

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

Estudos clínicos em doentes com compromisso renal – Estudo 4062

O Estudo 4062 foi um estudo clínico aberto que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa em 59 doentes infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise. As proporções de doentes com infeção por VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 6 ou indeterminado foram de 42%, 12%, 27%, 7%, 3% e 9%, respetivamente. No início do estudo, 29% dos doentes tinham cirrose, 22% tinham experiência a tratamento, 32% tinham recebido um transplante renal, 92% estavam a fazer hemodiálise e 8% estavam a fazer diálise peritoneal; a duração média a fazer diálise era de 7,3 anos (intervalo: 0 a 40 anos). A taxa de RVS global foi de 95% (56/59); dos três doentes que não alcançaram RVS12, um concluiu o tratamento com Epclusa e recidivou e dois não satisfizeram os critérios de falência virológica.

População pediátrica

A eficácia de 12 semanas de tratamento com sofosbuvir/velpatasvir em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos infetados por VHC foi avaliada num estudo clínico aberto, de fase 2, em 214 doentes com infeção por VHC.

Doentes com idade entre 12 e < 18 anos:

Sofosbuvir/velpatasvir foi avaliado em 102 doentes com idade entre 12 e < 18 anos com infeção por VHC de genótipo 1, 2, 3, 4 ou 6. Um total de 80 doentes (78%) não foram sujeitos a tratamento prévio e 22 doentes (22%) foram sujeitos a tratamento prévio. A idade mediana era de 15 anos (intervalo: 12 a 17); 51% dos doentes eram do sexo feminino; 73% eram caucasianos, 9% eram de raça negra e 11% eram asiáticos; 14% eram hispânicos/latinos; o índice de massa corporal médio era de 22,7 kg/m² (intervalo: 12,9 a 48,9 kg/m²); o peso médio era de 61 kg (intervalo 22 a 147 kg); 58% tinham níveis de ARN de VHC no início do estudo superiores ou iguais a 800 000 UI/ml; as proporções de indivíduos com infeção por VHC de genótipo 1, 2, 3, 4 ou 6 eram de 74%, 6%, 12%, 2% e 6%, respetivamente; nenhum doente tinha cirrose conhecida. A maioria dos doentes (89%) tinha sido infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS foi de 95% no global (97/102), 93% (71/76) em doentes com infeção por VHC de genótipo 1 e 100% em doentes com infeção por VHC de genótipo 2 (6/6), genótipo 3 (12/12),

genótipo 4 (2/2) e genótipo 6 (6/6). Um doente que descontinuou o tratamento precocemente recidivou; os outros quatro doentes que não alcançaram RVS12 não cumpriram os critérios de falência virológica (p. ex. perdidos para seguimento).

Doentes com idade entre 6 e < 12 anos:

Sofosbuvir/velpatasvir foi avaliado em 71 doentes com idade entre 6 e < 12 anos com infecção por VHC de genótipo 1, 2, 3 e 4. Um total de 67 doentes (94%) não tinham experiência a tratamento e 4 doentes (6%) tinham experiência a tratamento. A idade mediana era de 8 anos (intervalo: 6 a 11); 54% dos doentes eram do sexo feminino; 90% eram caucasianos, 6% eram de raça negra e 1% eram asiáticos; 10% eram hispânicos/latinos; o índice de massa corporal médio era de 17,4 kg/m² (intervalo: 12,8 a 30,9 kg/m²); o peso médio era de 30 kg (intervalo 18 a 78 kg); 48% tinham níveis de ARN de VHC no início do estudo superiores ou iguais a 800.000 UI por ml; as proporções de doentes com infecção por VHC de genótipo 1, 2, 3 ou 4 eram de 76%, 3%, 15% e 6%, respetivamente; nenhum doente tinha cirrose conhecida. A maioria dos doentes (94%) tinha sido infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS foi de 93% no global (66/71), 93% (50/54) em doentes com infecção por VHC de genótipo 1, 91% (10/11) em doentes com infecção por VHC de genótipo 3 e 100% em doentes com infecção por VHC de genótipo 2 (2/2) e genótipo 4 (4/4). Um indivíduo apresentou falência virológica durante o tratamento; os outros quatro doentes que não alcançaram RVS12 não cumpriram os critérios de falência virológica (p. ex. perdidos para seguimento).

Doentes com idade entre 3 e < 6 anos:

Sofosbuvir/velpatasvir foi avaliado em 41 indivíduos sem experiência a tratamento com idade entre 3 e < 6 anos com infecção por VHC de genótipo 1, 2, 3 e 4. A idade mediana era de 4 anos (intervalo: 3 a 5); 59% dos indivíduos eram do sexo feminino; 78% eram caucasianos e 7% eram de raça negra; 10% eram hispânicos/latinos; o índice de massa corporal médio era de 17,0 kg/m² (intervalo: 13,9 a 22,0 kg/m²); o peso médio era de 19 kg (intervalo: 13 a 35 kg); 49% tinham níveis de ARN de VHC \geq 800 000 UI por ml; as proporções de indivíduos com infecção por VHC de genótipo 1, 2, 3 ou 4 eram de 78%, 15%, 5% e 2%, respetivamente; nenhum indivíduo tinha cirrose conhecida. A maioria dos indivíduos (98%) tinha sido infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS foi de 83% no global (34/41), 88% (28/32) em indivíduos com infecção por VHC de genótipo 1, 50% (3/6) em indivíduos com infecção por VHC de genótipo 2 e 100% em indivíduos com infecção por VHC de genótipo 3 (2/2) e infecção por VHC de genótipo 4 (1/1). Nenhum indivíduo apresentou recidiva ou falência virológica durante o tratamento. Os sete indivíduos que não alcançaram RVS12 não cumpriram os critérios de falência virológica (p. ex. perdidos para seguimento).

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 AUC₀₋₂₄ 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 µg/ml a 20 µg/ml. A ligação às proteínas de GS-331007 foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [¹⁴C] 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 µg/ml a 1,8 µg/ml. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-sofosbuvir, o GS-331007 foi responsável por aproximadamente > 90% de exposição sistémica total.

O velpatasvir é um substrato de CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 com lenta conversão. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-sofosbuvir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada, respetivamente, 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 Eplusa foram, respetivamente, de 0,5 e 25 horas.

Após uma dose oral única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi de 95%, consistindo aproximadamente em 94% e 0,4%, recuperada, respetivamente, 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-hidroxiado (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 Eplusa 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

É fornecido na Tabela 20 um resumo do efeito de vários graus de compromisso renal (CR) na exposição aos componentes de Eplusa comparativamente a indivíduos com função renal normal, tal como descrito no texto a seguir.

Tabela 20: Efeito de vários graus de compromisso renal nas exposições (AUC) ao sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir comparativamente a indivíduos com função renal normal

	Indivíduos VHC-negativos				Indivíduos infetados por VHC		
	CR ligeiro (TFGe ≥ 50 e < 80 ml/min/1,73 m ²)	CR moderado (TFGe ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m ²)	CR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	DRFT necessitando de diálise		CR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	DRFT necessitando de diálise
				Administrado 1 h antes da diálise	Administrado 1 h após a diálise		
Sofosbuvir	1,6 x \uparrow	2,1 x \uparrow	2,7 x \uparrow	1,3 x \uparrow	1,6 x \uparrow	~2 x \uparrow	1,8 x \uparrow
GS-331007	1,6 x \uparrow	1,9 x \uparrow	5,5 x \uparrow	≥ 10 x \uparrow	≥ 20 x \uparrow	~7 x \uparrow	18 x \uparrow
Velpatasvir	-	-	1,5 x \uparrow	-	-	-	1,4 x \uparrow

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em doentes adultos VHC negativos com compromisso renal ligeiro (TFGe ≥ 50 e < 80 ml/min/1,73 m²), moderado (TFGe ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m²), grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) e em doentes com DRFT necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, em relação a doentes com função renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²). 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.

Em doentes infetados por VHC com compromisso renal grave tratados com 200 mg de sofosbuvir com ribavirina (n=10) ou 400 mg de sofosbuvir com ribavirina (n=10) durante 24 semanas ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n=18) durante 12 semanas, a farmacocinética do sofosbuvir e do GS-331007 foi consistente com a observada em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal grave.

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com uma dose única de 100 mg de velpatasvir em doentes VHC-negativos com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min pela fórmula de *Cockcroft-Gault*).

A farmacocinética do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir foi estudada em doentes infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise tratados com Epclusa (n=59) durante 12 semanas e comparada com doentes sem compromisso renal nos estudos de Fase 2/3 de sofosbuvir/velpatasvir.

Compromisso hepático

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em doentes adultos infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a AUC₀₋₂₄ do sofosbuvir foi respetivamente 126% e 143% mais elevada no compromisso hepático moderado e grave, enquanto a AUC₀₋₂₄ do GS-331007 foi respetivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em doentes adultos 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 adultos 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 (AUC_{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

Em adultos, 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

As exposições a sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos que receberam doses orais uma vez por dia de sofosbuvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg por dia foram similares às de adultos que receberam doses uma vez por dia de sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

A farmacocinética do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir em doentes pediátricos com menos de 3 anos 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 ratinho *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 granulado

Copovidona (E1208)
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose sódica (E468)
Sílica anidra coloidal (E551)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Copolímero de metacrilato butilado básico (E1205)
Talco (E553b)
Ácido esteárico (E570)
Sílica anidra coloidal (E551)
Ácido *L*-tartárico (E344)

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

Saquetas de película de poliéster/alumínio/polietileno dentro de embalagens. Cada embalagem contém 28 saquetas.

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/1/16/1116/003

EU/1/16/1116/004

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

Data da primeira autorização: 06 de julho de 2016

Data da última renovação: 22 de março de 2021

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 (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da AIM deverá apresentar RPS para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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).

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 400 mg/100 mg comprimidos [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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
sofosbuvir/velpatasvir

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

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de sofosbuvir e 50 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/1/16/1116/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos [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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ROTULAGEM DA EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epclusa 200 mg/50 mg granulado revestido em saqueta
sofosbuvir/velpatasvir

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

Cada saqueta contém 200 mg de sofosbuvir e 50 mg de velpatasvir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 saquetas contendo granulado revestido

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/1/16/1116/004 28 saquetas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epclusa 200 mg/50 mg granulado revestido em saqueta [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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epclusa 200 mg/50 mg granulado revestido em saqueta
sofosbuvir/velpatasvir
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

GILEAD

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ROTULAGEM DA EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulado revestido em saqueta
sofosbuvir/velpatasvir

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

Cada saqueta contém 150 mg de sofosbuvir e 37,5 mg de velpatasvir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 saquetas contendo granulado revestido

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/1/16/1116/003 28 saquetas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulado revestido em saqueta [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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulado revestido em saqueta
sofosbuvir/velpatasvir
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

GILEAD

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos revestidos por película Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película sofosbuvir/velpatasvir

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis possíveis
5. Como conservar Epclusa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Se Epclusa tiver sido prescrito para o seu filho, tenha em atenção que todas as informações neste folheto são aplicáveis ao seu filho (neste caso, leia “o seu filho” em vez de “você”).

1. O que é Epclusa e para que é utilizado

Epclusa é um medicamento que contém as substâncias ativas sofosbuvir e velpatasvir. Epclusa é administrado para tratar a infeção crónica (prolongada) pelo vírus da hepatite C em adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 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.

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** (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 infecção 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 ou se estiver a fazer diálise renal**, porque Epclusa não foi completamente estudado em doentes com alguns problemas graves de rins;
- **está a receber um tratamento para infecção 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, uma vez que pode causar uma redução da sua frequência cardíaca potencialmente fatal. O seu médico pode considerar tratamentos diferentes no caso de ter tomado este medicamento. Se o tratamento com Epclusa for necessário, poderá necessitar de monitorização cardíaca adicional.
- 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 dos seus medicamentos 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 atualmente a tomar, ou tiver tomado nos últimos meses, quaisquer medicamentos para problemas cardíacos e se, durante o tratamento, sofrer de:

- frequência cardíaca lenta ou irregular, ou problemas no ritmo cardíaco;
- falta de ar ou agravamento de falta de ar existente;
- dor no peito;
- tonturas;
- palpitações;
- quase desmaio ou 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 com idade inferior a 3 anos. A utilização de Epclusa em doentes com menos de 3 anos de idade não foi 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.

A varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K são 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.

A função do seu fígado pode alterar-se com o tratamento da hepatite C e, portanto, pode afetar outros medicamentos (p. ex., medicamentos usados para suprimir o seu sistema imunitário, etc.). O seu médico pode precisar de monitorizar atentamente estes outros medicamentos que está a tomar e fazer ajustes depois de começar a tomar Epclusa.

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

Alguns medicamentos não devem ser tomados com Epclusa.

- **Não tome com 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 e hepatite B crónica;
- **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 indesejáveis. 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 estes 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 H₂ (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.

Epclusa contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 de Epclusa **em adultos** é de **um comprimido de 400 mg/100 mg uma vez por dia, durante 12 semanas**.

A dose recomendada de Epclusa **em doentes com idade entre 3 e menos de 18 anos** é baseada no **peso. Tome Epclusa conforme indicado pelo seu médico**.

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

Se estiver a tomar um antiácido (medicamentos utilizados para aliviar a azia), 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 (medicamentos utilizados para reduzir a produção de ácido), 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 outra dose.
- Se vomitar **mais de 3 horas após** tomar Epclusa, não necessita tomar outra dose até à hora prevista para tomar a próxima dose.

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 a dose 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 indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- vômito (observado em doentes pediátricos com idades entre 3 e < 6 anos)

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- erupção cutânea

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- inchaço da face, lábios, língua ou garganta (angioedema).

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento com sofosbuvir:

A frequência dos seguintes efeitos indesejáveis é “desconhecida” (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- uma erupção cutânea grave generalizada com pele a descamar que pode ser acompanhada por febre, sintomas semelhantes aos da gripe, bolhas na boca, olhos e/ou órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson).

➔ **Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, informe o seu médico.**

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 ou 200 mg de sofosbuvir e 50 mg de velpatasvir.

- **Os outros componentes são**

Núcleo do comprimido:

Copovidona (E1208), celulose microcristalina (E460), croscarmellose sódica (E468) (ver secção 2 deste folheto), estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película:

Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de ferro vermelho (E172)

Qual o aspeto de Epclusa e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Epclusa 400 mg/100 mg 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.

Os comprimidos revestidos por película de Epclusa 200 mg/50 mg são comprimidos cor-de-rosa, de forma ovalada, gravados com “GSI” num lado do comprimido e com “S/V” no outro lado do comprimido. O comprimido tem 14 mm de comprimento e 7 mm de largura.

Estão disponíveis as seguintes apresentações para comprimidos revestidos por película de 400 mg/100 mg e de 200 mg/50 mg:

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Epclusa 200 mg/50 mg granulado revestido em saqueta
Epclusa 150 mg/37,5 mg granulado revestido em saqueta
sofosbuvir/velpatasvir

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis possíveis
5. Como conservar Epclusa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Se Epclusa tiver sido prescrito para uma criança, tenha em atenção que todas as informações neste folheto são aplicáveis à criança (neste caso, leia “a criança” em vez de “você”).

1. O que é Epclusa e para que é utilizado

Epclusa granulado é um medicamento que contém as substâncias ativas sofosbuvir e velpatasvir que são administradas numa formulação em granulado. Epclusa é administrado para tratar a infeção crónica (prolongada) pelo vírus da hepatite C em adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 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.

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** (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 ou se estiver a fazer diálise renal**, 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, uma vez que pode causar uma redução da sua frequência cardíaca potencialmente fatal. O seu médico pode considerar tratamentos diferentes no caso de ter tomado este medicamento. Se o tratamento com Epclusa for necessário, poderá necessitar de monitorização cardíaca adicional.
- 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 dos seus medicamentos 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 atualmente a tomar, ou tiver tomado nos últimos meses, quaisquer medicamentos para problemas cardíacos e se, durante o tratamento, sofrer de:

- frequência cardíaca lenta ou irregular, ou problemas no ritmo cardíaco;
- falta de ar ou agravamento de falta de ar existente;
- dor no peito;
- tonturas;
- palpitações;
- quase desmaio ou 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 com idade inferior a 3 anos. A utilização de Epclusa em doentes com menos de 3 anos de idade não foi 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.

A varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K são 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.

A função do seu fígado pode alterar-se com o tratamento da hepatite C e, portanto, pode afetar outros medicamentos (p. ex., medicamentos usados para suprimir o seu sistema imunitário, etc.). O seu médico pode precisar de monitorizar atentamente estes outros medicamentos que está a tomar e fazer ajustes depois de começar a tomar Epclusa.

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

Alguns medicamentos não devem ser tomados com Epclusa.

- **Não tome com 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 e a hepatite B crónica;
- **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 indesejáveis. 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 estes podem reduzir a quantidade de velpatasvir no seu sangue. Estes medicamentos incluem:
 - antiácidos (tais como hidróxido de magnésio/alumínio ou carbonato de cálcio). Estes devem ser tomados pelo menos 4 horas antes ou 4 horas depois de Epclusa;
 - inibidores da bomba de protões (tais como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol). Epclusa deve ser tomado com alimentos 4 horas antes de utilizar um inibidor da bomba de protões.
 - antagonistas dos recetores H₂ (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.

Epclusa granulado contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Epclusa granulado contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Epclusa deve ser tomado conforme indicado pelo seu médico. O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo deve tomar Epclusa e quantas saquetas deve tomar.

A dose recomendada é **todo o conteúdo da(s) saqueta(s), tomado uma vez por dia** com ou sem alimentos.

Dar Epclusa granulado com alimentos para ajudar a engolir:

1. Segure a saqueta com a linha de corte para cima
2. Agite a saqueta cuidadosamente para assentar o conteúdo
3. Abra a saqueta rasgando-a ao longo da linha de corte, ou utilize uma tesoura para cortar pela linha
4. Verta cuidadosamente todo o conteúdo da saqueta sobre uma ou mais colheres cheias de alimentos moles não ácidos tais como gelado ou xarope de chocolate a uma temperatura igual ou inferior à temperatura ambiente. **Não** utilize alimentos à base de fruta tais como sorvete ou caldo de maçã pois estes são ácidos
5. Certifique-se de que não fica nenhum granulado na saqueta
6. Tome todo o granulado dentro de 15 minutos depois de misturar cuidadosamente com alimentos
7. Engula a combinação de alimentos e granulado sem mastigar para evitar um sabor amargo. Certifique-se de que todo o alimento é comido.

Dar Epclusa granulado sem alimentos ou água ou com água para ajudar a engolir:

1. Segure a saqueta com a linha de corte para cima
2. Agite a saqueta cuidadosamente para assentar o conteúdo
3. Abra a saqueta rasgando-a ao longo da linha de corte, ou utilize uma tesoura para cortar pela linha
4. O granulado pode ser tomado diretamente colocado na boca e engolido sem mastigar para evitar um sabor amargo ou com líquidos não ácidos como água. **Não** utilize sumos de fruta, por exemplo maçã, arando, uva, laranja, ananás, pois estes são ácidos
5. Certifique-se de que não fica nenhum granulado na saqueta
6. Engula todo o granulado.

Se estiver a tomar um antiácido (medicamentos utilizados para aliviar a azia), 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 (medicamentos utilizados para reduzir a produção de ácido), 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 outra dose.
- Se vomitar **mais de 3 horas após** tomar Epclusa, não necessita tomar outra dose até à hora prevista para tomar a próxima dose.

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 a saqueta e a embalagem 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 a dose 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 indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- vómito (observado em doentes pediátricos com idades entre 3 e < 6 anos)

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- erupção cutânea

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- inchaço da face, lábios, língua ou garganta (angioedema).

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento com sofosbuvir:

A frequência dos seguintes efeitos indesejáveis é “desconhecida” (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- uma erupção cutânea grave generalizada com pele a descamar que pode ser acompanhada por febre, sintomas semelhantes aos da gripe, bolhas na boca, olhos e/ou órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson).

➔ Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 na saqueta 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.

- **Epclusa 150 mg/37,5 mg granulado revestido em saqueta** contém 150 mg de sofosbuvir e 37,5 mg de velpatasvir
- **Epclusa 200 mg/50 mg granulado revestido em saqueta** contém 200 mg de sofosbuvir e 50 mg de velpatasvir.
- **Os outros componentes são** copovidona (E1208), lactose mono-hidratada (ver secção 2 deste folheto), celulose microcristalina (E460), croscarmelose sódica (E468) (ver secção 2 deste folheto), sílica anidra coloidal (E551), estearato de magnésio (E470b), hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), copolímero de metacrilato butilado (E1205), talco (E553b), ácido esteárico (E570), ácido *L*-tartárico (E334).

Qual o aspeto de Epclusa e conteúdo da embalagem

O granulado é branco a esbranquiçado e está contido numa saqueta.

Está disponível a seguinte apresentação:

- embalagens exteriores contendo 28 saquetas

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 SRL-BV
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>.