

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg și velpatasvir 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, în formă de diamant, de culoare roz, cu dimensiunile de 20 mm x 10 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „7916” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epclusa este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Epclusa trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu infecție cu VHC.

Doze

Doza recomandată de Epclusa este de un comprimat administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Tabelul 1: Tratamentul recomandat și durata pentru toate genotipurile de VHC

Populația de pacienți ^a	Tratamentul și durata
Pacienți fără ciroză hepatică și pacienți cu ciroză hepatică compensată	Epclusa timp de 12 săptămâni Poate fi luată în considerare adăugarea de ribavirină pentru pacienții cu infecție de genotip 3, cu ciroză hepatică compensată (vezi pct. 5.1).
Pacienți cu ciroză hepatică decompensată	Epclusa + ribavirină timp de 12 săptămâni

a. Include pacienți cu infecție concomitentă cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și pacienți cu infecție cu VHC recurentă post-transplant hepatic (vezi pct. 4.4).

La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul care conține ribavirină.

Se recomandă următoarele doze în cazul în care doza de ribavirină este fracționată în două prize zilnice și administrată împreună cu alimente:

Tabelul 2: Recomandări privind dozele de ribavirină la administrarea împreună cu Epclusa la pacienți cu ciroză hepatică decompensată

Pacient	Doza de ribavirină
Ciroză hepatică clasa B conform clasificării Child-Pugh-Turcotte (CPT), pre-transplant	1000 mg pe zi pentru pacienții cu greutate corporală < 75 kg și 1200 mg pentru cei cu greutate corporală ≥ 75 kg
Ciroză hepatică clasa C conform clasificării CPT, pre-transplant Clasa B sau C conform clasificării CPT, post-transplant	Doză inițială de 600 mg, care poate fi titrată până la maxim 1000/1200 mg (1000 mg pentru pacienții cu greutate corporală < 75 kg și 1200 mg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 75 kg) dacă este bine tolerată. Dacă doza inițială nu este bine tolerată, doza trebuie redusă după cum este indicat din punct de vedere clinic, pe baza valorilor hemoglobinei.

Dacă se utilizează ribavirină la pacienții cu infecție de genotip 3 cu ciroză hepatică compensată (pre-transplant sau post-transplant), doza recomandată de ribavirină este de 1000/1200 mg (1000 mg pentru pacienții cu greutate corporală < 75 kg și 1200 mg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 75 kg).

Pentru modificări ale dozei de ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul care conține ribavirină.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia un alt comprimat de Epclusa dacă apar vărsături în interval de 3 ore de la administrarea dozei. Dacă apar vărsături la mai mult de 3 ore după administrarea dozei, nu este necesară administrarea unui alt comprimat de Epclusa (vezi pct. 5.1).

Dacă pacienții omit o doză de Epclusa și realizează acest lucru la mai puțin de 18 ore de la momentul când doza trebuia luată în mod obișnuit, trebuie sfătuiți să ia comprimatul cât mai curând posibil; următoarea doză trebuie luată la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 18 ore, pacienții trebuie sfătuiți să aștepte și să ia următoarea doză de Epclusa la ora obișnuită. Pacienții trebuie sfătuiți să nu ia o doză dublă de Epclusa.

Pacienți la care o schemă de tratament conținând un medicament care țintește NS5A a înregistrat un eșec

Poate fi luată în considerare asocierea Epclusa + ribavirină timp de 24 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Vârștnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Siguranța și eficacitatea Epclusa nu au fost evaluate la pacienții cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/min și 1,73 m²) sau cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasele A, B sau C conform clasificării CPT) (vezi pct. 5.2). Siguranța și eficacitatea Epclusa au fost evaluate la pacienți cu ciroză hepatică clasa B conform clasificării CPT, dar nu și la pacienți cu ciroză hepatică clasa C conform clasificării CPT (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Epclusa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pacienții trebuie sfătuiți să înghită comprimatul întreg, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Din cauza gustului amar, se recomandă evitarea mestecării sau zdrobirii comprimatului filmat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai gp-P și ai CYP

Medicamente care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) sau ai citocromului P450 (CYP) (rifampicină, rifabutină, sunătoare [*Hypericum perforatum*], carbamazepină, fenobarbital și fenitoină). Administrarea concomitentă va determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir sau velpatasvir și poate duce la pierderea eficacității Epclusa (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Epclusa nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin sofosbuvir.

Bradycardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează cu amiodarona administrată concomitent, cu sau fără alte medicamente care scad frecvența cardiacă. Mecanismul nu este stabilit.

Utilizarea concomitentă a amiodaronei a fost limitată pe parcursul dezvoltării clinice a sofosbuvirului. Aceste cazuri pot pune viața în pericol, prin urmare amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează Epclusa numai atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă supravegherea atentă a pacienților în momentul inițierii tratamentului cu Epclusa. Pacienții identificați că prezintă un risc crescut de bradiaritmie trebuie supravegheați în permanență timp de 48 ore, într-un mediu spitalicesc adecvat.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, trebuie efectuată o supraveghere corespunzătoare și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Epclusa.

De asemenea, toți pacienții tratați concomitent cu Epclusa și amiodaronă, cu sau fără alte medicamente care scad frecvența cardiacă, trebuie avertizați și cu privire la simptomele asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

Pacienți la care o schemă de tratament conținând un medicament care țintește NS5A a înregistrat un eșec

Nu sunt disponibile date clinice care să susțină eficacitatea sofosbuvirului/velpatasvirului pentru tratamentul pacienților la care tratamentul cu o schemă conținând un alt inhibitor al NS5A a înregistrat un eșec. Cu toate acestea, pe baza variantelor NS5A asociate cu rezistența (VAR), observate în general la pacienții la care tratamentul cu scheme conținând un alt inhibitor al NS5A a înregistrat un eșec, pe baza farmacologiei *in vitro* a velpatasvirului și a rezultatelor tratamentului cu sofosbuvir/velpatasvir la pacienții netratați anterior cu un medicament care țintește NS5A, cu VAR inițiale ale NS5A, înrolați în studiile ASTRAL, tratamentul cu Epclusa + RBV timp de 24 săptămâni poate fi luat în considerare pentru pacienții la care o schemă conținând NS5A a înregistrat un eșec și despre care se consideră că prezintă un risc crescut de progresie clinică a bolii, și pentru care nu există opțiuni de tratament alternative.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Siguranța Epclusa nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²) sau cu IRST, la care este necesară hemodializa. În cazul în care Epclusa se utilizează în asociere cu ribavirină, trebuie consultat, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină, pentru pacienții cu un clearance al creatininei < 50 ml/min (vezi pct. 5.2).

Utilizare concomitentă cu inductori moderați ai gp-P sau inductori moderați ai CYP

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P sau ai CYP (de exemplu oxcarbazepină, modafinil sau efavirenz) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatiche de sofosbuvir sau velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Epclusa (vezi pct. 4.5).

Utilizare concomitentă cu anumite scheme de tratament antiretroviral pentru HIV

S-a demonstrat că Epclusa determină creșterea expunerii la tenofovir, în special atunci când se utilizează împreună cu o schemă de tratament pentru HIV, care conține fumarat de tenofovir disoproxil și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (ritonavir sau cobicistat). Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Epclusa și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile potențiale asociate cu administrarea concomitentă de Epclusa și comprimatul conținând o asociere de doze fixe de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau fumarat de tenofovir disoproxil împreună cu un inhibitor al proteazei HIV (de exemplu atazanavir sau darunavir) potențat, în special la pacienții cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții cărora li se administrează Epclusa concomitent cu elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau cu fumarat de tenofovir disoproxil și un inhibitor al proteazei HIV potențat trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate tenofovirului. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fumarat de tenofovir disoproxil, emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil pentru recomandări privind monitorizarea renală.

Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului pentru VHC cu un antiviral cu acțiune directă. La pacienții cu diabet care încep tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă.

Infecția concomitentă cu VHC/VHB (virusul hepatitic B)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screeningul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Ciroză hepatică clasa C conform clasificării CPT

Siguranța și eficacitatea Epclusa nu au fost evaluate la pacienții cu ciroză hepatică clasa C conform clasificării CPT (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Pacienți cărora li s-a efectuat transplant hepatic

Siguranța și eficacitatea Epclusa în tratamentul infecției cu VHC la pacienții post-transplant hepatic nu au fost evaluate. Tratamentul cu Epclusa în conformitate cu recomandările privind dozele (vezi pct. 4.2) trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece Epclusa conține sofosbuvir și velpatasvir, la utilizarea Epclusa poate apărea oricare dintre interacțiunile care au fost identificate separat pentru fiecare dintre aceste substanțe active.

Potențialul Epclusa de a influența alte medicamente

Velpatasvirul este un inhibitor al proteinei transportoare de medicamente gp-P, al proteinei de rezistență la neoplasmul mamar (BCRP, *breast cancer resistance protein*), al polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 și al OATP1B3. Administrarea Epclusa concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale acestor proteine transportoare poate determina creșterea expunerii la aceste medicamente. Vezi Tabelul 3 pentru exemple de interacțiuni cu substraturi sensibile ale gp-P (digoxină), BCRP (rosuvastatină) și OATP (pravastatină).

Potențialul altor medicamente de a influența Epclusa

Sofosbuvirul și velpatasvirul sunt substraturi ale proteinelor transportoare de medicamente gp-P și BCRP. Velpatasvirul este și un substrat al proteinei transportoare de medicamente OATP1B. *In vitro*, s-a observat un turnover metabolic lent al velpatasvirului mediat de CYP2B6, CYP2C8 și CYP3A4. Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P sau inductori puternici ai CYP2B6, CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu rifampicină, rifabutină, sunătoare, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir sau velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al sofosbuvirului/velpatasvirului. Este contraindicată utilizarea acestor medicamente concomitent cu Epclusa (vezi pct. 4.3). Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P sau inductori moderați ai CYP (de exemplu oxcarbazepină, modafinil sau efavirenz) pot determina scăderea concentrației plasmatice de sofosbuvir sau velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Epclusa (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă cu medicamente care inhibă gp-P sau BCRP poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir sau velpatasvir. Medicamentele care inhibă OATP, CYP2B6, CYP2C8 sau CYP3A4 pot determina creșterea concentrației plasmatice de velpatasvir. Nu se preconizează interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic cu Epclusa, mediate de inhibitorii gp-P, BCRP, OATP sau CYP450; Epclusa poate fi administrat concomitent cu inhibitorii ai gp-P, BCRP, OATP sau CYP.

Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor INR (International Normalised Ratio) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu Epclusa.

Interacțiuni între Epclusa și alte medicamente

Tabelul 3 prezintă o enumerare a interacțiunilor medicamentoase stabilite sau potențial semnificative din punct de vedere clinic („↔”: valorile intervalului de încredere [ÎÎ] de 90% pentru raportul mediilor geometrice ale celor mai mici pătrate [GLSM, *geometric least-squares mean*] au fost cuprinse între limitele intervalului de interacțiune predefinit; „↑”: valorile s-au extins peste limita superioară a intervalului de interacțiune predefinit; „↓”: valorile s-au extins sub limita inferioară a intervalului de interacțiune predefinit). Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studii efectuate fie cu combinația sofosbuvir/velpatasvir, fie cu velpatasvir și sofosbuvir administrate individual, fie sunt interacțiuni medicamentoase preconizate care pot apărea la utilizarea sofosbuvirului/velpatasvirului. Tabelul nu include toate posibilitățile.

Tabelul 3: Interacțiuni între Epclusa și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
MEDICAMENTE PENTRU SCĂDEREA ACIDITĂȚII					
					Solubilitatea velpatasvirului scade pe măsura creșterii pH-ului. Se preconizează că medicamentele care determină creșterea pH-ului gastric vor determina scăderea concentrației plasmatice de velpatasvir.
<i>Antiacide</i>					
de exemplu hidroxid de aluminiu sau de magneziu, carbonat de calciu (Creșterea pH-ului gastric)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomandă administrarea separată a antiacidului la un interval 4 ore față de administrarea Epclusa.
<i>Antagoniști ai receptorilor H₂</i>					
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg) ^c Famotidină administrată simultan cu Epclusa ^d Cimetidină ^e Nizatidină ^e Ranitidină ^e (Creșterea pH-ului gastric)	Sofosbuvir	↔	↔		Antagoniștii receptorilor H ₂ pot fi administrați simultan cu Epclusa sau decalat față de acesta, într-o doză care nu depășește dozele comparabile cu administrarea de două ori pe zi a famotidinei 40 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg) ^c Famotidină administrată cu 12 ore înainte de Epclusa ^d (Creșterea pH-ului gastric)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
<i>Inhibitori ai pompei de protoni</i>					
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg în condiții de repaus alimentar) ^c Omeprazol administrat simultan cu Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Creșterea pH-ului gastric)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni nu este recomandată. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă, Epclusa trebuie administrat împreună cu alimente și cu 4 ore înainte de utilizarea inhibitorului pompei de protoni, în doze maxime comparabile cu omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg în condiții de aport alimentar) ^c Omeprazol administrat la 4 ore după Epclusa ^d (Creșterea pH-ului gastric)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ANTIARITMICE					
Amiodaronă	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor plasmatice de amiodaronă, velpatasvir și sofosbuvir.				A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu Epclusa, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8).
Digoxină	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir				Administrarea Epclusa concomitent cu digoxină poate determina creșterea concentrației plasmatice de digoxină. Sunt necesare măsuri de precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxină în cazul administrării concomitente cu Epclusa.
Digoxină (doză unică de 0,25 mg) ^f /velpatasvir (doză unică de 100 mg) (Inhibarea gp-P)	Nu a fost studiat-efectul asupra expunerii la velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir <i>S-a observat:</i> Digoxină				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
ANTICOAGULANTE					
Dabigatran etexilat (Inhibarea gp-P)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomandă monitorizarea clinică, identificarea semnelor de hemoragie și anemie, în cazul administrării Epclusa concomitent cu dabigatran etexilat. Efectuarea unui test de coagulare contribuie la identificarea pacienților cu risc crescut de hemoragie din cauza expunerii crescute la dabigatran.
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.				Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Epclusa.
ANTICONVULSIVANTE					
Carbamazepină Fenitoină Fenobarbital (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu carbamazepină, fenobarbital și fenitoină, inductori puternici ai gp-P și ai CYP (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu oxcarbazepină va determina scăderi ale concentrației plasmatice de sofosbuvir și velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
ANTIFUNGICE					
Ketoconazol	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir				Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg de două ori pe zi)/velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^d	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la ketoconazol. <i>Se preconizează:</i> ↔ Ketoconazol				
(Inhibarea gp-P și a CYP) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e	<i>S-a observat:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
ANTIMICOBACTERIENE					
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^d (Inducerea gp-P și a CYP)	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la rifampicină. <i>Se preconizează:</i> ↔ Rifampicină <i>S-a observat:</i> Sofosbuvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu rifampicina, un inductor puternic al gp-P și al CYP (vezi pct. 4.3).
	↓	↓			
		0,23 (0,19, 0,29)	0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/velpatasvir (doză unică de 100 mg) (Inducerea gp-P și a CYP)	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la rifampicină. <i>Se preconizează:</i> ↔ Rifampicină <i>S-a observat:</i> Velpatasvir				
	↓	↓			
		0,29 (0,23, 0,37)	0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutină Rifapentină (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu rifabutină, un inductor puternic al gp-P și al CYP (vezi pct. 4.3). Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu rifapentina va determina scăderea concentrației de sofosbuvir și velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ					
Fumarat de tenofovir disoproxil	S-a demonstrat că Epclusa determină creșterea expunerii la tenofovir (inhibarea gp-P). Creșterea expunerii la tenofovir (ASC și C _{max}) a fost de aproximativ 40-80% în timpul tratamentului concomitent cu Epclusa și fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină ca parte a diferitelor scheme de tratament pentru HIV. Pacienții cărora li se administrează fumarat de tenofovir disoproxil concomitent cu Epclusa trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate cu fumaratul de tenofovir disoproxil. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul care conține fumarat de tenofovir disoproxil, pentru recomandări privind monitorizarea renală (vezi pct. 4.4).				

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%)^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C_{max}	ASC	C_{min}	
Efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (600/200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil va determina scăderea concentrației de velpatasvir. Administrarea Epclusa concomitent cu scheme de tratament care conțin efavirenz nu este recomandată (vezi pct. 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)	
Emtricitabină/ rilpivirină /fumarat de tenofovir disoproxil (200/25/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Rilpivirină	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau emtricitabină/rilpivirină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV					
Atazanavir potențat cu ritonavir (300/100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, atazanavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	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 potențat cu ritonavir (800/100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, darunavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir potențat cu ritonavir (4x200 mg/50 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, lopinavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	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)	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI INTEGRAZEI					
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi) ^g + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, raltegravir sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir alafenamidă (150/150/200/10 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir alafenamidă.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Tenofovir alafenamidă	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (150/150/200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutegravir (50 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE					
Sunătoare (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa împreună cu preparate care conțin sunătoare, un inductor puternic al gp-P și al CYP (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI					
Rosuvastatină	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir				Administrarea Epclusa concomitent cu rosuvastatina determină creșterea concentrației plasmatice de rosuvastatină, care este asociată cu un risc crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Rosuvastatina, într-o doză care nu depășește 10 mg, poate fi administrată concomitent cu Epclusa.
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg)/velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d (Inhibarea OATP1B și a BCRP)	<i>S-a observat:</i> Rosuvastatină	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatină	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir				Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau pravastatină.
Pravastatină (doză unică de 40 mg)/velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d (Inhibarea OATP1B)	<i>S-a observat:</i> Pravastatină	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir				
Alte statine	<i>Se preconizează:</i> ↑ Statine				Nu se pot exclude interacțiunile cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei. În cazul administrării concomitente cu Epclusa, trebuie monitorizate cu atenție reacțiile adverse la statine și trebuie luată în considerare utilizarea unor doze reduse de statine, în cazul în care acestea sunt necesare.
ANALGEZICE NARCOTICE					
Metadonă (Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la 130 mg/zi])/sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) ^d	R-metadonă	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau metadonă.
	S-metadonă	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Metadonă	Interacțiunea a fost studiată numai cu sofosbuvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir				

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
IMUNOSUPRESOARE					
Ciclosporină (doză unică de 600 mg)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^f	Ciclosporină	↔	↔		Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau ciclosporină.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciclosporină (doză unică de 600 mg) ^f /velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^d	Ciclosporină	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Tacrolimus (5 mg o dată pe zi) ^f /sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau tacrolimus.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimus	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la velpatasvir. <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir				
CONTRACEPTIVE ORALE					
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Raportul mediilor (Î 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentele administrate concomitent exclusiv cu un medicament de studiu sau în asociere cu ambele medicamente de studiu. Niciun efect = 1,00.

b. Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.

c. Administrat ca Epclusa.

d. Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.

e. Acestea sunt medicamente din cadrul aceleiași clase, pentru care se preconizează interacțiuni similare.

f. Limita intervalului de bioechivalență/echivalență 80-125%.

g. Intervalul de 50-200% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sofosbuvirului, velpatasvirului sau a Epclusa la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Sofosbuvir

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nu a fost posibilă estimarea exactă a valorilor limită pentru expunerea la sofosbuvir la șobolan, comparativ cu expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

Velpatasvir

Studiile la animale au evidențiat o posibilă legătură cu toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea de Epclusa în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul, metaboliții sofosbuvirului sau ai velpatasvirului se excretă în laptele uman.

Datele farmacocinetice disponibile la animale au evidențiat excreția velpatasvirului și a metaboliților sofosbuvirului în lapte.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Prin urmare, Epclusa nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul Epclusa asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale sofosbuvirului sau velpatasvirului asupra fertilității.

În cazul administrării Epclusa concomitent cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru recomandări detaliate privind sarcina, contracepția și alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Epclusa nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței Epclusa s-a bazat pe datele cumulate provenite din studii clinice de fază 3 efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 (cu sau fără ciroză hepatică compensată), care au inclus 1035 pacienți cărora li s-a administrat Epclusa timp de 12 săptămâni.

Procentul de pacienți la care tratamentul a fost întrerupt definitiv din cauza evenimentelor adverse a fost de 0,2%, iar procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers sever a fost de 3,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat Epclusa timp 12 săptămâni. În studiile clinice, cefaleea, fatigabilitatea și greața au fost cele mai frecvente (incidență $\geq 10\%$) evenimente adverse asociate tratamentului raportate la pacienții tratați cu Epclusa timp de 12 săptămâni. Acestea și alte evenimente adverse au fost raportate cu o frecvență similară la pacienții cărora li s-a administrat placebo, comparativ cu pacienții tratați cu Epclusa.

Pacienți cu ciroză hepatică decompensată

Profilul de siguranță al Epclusa a fost evaluat în cadrul unui studiu în regim deschis, în care pacienților cu ciroză hepatică clasa B conform clasificării CPT li s-a administrat Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 90), Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni (n = 87) sau Epclusa timp de 24 săptămâni (n = 90). Evenimentele adverse observate au fost în concordanță cu sechelele clinice preconizate pentru boala hepatică decompensată sau cu profilul de toxicitate cunoscut al ribavirinei pentru pacienții cărora li s-a administrat Epclusa în asociere cu ribavirină.

În rândul celor 87 pacienți tratați cu Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni, au apărut scăderi ale valorilor hemoglobinei la valori mai mici de 10 g/dl și 8,5 g/dl în cursul tratamentului, la 23% și respectiv 7% dintre pacienți. Administrarea de ribavirină a fost întreruptă la 15% dintre pacienții tratați cu Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni, din cauza evenimentelor adverse.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Aritmii cardiace

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează cu amiodarona și/sau alte medicamente administrată concomitent, care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Afecțiuni cutanate

Cu frecvență necunoscută: sindromul Stevens-Johnson

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele maxime documentate pentru sofosbuvir și velpatasvir au fost o doză unică de 1200 mg și respectiv o doză unică de 500 mg. În studiile respective efectuate la voluntari sănătoși, nu s-au observat efecte nefavorabile la aceste valori ale dozelor, iar evenimentele adverse au fost similare din punct de vedere al frecvenței și severității cu cele raportate pentru grupurile la care s-a administrat placebo. Nu se cunosc efectele unor doze/expuneri mai mari.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Epclusa. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate. Abordarea terapeutică a supradozajului cu Epclusa constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Hemodializa poate elimina în mod eficient metabolitul circulant principal al sofosbuvirului, GS-331007, cu o rată de eliminare de 53%. Este puțin probabil ca hemodializa să poată elimina în mod semnificativ velpatasvirul, deoarece velpatasvirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antiviral cu acțiune directă, codul ATC: J05AP55

Mecanism de acțiune

Sofosbuvirul este un inhibitor pan-genotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care prezintă un rol esențial în replicarea virală. Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat intracelular, cu formarea analogului trifosfat al uridinei (GS-461203), activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului. GS-461203 (metabolitul activ al sofosbuvirului) nu este

nici inhibitor al ADN- sau ARN-polimerazelor umane și nici inhibitor al ARN-polimerazei mitocondriale.

Velpatasvirul este un inhibitor al VHC, care țintește proteina NS5A a VHC, care prezintă un rol esențial atât pentru replicarea ARN-ului, cât și pentru formarea virionilor VHC. Studiile *in vitro* privind selecția rezistenței și rezistența încrucișată evidențiază faptul că velpatasvirul țintește NS5A, ca mod de acțiune.

Activitate antivirală

Valorile concentrației efective 50% (CE₅₀) a sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva repliconilor cu lungime completă sau chimerici care codifică secvențe NS5B și NS5A din tulpinilor de laborator sunt detaliate în Tabelul 4. Valorile CE₅₀ a sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva izolatelor clinice sunt detaliate în Tabelul 5.

Tabelul 4: Activitatea sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva repliconilor de laborator cu lungime completă sau chimerici

Genotipul repliconului	CE ₅₀ a sofosbuvirului, nM ^a	CE ₅₀ a velpatasvirului, 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	NSC	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	NSC	0,130 ^d

NSC = nu se cunoaște (nu există date disponibile)

a. Valoarea medie provenită din mai multe experimente cu același replicon de laborator.

b. Pentru testare s-au utilizat repliconi 1b chimerici purtători ai genelor NS5B din genotipurile 2b, 5a sau 6a.

c. Date provenite de la diferite tulpini de repliconi NS5A cu lungime completă sau repliconi NS5A chimerici purtători ai genelor NS5A cu lungime completă, care conțin polimorfisme L31 sau M31.

d. Date provenite de la repliconi NS5A chimerici purtători ai aminoacizilor 9-184 ai NS5A.

Tabelul 5: Activitatea sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva repliconilor tranzitorii conținând NS5A sau NS5B din izolate clinice

Genotipul repliconului	Repliconi conținând NS5B din izolate clinice		Repliconi conținând NS5A din izolate clinice	
	Număr de izolate clinice	Median sofosbuvir EC ₅₀ , nM (interval)	Număr de izolate clinice	CE ₅₀ mediană a velpatasvirului, nM (interval)
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	NSC	NSC	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NSC	NSC	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NSC	NSC	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NSC	NSC	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NSC	NSC	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NSC	NSC	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	NSC	NSC	15	0,024 (0,005-0,433))

NSC = nu se cunoaște (nu există date disponibile)

Prezența serului uman în concentrație de 40% nu a avut niciun efect asupra activității anti-VHC a sofosbuvirului, dar a determinat scăderea de 13 ori a activității anti-VHC a velpatasvirului împotriva repliconilor VHC de genotip 1a.

Evaluarea sofosbuvirului în asociere cu velpatasvirul nu a evidențiat niciun efect antagonist din punct de vedere al reducerii valorilor ARN VHC la nivelul celulelor repliconilor.

Rezistența

În culturi de celule

În culturi de celule, pentru multiple genotipuri, incluzând 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și 6a, s-a observat apariția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la sofosbuvir. Sensibilitatea redusă la sofosbuvir a fost asociată cu substituția primară S282T la nivelul NS5B la toate genotipurile de repliconi examinate. Mutageneza dependentă de situs la nivelul substituției S282T în repliconi de genotip 1 până la 6 a fost asociată cu o sensibilitate la sofosbuvir de 2 până la 18 ori mai redusă și a diminuat capacitatea de replicare virală cu 89% până la 99%, comparativ cu tipul sălbatic corespunzător. În cadrul testărilor biochimice, capacitatea trifosfatului de sofosbuvir activ (GS-461203) de a inhiba polimeraza NS5B recombinantă provenită de la genotipurile 1b, 2a, 3a și 4a care exprimă substituția S282T a fost scăzută comparativ cu capacitatea sa de a inhiba polimeraza NS5B recombinantă de tip sălbatic, astfel cum indică creșterea de 8,5 până la 24 ori a concentrației inhibitorii 50% (CI₅₀).

In vitro, selecția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la velpatasvir a fost efectuată în culturi de celule, pentru multiple genotipuri, incluzând 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a și 6a. Variantele au fost selectate la pozițiile 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 și 93 asociate cu rezistența ale NS5A. Variantele asociate cu rezistența (VAR) selectate la 2 sau mai multe genotipuri au fost F28S, L31I/V și Y93H. Mutageneza dependentă de situs la nivelul VAR ale NS5A cunoscute a evidențiat faptul că substituțiile care determină o scădere > 100 de ori a sensibilității la velpatasvir sunt M28G, A92K și Y93H/N/R/W la genotipul 1a, A92K la genotipul 1b, C92T și Y93H/N la genotipul 2b, Y93H la genotipul 3 și L31V și P32A/L/Q/R la genotipul 6. Niciuna dintre substituțiile individuale testate la genotipurile 2a, 4a sau 5a nu a determinat o scădere > 100 de ori a sensibilității la velpatasvir. Asocierile acestor variante au evidențiat adesea scăderi mai mari ale sensibilității la velpatasvir comparativ cu VAR unice fără asocieri.

În studii clinice

Studii la pacienți fără ciroză hepatică și la pacienți cu ciroză hepatică compensată

Pentru o analiză coroborată privind pacienții fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, cărora li s-a administrat Epclusa timp de 12 săptămâni în cadrul a trei studii de fază 3, 12 pacienți (2 cu genotip 1 și 10 cu genotip 3) au putut fi incluși în analiza privind rezistența, întrucât au prezentat eșec virusologic. Un alt pacient cu infecție cu VHC de genotip 3 la momentul inițial s-a reinfectat cu VHC cu genotip 1a la momentul eșecului virusologic și a fost exclus din analiza virusologică. La niciun pacient cu infecție cu VHC de genotip 2, 4, 5 sau 6 nu s-a înregistrat eșec virusologic.

Dintre cei 2 pacienți cu genotip 1 la care s-a înregistrat eșecul virusologic, un pacient prezenta virus cu VAR Y93N apărută la nivelul NS5A, iar celălalt pacient prezenta virus cu VAR L31I/V și Y93H apărute la nivelul NS5A la momentul eșecului virusologic. Ambii pacienți prezentau la momentul inițial virus cu VAR ale NS5A. La cei 2 pacienți nu s-au observat VAR asociate cu rezistența la inhibitorii nucleozidici (IN) ai NS5B la momentul eșecului virusologic.

Dintre cei 10 pacienți cu genotip 3 la care s-a înregistrat eșecul virusologic, s-a observat Y93H la toți cei 10 pacienți, la momentul eșecului virusologic (la 6 pacienți a apărut Y93H post-tratament și 4 pacienți prezentau Y93H la momentul inițial și post-tratament). La cei 10 pacienți nu s-au observat VAR asociate cu rezistența la IN ai NS5B la momentul eșecului virusologic.

Studii la pacienți cu ciroză hepatică decompensată

În cadrul unui studiu de fază 3 efectuat la pacienți cu ciroză hepatică decompensată, cărora li s-a administrat Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni, 3 pacienți (1 cu genotip 1 și 2 cu genotip 3) au putut fi incluși în analiza privind rezistența, întrucât au prezentat eșec virusologic. La niciun pacient cu infecție cu VHC de genotip 2 sau 4 din grupul de tratament cu Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni nu s-a înregistrat eșec virusologic.

Pacientul cu VHC de genotip 1 la care s-a înregistrat eșec virusologic nu prezenta VAR ale NS5A sau NS5B la momentul eșecului virusologic.

Dintre cei 2 pacienți cu genotip 3 la care s-a înregistrat eșecul virusologic, la unul a apărut VAR Y93H la nivelul NS5A la momentul eșecului virusologic. Un alt pacient prezenta virus cu Y93H la momentul inițial și la acesta s-a înregistrat eșec virusologic, și au apărut niveluri scăzute (< 5%) ale VAR N142T și E237G asociate cu rezistența la IN ai NS5B, la momentul eșecului virusologic. Datele farmacocinetice provenite de la acest pacient au fost în concordanță cu absența complianței la tratament.

În cadrul acestui studiu, 2 pacienți tratați cu Epclusa timp de 12 sau 24 săptămâni, fără ribavirină, prezentau niveluri reduse (< 5%) ale variantei S282T apărută la nivelul NS5B, împreună cu L159F.

Efectul variantelor VHC inițiale asociate cu rezistența, asupra rezultatelor tratamentului

Studii la pacienți fără ciroză hepatică și la pacienți cu ciroză hepatică compensată

S-au efectuat analize pentru explorarea asocierii dintre VAR inițiale preexistente ale NS5A și rezultatele tratamentului pentru pacienții fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, în cadrul a trei studii clinice de fază 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 și ASTRAL-3). Dintre cei 1035 pacienți tratați cu sofosbuvir/velpatasvir în cadrul a trei studii clinice de fază 3, 1023 pacienți au fost incluși în analiza privind VAR ale NS5A; 7 pacienți au fost excluși deoarece la aceștia nici nu s-a obținut răspuns virusologic susținut (RVS12), nici nu s-a înregistrat eșec virusologic, iar alți 5 pacienți au fost excluși din cauza eșecului secvențierii genei NS5A. În cadrul analizei datelor coroborate din studiile de fază 3, 380/1023 (37%) dintre pacienți prezentau VAR inițiale ale NS5A. La pacienții cu infecție cu VHC de genotip 2, 4 și 6 a existat o prevalență mai crescută a VAR ale NS5A (70%, 63% și respectiv 52%) comparativ cu pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1 (23%), genotip 3 (16%) și genotip 5 (18%).

VAR inițiale nu au avut niciun impact relevant asupra ratelor RVS12 la pacienții infectați cu VHC de genotip 1, 2, 4, 5 și 6, astfel cum se detaliază rezumativ în Tabelul 6. Pacienții cu infecție de genotip 3 cu VAR Y93H inițială a NS5A au prezentat o rată RVS12 mai scăzută comparativ cu pacienții fără Y93H după tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni, astfel cum se detaliază rezumativ în Tabelul 7. În studiul ASTRAL-3, VAR Y93H a fost detectată la momentul inițial la 9% dintre pacienții tratați cu Epclusa.

Tabelul 6: RVS12 la pacienții cu sau fără VAR inițiale ale NS5A în funcție de genotipul VHC (studiile ASTRAL-1, ASTRAL-2 și ASTRAL-3)

	Epclusa timp de 12 săptămâni			
	Genotip 1	Genotip 3	Genotipurile 2, 4, 5 sau 6	Total
Cu orice VAR inițiale ale NS5A	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Fără VAR inițiale ale NS5A	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tabelul 7: RVS12 la pacienții cu sau fără Y93H inițială, data limită de colectare pentru 1% (setul de populație pentru analiza rezistenței) ASTRAL 3

	Epclusa timp de 12 săptămâni		
	Toți subiecții (n = 274)	Cirotici (n = 80)	Non-cirotici (n = 197)
Global	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
ÎI 95%	92,9% până la 98,0%	82,8% până la 96,4%	92,8% până la 98,6%
RVS cu Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
ÎI 95%	63,9% până la 95,5%	6,8% până la 93,2%	69,6% până la 98,8%
RVS fără Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
ÎI 95%	94,3% până la 98,9%	85,3% până la 97,8%	95,9% până la 99,9%

VAR S282T asociată cu rezistența la IN ai NS5B nu a fost detectată în secvența inițială a NS5B la niciun pacient din studiile de fază 3. S-a obținut RVS12 la toți cei 77 pacienți cu VAR inițiale asociate cu rezistența la IN ai NS5B, inclusiv N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I și S282G+V321I.

Studii la pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa B conform clasificării CPT)

S-au efectuat analize pentru explorarea asocierii dintre VAR inițiale preexistente ale NS5A și rezultatele tratamentului pentru pacienții cu ciroză hepatică decompensată într-un studiu de fază 3 (ASTRAL-4). Dintre cei 87 pacienți tratați cu Epclusa + RBV, 85 pacienți au fost incluși în analiza privind VAR ale NS5A; 2 pacienți au fost excluși deoarece la aceștia nici nu s-a obținut RVS12, nici nu s-a înregistrat eșec virusologic. În rândul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni, 29% (25/85) dintre pacienți prezentau la momentul inițial virus cu VAR ale NS5A: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13), și 50% (1/2) pentru pacienții cu VHC de genotip 1, 2, 3 și respectiv 4.

RVS12 la pacienții cu sau fără VAR inițiale ale NS5A din grupul de tratament cu Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni, pentru acest studiu, este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8: RVS12 la pacienții cu sau fără VAR inițiale ale NS5A în funcție de genotipul VHC (studiul ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni			
	Genotip 1	Genotip 3	Genotip 2 sau 4	Total
Cu orice VAR inițiale ale NS5A	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Fără VAR inițiale ale NS5A	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Singurul pacient cu genotip 3 care prezenta VAR inițiale ale NS5A și la care nu s-a obținut RVS12 prezenta substituția Y93H a NS5A la momentul inițial; datele farmacocinetice provenite de la acest pacient au fost în concordanță cu absența complianței la tratament.

Trei pacienți din grupul de tratament cu Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni prezentau VAR inițiale asociate cu rezistența la IN ai NS5B (N142T și L159F) și la toți cei trei pacienți s-a obținut RVS12.

Rezistența încrucișată

Datele *in vitro* sugerează că majoritatea VAR ale NS5A care determină rezistența la ledispavir și daclatasvir și-au menținut sensibilitatea la velpatasvir. Velpatasvirul a fost în totalitate activ împotriva substituției S282T a NS5B asociată cu rezistența la sofosbuvir și toate substituțiile la nivelul NS5A asociate cu rezistența velpatasvir și-au menținut sensibilitatea completă la sofosbuvir. Atât sofosbuvirul, cât și velpatasvirul au fost în totalitate active împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la alte clase de medicamente antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme de acțiune diferite, cum sunt inhibitorii non-nucleozidici ai NS5B și inhibitorii proteazei NS3. Eficacitatea Epclusa nu a fost evaluată la pacienții la care tratamentul anterior cu alte scheme care au inclus un inhibitor la NS5A a înregistrat un eșec.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Epclusa a fost evaluată în cadrul a trei studii de fază 3 la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6, cu sau fără ciroză hepatică compensată, într-un studiu de fază 3 la pacienți cu infecție de genotip 1 până la 6, cu ciroză hepatică decompensată, și într-un studiu de fază 3 la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6 și infecție concomitentă cu VHC/HIV-1, astfel cum se detaliază rezumativ în Tabelul 9.

Tabelul 9: Studii efectuate cu Epclusa la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6

Studiu	Populație	Grupurile studiului (Număr de pacienți tratați)
ASTRAL-1	Genotip 1, 2, 4, 5 și 6 NTA și TA, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	Epclusa timp de 12 săptămâni (624) Placebo timp de 12 săptămâni (116)
ASTRAL-2	Genotip 2 NTA și TA, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	Epclusa timp de 12 săptămâni (134) SOF+RBV timp de 12 săptămâni (132)

Studiu	Populație	Grupurile studiului (Număr de pacienți tratați)
ASTRAL-3	Genotip 3 NTA și TA, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	Epclusa timp de 12 săptămâni (277) SOF+RBV timp de 24 săptămâni (275)
ASTRAL-4	Genotip 1, 2, 3, 4, 5 și 6 NTA și TA cu ciroză hepatică decompensată clasa B conform clasificării CPT	Epclusa timp de 12 săptămâni (90) Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni (87) Epclusa timp de 24 săptămâni (90)
ASTRAL-5	Genotip 1, 2, 3, 4, 5 și 6 NTA și TA, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1	Epclusa timp de 12 săptămâni (106)

NTA = pacienți netratați anterior; TA = pacienți tratați anterior (incluzându-i pe cei la care o schemă de tratament pe bază de peginterferon alfa + ribavirină cu sau fără un inhibitor al proteazei VHC a înregistrat un eșec)

Doza de ribavirină s-a bazat pe greutate (1000 mg pe zi, administrată divizat în două prize pentru pacienții cu greutatea corporală < 75 kg și 1200 mg pentru cei cu greutatea corporală ≥ 75 kg) și a fost administrată divizat în două prize la utilizarea în asociere cu sofosbuvir în studiile ASTRAL-2 și ASTRAL-3 sau în asociere cu Epclusa în studiul ASTRAL-4. Ajustările dozelor de ribavirină s-au efectuat pe baza informațiilor privind prescrierea pentru ribavirină. Concentrațiile plasmatice de ARN VHC au fost măsurate în studiile clinice utilizând testul VHC COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (versiunea 2.0), cu o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 15 UI/ml. Răspunsul virusologic susținut (RVS12), definit ca atingerea unei valori a ARN VHC mai mică decât LIC la 12 săptămâni după încetarea tratamentului, a reprezentat criteriul final principal de evaluare pentru determinarea ratei de vindecare a infecției cu VHC.

*Studii clinice la pacienți fără ciroză hepatică și la pacienți cu ciroză hepatică compensată
Adulți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 4, 5 și 6 – ASTRAL-1 (studiul 1138)*

ASTRAL-1 a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo timp de 12 săptămâni la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 4, 5 sau 6. Pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 4 sau 6 au fost randomizați în raport de 5:1 pentru a li se administra tratament cu Epclusa timp de 12 săptămâni sau placebo timp de 12 săptămâni. Pacienții cu infecție cu VHC de genotip 5 au fost înrolați în grupul de tratament cu Epclusa. Randomizarea a fost stratificată în funcție de genotipul VHC (1, 2, 4, 6 și nedeterminat) și prezența sau absența cirozei hepatice.

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost echilibrate între grupul de tratament cu Epclusa și grupul cu administrare de placebo. În rândul celor 740 pacienți tratați, valoarea mediană a vârstei a fost de 56 ani (interval: 18 până la 82); 60% dintre pacienți erau bărbați; 79% aparțineau rasei albe; 9% aparțineau rasei negre; 21% prezentau un indice de masă corporală de cel puțin 30 kg/m²; proporțiile de pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 4, 5 sau 6 au fost de 53%, 17%, 19%, 5% și respectiv 7%; 69% prezentau alele non-CC (CT sau TT) pentru gena IL28B; 74% aveau valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 19% prezentau ciroză hepatică compensată, iar 32% fuseseră tratați anterior.

Tabelul 10 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-1 în funcție de genotipurile VHC. La niciun pacient din grupul cu administrare de placebo nu s-a obținut RVS12.

Tabelul 10: RVS12 în studiul ASTRAL-1 în funcție de genotipul VHC

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 624)							
	Total (toate GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)				
RVS12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12								
Eșec virusologic sub tratament	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recădere ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Altele ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotip

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic”.

Adulți cu infecție VHC de genotip 2 – ASTRAL-2 (studiul 1139)

ASTRAL-2 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, care a evaluat tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni, comparativ cu tratamentul cu SOF+RBV timp de 12 săptămâni la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 2. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament cu Epclusa timp de 12 săptămâni sau SOF+RBV timp de 12 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau absența cirozei hepatice și statusul din punct de vedere al tratamentului anterior (pacienți netratați anterior față de pacienți tratați anterior).

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost echilibrate în cele două grupuri de tratament. În rândul celor 266 pacienți tratați, valoarea mediană a vârstei a fost de 58 ani (interval: 23 până la 81); 59% dintre pacienți erau bărbați; 88% aparțineau rasei albe; 7% aparțineau rasei negre; 33% prezentau un indice de masă corporală de cel puțin 30 kg/m²; 62% prezentau alele non-CC (CT sau TT) pentru gena IL28B; 80% aveau valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 14% prezentau ciroză hepatică compensată, iar 15% fuseseră tratați anterior.

Tabelul 11 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-2.

Tabelul 11: RVS12 în studiul ASTRAL-2 (VHC de genotip 2)

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 134)	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 132)
RVS12	99% (133/134)	94% (124/132)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	0/134	0/132
Recădere ^a	0/133	5% (6/132)
Altele ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic”.

Tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni a demonstrat superioritatea statistică ($p = 0,018$) față de tratamentul cu SOF+RBV timp de 12 săptămâni (diferența între tratamente +5,2%; interval de încredere 95%: +0,2% până la +10,3%).

Adulți cu infecție VHC de genotip 3 – ASTRAL-3 (studiul 1140)

ASTRAL-3 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, care a evaluat tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni, comparativ cu tratamentul cu SOF+RBV timp de 24 săptămâni la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 3. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament cu Epclusa timp de 12 săptămâni sau SOF+RBV timp de 24 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau absența cirozei hepatice și statusul din punct de vedere al tratamentului anterior (pacienți netratați anterior față de pacienți tratați anterior).

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost echilibrate în cele două grupuri de tratament. În rândul celor 552 pacienți tratați, valoarea mediană a vârstei a fost de 52 ani (interval: 19 până la 76); 62% dintre pacienți erau bărbați; 89% aparțineau rasei albe, 9% erau asiatici; 1% aparțineau rasei negre; 20% prezentau un indice de masă corporală de cel puțin 30 kg/m²; 61% prezentau alele non-CC (CT sau TT) pentru gena IL28B; 70% aveau valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 30% prezentau ciroză hepatică compensată, iar 26% fuseseră tratați anterior.

Tabelul 12 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-3.

Tabelul 12: RVS12 in studiul ASTRAL-3 (VHC de genotip 3)

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 277)	SOF+RBV 24 săptămâni (n = 275)
RVS12	95% (264/277)	80% (221/275)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	0/277	< 1% (1/275)
Recădere ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Altele ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic”.

Tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni a demonstrat superioritatea statistică ($p < 0,001$) față de tratamentul cu SOF+RBV timp de 24 săptămâni (diferența între tratamente +14,8%; interval de încredere 95%: +9,6% până la +20,0%).

RVS12 pentru subgrupurile selectate sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: RVS12 pentru subgrupurile selectate, in studiul ASTRAL-3 (VHC de genotip 3)

	Epclusa 12 săptămâni		SOF+RBV 24 săptămâni^a	
	Netratați anterior (n = 206)	Tratați anterior (n = 71)	Netratați anterior (n = 201)	Tratați anterior (n = 69)
Fără ciroză hepatică	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Cu ciroză hepatică	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Cinci pacienți pentru care nu era disponibil statusul din punct de vedere al cirozei, din grupul de tratament cu SOF+RBV timp de 24 săptămâni, au fost excluși din această analiză de subgrup.

Studii clinice la pacienți cu ciroză hepatică decompensată – ASTRAL-4 (studiul 1137)

ASTRAL-4 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, efectuat la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 și ciroză hepatică clasa B conform clasificării CPT. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra tratament cu Epclusa timp de 12 săptămâni sau SOF+RBV timp de 12 săptămâni sau Epclusa timp de 24 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de genotipul VHC (1, 2, 3, 4, 5, 6 și nedeterminat).

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost echilibrate în grupurile de tratament. În rândul celor 267 pacienți tratați, valoarea mediană a vârstei a fost de 59 ani (interval: 40 până la 73); 70% dintre pacienți erau bărbați; 90% aparțineau rasei albe; 6% aparțineau rasei negre; 42% prezentau un indice de masă corporală de cel puțin 30 kg/m². Proporțiile de pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4 sau 6 au fost de 78%, 4%, 15%, 3% și respectiv < 1% (1 pacient). Nu a fost înrolat

niciun pacient cu infecție cu VHC de genotip 5. Un procent de 76% prezentau alele non-CC (CT sau TT) pentru gena IL28B; 56% aveau valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml, 55% fuseseră tratați anterior; 90% și 95% dintre pacienți aveau ciroză hepatică clasa B conform clasificării CPT și respectiv un scor conform Modelului pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD, *Model for End Stage Liver Disease*) ≤ 15 la momentul inițial.

Tabelul 14 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-4 în funcție de genotipul VHC.

Tabelul 14: RVS12 în studiul ASTRAL-4 în funcție de genotipul VHC

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

a. n = 4 pentru genotipul 2 și n = 4 pentru genotipul 4.

a. n = 4 pentru genotipul 2 și n = 2 pentru genotipul 4.

c. n = 4 pentru genotipul 2, n = 2 pentru genotipul 4 și n = 1 pentru genotipul 6.

Tabelul 15 prezintă rezultatul virusologic pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1 sau 3 în studiul ASTRAL-4.

La niciun pacient cu infecție cu VHC de genotip 2, 4 sau 6 nu s-a înregistrat eșec virusologic.

Tabelul 15: Rezultatul virusologic pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1 și 3, în studiul ASTRAL-4

	Epclusa timp de 12 săptămâni	Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni	Epclusa timp de 24 săptămâni
Eșec virusologic (recădere și eșec virusologic sub tratament)			
Genotip 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotip 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotip 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotip 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Altele^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. La niciun pacient cu infecție cu VHC de genotip 1 nu s-a înregistrat eșec virusologic sub tratament.

b. La un pacient s-a înregistrat eșec virusologic sub tratament; datele farmacocinetice provenite de la acest pacient au fost în concordanță cu absența complianței la tratament.

c. La un pacient s-a înregistrat eșec virusologic sub tratament.

d. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic”.

Modificările parametrilor determinați în sistemul CPT de stabilire a scorului la pacienții la care s-a obținut RVS12 în studiul ASTRAL-4 (toate cele 3 scheme de tratament) sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16: Modificările parametrilor scorului CPT de la momentul inițial la săptămâna 12 și 24 post-tratament la pacienții la care s-a obținut RVS12 în studiul ASTRAL-4

	Albumină	Bilirubină	INR	Ascită	Encefalopatie
Săptămâna 12 post-tratament (N = 236), % (n/N)					
Scăderea scorului (Îmbunătățire)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Nicio modificare	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Creșterea scorului (Înrăutățire)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Nicio evaluare	7	7	7	7	7

	Albumină	Bilirubină	INR	Ascită	Encefalopatie
Săptămâna 24 post-tratament (N = 236), % (n/N)					
Scăderea scorului (Îmbunătățire)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Nicio modificare	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Creșterea scorului (Înrăutățire)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Nicio evaluare	23	23	23	23	23

Notă: Frecvența ascitei la momentul inițial a fost: 20% absentă, 77% ușoară/moderată, 3% severă.
Frecvența encefalopatiei la momentul inițial a fost: 38% absentă, 62% grad 1-2.

Studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1 – ASTRAL-5 (studiul 1202)
ASTRAL-5 a evaluat 12 săptămâni de tratament cu Epclusa la pacienți cu infecție cu VHC cu genotipurile 1, 2, 3 sau 4 care au fost infectați concomitent cu HIV-1 (genotipurile VHC 5 și 6 au fost premise, dar nu au fost incluși pacienți cu respectivele genotipuri). Pacienților li s-a administrat terapie antiretrovirală stabilă pentru HIV-1 care a inclus emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau abacavir/lamivudină administrate împreună cu un inhibitor de protează (atazanavir, darunavir sau lopinavir) cu ritonavir ca stimulator, rilpivirină, raltegravir sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil/elvitegravir/cobicistat.

Vârsta mediană a celor 106 pacienți tratați a fost de 57 de ani (interval: 25-72); 86% dintre pacienți erau bărbați; 51% erau caucazieni; 45% erau negri; 22% au avut la intrarea în studiu un index de masă corporală ≥ 30 kg/m²; 19 pacienți (18%) aveau ciroză hepatică compensată; iar 29% fuseseră tratați anterior. Numărul global mediu de celule CD4+ a fost de 598 celule/μl (interval: 183-1513 celule/μl).

Tabelul 17 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-5 în funcție de genotipurile VHC.

Tabelul 17: RVS12 în studiul ASTRAL-5 în funcție de genotipurile VHC

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 106)						
	Total (toate GT) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Total (n = 78)			
RVS12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Rezultate pentru pacienții fără RVS							
Eșec virusologic sub tratament	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recădere ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Altele ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotip

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic”.

RVS12 a fost obținut de 19/19 pacienți cu ciroză hepatică. Niciun pacient nu a prezentat o recădere a HIV-1 pe durata studiului, iar valorile CD4+ au fost stabile pe durata tratamentului.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Epclusa la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratamentul hepatitei C cronice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Vârșnici

Studiile clinice efectuate cu Epclusa au inclus 156 pacienți (12% din numărul total de pacienți din studiile clinice de fază 3) cu vârsta de 65 ani și peste. În toate grupurile de tratament, ratele de răspuns observate la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani au fost similare celor raportate la pacienții cu vârsta < 65 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale sofosbuvirului, ale GS-331007 și ale velpatasvirului au fost evaluate la subiecții adulți sănătoși și la subiecți cu hepatită C cronică. În urma administrării orale de Epclusa, sofosbuvirul a fost absorbit rapid, valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice maxime fiind atinsă după aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime de GS-331007 a fost atinsă la 3 ore de la administrarea dozei. Valoarea mediană a concentrațiilor maxime de velpatasvir a fost atinsă la 3 ore de la administrarea dozei.

Pe baza analizei de farmacocinetică populațională la pacienți cu infecție cu VHC, media ASC_{0-24} la starea de echilibru pentru sofosbuvir ($n = 982$), GS-331007 ($n = 1428$) și velpatasvir ($n = 1425$) a fost de 1260, 13970 și respectiv 2970 ng•ore/ml. C_{max} la starea de echilibru pentru sofosbuvir, GS-331007 și velpatasvir a fost de 566, 868 și respectiv 259 ng/ml. ASC_{0-24} și C_{max} pentru sofosbuvir și GS-331007 au fost similare la subiecții adulți sănătoși și la pacienții cu infecție cu VHC. Comparativ cu subiecții sănătoși ($n = 331$), ASC_{0-24} și C_{max} pentru velpatasvir au fost cu 37% mai scăzute și, respectiv, cu 41% mai scăzute la pacienții cu infecție cu VHC.

Efectele alimentelor

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea unei doze unice de Epclusa cu o masă cu conținut lipidic moderat (~600 kcal, 30% lipide) sau cu conținut lipidic crescut (~800 kcal, 50% lipide) a determinat o creștere cu 34% și respectiv 21% a ASC_{0-inf} pentru velpatasvir și o creștere cu 31% și respectiv 5% a C_{max} pentru velpatasvir. Masa cu conținut lipidic moderat sau crescut a determinat creșterea ASC_{0-inf} pentru sofosbuvir cu 60% și respectiv 78%, dar nu a influențat semnificativ C_{max} pentru sofosbuvir. Masa cu conținut lipidic moderat sau crescut nu a modificat ASC_{0-inf} pentru GS-331007, dar a determinat o scădere cu 25% și respectiv 37% a C_{max} a acestuia. Ratele de răspuns în studiile de fază 3 au fost similare la pacienții cu infecție cu VHC cărora li s-a administrat Epclusa cu alimente sau fără alimente. Epclusa poate fi administrat indiferent de consumul de alimente.

Distributie

Sofosbuvirul se leagă în proporție de aproximativ 61-65% de proteinele plasmatice umane, legarea fiind independentă de concentrația plasmatică de medicament, pentru doze cuprinse între 1 $\mu\text{g/ml}$ și 20 $\mu\text{g/ml}$. Legarea GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [^{14}C] a fost de aproximativ 0,7.

Velpatasvirul se leagă în proporție $> 99,5\%$ de proteinele plasmatice umane, legarea fiind independentă de concentrația plasmatică de medicament, pentru doze cuprinse între 0,09 $\mu\text{g/ml}$ și 1,8 $\mu\text{g/ml}$. După administrarea unei doze unice de 100 mg de [^{14}C]-velpatasvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [^{14}C] a fost cuprins între 0,52 și 0,67.

Metabolizare

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată de catepsina A (CatA) sau carboxilesteraza 1 (CES1) umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina 1 (HINT1) (proteină conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide), urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice. Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt substraturi sau inhibitori ai enzimelor UGT1A1 or CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19 și CYP2D6. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, administrată oral, GS-331007 a fost răspunzător pentru > 90% din expunerea sistemică totală.

Velpatasvirul este un substrat al CYP2B6, CYP2C8 și CYP3A4 cu turnover lent. După administrarea unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, radioactivitatea în plasmă s-a datorat în principal (> 98%) medicamentului sub formă nemodificată. Metaboliții identificați în plasma umană au fost reprezentați de velpatasvir monohidroxilat și demetilat. Velpatasvirul sub formă nemodificată reprezintă categoria principală prezentă în materiile fecale.

Eliminare

În urma administrării unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, administrată oral, peste 92% din [¹⁴C]-radioactivitate a fost recuperată, în medie, în total, aproximativ 80%, 14% și 2,5% fiind regăsită în urină, materii fecale și, respectiv, aer expirat. Cea mai mare parte a dozei de sofosbuvir recuperate în urină a fost sub formă de GS-331007 (78%) și 3,5% sub formă de sofosbuvir. Aceste date indică faptul că eliminarea pe cale renală reprezintă calea majoră de eliminare a GS-331007. Valoarea mediană a timpilor de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru sofosbuvir și GS-331007 în urma administrării Epclusa a fost de aproximativ 0,5 și, respectiv, 25 ore.

În urma administrării unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, administrată oral, peste 95% din [¹⁴C]-radioactivitate fost recuperată, în medie, în total, aproximativ 94% și 0,4% fiind regăsită în materii fecale și respectiv în urină. Velpatasvirul sub formă nemodificată a reprezentat categoria principală în materiile fecale, fiind răspunzător pentru o medie de 77% din doza administrată, urmat de velpatasvir monohidroxilat (5,9%) și velpatasvir demetilat (3,0%). Aceste date indică faptul că excreția biliară a medicamentului sub formă nemodificată a reprezentat o cale majoră de eliminare pentru velpatasvir. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru velpatasvir în urma administrării Epclusa a fost de 15 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

ASC pentru velpatasvir crește în mod aproximativ proporțional cu doza, pentru dozele cuprinse între 25 mg și 150 mg. ASC pentru sofosbuvir și GS-331007 sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru dozele cuprinse între 200 mg și 1200 mg.

Potențialul *in vitro* al interacțiunilor medicamentoase cu sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvirul și velpatasvirul sunt substraturi ale proteinelor transportoare de medicamente gp-P și BCRP, iar GS-331007 nu este. Velpatasvirul este și un substrat al OATP1B. *In vitro*, s-a observat un turnover metabolic lent al velpatasvirului, mediat de CYP2B6, CYP2C8 și CYP3A4.

Velpatasvirul este un inhibitor al proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, OATP1B1 și OATP1B3, iar implicarea sa în interacțiunile medicamentoase cu aceste proteine transportoare este limitată în principal de procesul absorbției. La concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic, velpatasvirul nu este un inhibitor al transportorului hepatic pompa de export al sărurilor biliare (PESB), al proteinei co-transportoare a taurocolatului dependentă de sodiu (NTCP, *sodium taurocholate cotransporter protein*) OATP2B1, OATP1A2 sau al transportorului organic de cationi (OCT, *organic cation transporter*) 1, al transportorilor renali OCT2, OAT1, OAT3, al proteinei 2 asociate cu rezistența la multi-medicamente (MRP2, *multidrug resistance-associated protein 2*) sau al proteinei de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE, *multidrug and toxin extrusion protein*) 1 sau enzimelor CYP sau uridin glucuronoziltransferază (UGT) 1A1.

Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 și OCT1. GS-331007 nu este un inhibitor al OAT1, OCT2 și MATE1.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Rasă și sex

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de rasă sau sex, pentru sofosbuvir, GS-331007 sau velpatasvir.

Vârșnici

Analiza de farmacocinetică populațională la pacienții cu infecție cu VHC a evidențiat faptul că vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir, GS-331007 sau velpatasvir pentru vârste cuprinse între 18 și 82 ani.

Insuficiență renală

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți neinfecțați cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară ($\text{ReFG} \geq 50$ și < 80 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), moderată ($\text{ReFG} \geq 30$ și < 50 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) sau severă ($\text{ReFG} < 30$ ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă. Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală ($\text{ReFG} > 80$ ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), valorile $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$ pentru sofosbuvir au fost cu 61%, 107% și 171% mai mari în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, iar valorile $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$ pentru GS-331007 au fost cu 55%, 88% și, respectiv, 451% mai mari. La pacienții cu IRST, valoarea $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$ pentru sofosbuvir a fost cu 28% mai mare atunci când doza de sofosbuvir s-a administrat cu 1 oră înainte de hemodializă, comparativ cu valori crescute cu 60% atunci când doza s-a administrat la 1 oră după hemodializă. Valoarea $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$ pentru GS-331007 la pacienții cu IRST, în cazul administrării de sofosbuvir cu 1 oră înainte sau, respectiv, la 1 oră după hemodializă a fost de cel puțin 10 ori și respectiv 20 ori mai mare. GS-331007 este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extracție de aproximativ 53%. În urma administrării unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir, o ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a aproximativ 18% din doza administrată (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți neinfecțați cu VHC, cu insuficiență renală severă ($\text{ReFG} < 30$ ml/min pe baza Cockcroft-Gault). Comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, ASC_{inf} pentru velpatasvir a fost cu 50% mai mare la subiecții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, valorile ASC_{0-24} pentru sofosbuvir au fost cu 126% și 143% mai mari în cazul insuficienței hepatice moderate și severe, iar cele pentru GS-331007 au fost cu 18% și, respectiv, 9% mai mari. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei hepatice (inclusiv a cirozei hepatice decompensate) nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți neinfecțați cu VHC, cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasa B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, expunerea plasmatică totală la velpatasvir (ASC_{inf}) a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei hepatice (inclusiv a cirozei hepatice decompensate) nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la velpatasvir (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală

Greutatea corporală nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir sau velpatasvir, conform unei analize farmacocinetice populaționale.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sofosbuvirului, a GS-331007 și a velpatasvirului nu au fost stabilite la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Sofosbuvir

În studiile efectuate la rozătoare, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, probabil din cauza activității crescute a esterazei, fiind în schimb utilizată expunerea la metabolitul principal GS-331007 în vederea estimării marjelor de expunere.

Sofosbuvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate pe limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci. În studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate cu sofosbuvir nu s-au observat efecte teratogene la șobolan și iepure. Sofosbuvirul nu a avut efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor în cadrul studiului privind dezvoltarea prenatală și post-natală la șobolan.

Sofosbuvirul nu a fost carcinogen în cadrul studiilor de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuate la șoarece și șobolan, la expuneri la GS-331007 de până la 15 ori și respectiv 9 ori mai mari decât expunerea la om.

Velpatasvir

Velpatasvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate cu limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șobolani.

Velpatasvirul nu a prezentat efecte carcinogene într-un studiu cu durata de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici rasH2, și într-un studiu cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea, efectuat la șobolani, la expuneri de cel puțin 50 de ori mai mari și, respectiv, de 5 ori mai mari decât expunerea la om.

Velpatasvirul nu a avut niciun efect advers asupra împerecherii și fertilității. Nu s-au observat efecte teratogene în studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate cu velpatasvir la șoarece și șobolan, la expuneri ASC de aproximativ 31 și respectiv 6 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată. Cu toate acestea, a fost indicat un posibil efect teratogen la iepure, la care s-a observat o creștere a incidenței malformațiilor viscerale totale la animalele expuse, la expuneri ASC de până la 0,7 ori expunerea la om, la doza clinică recomandată. Nu se cunoaște relevanța la om a acestei constatări. Velpatasvirul nu a avut efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor în cadrul studiului privind dezvoltarea prenatală și post-natală la șobolan, expuneri determinate pe baza ASC de aproximativ 5 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Copovidonă
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul

Alcool polivinilic
Dioxid de titan
Polietilenglicol
Talc
Oxid roșu de fer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele de Eplusa sunt furnizate în flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii, cu o spirală din poliester, conținând 28 comprimate filmate.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii conținând 1 flacon cu 28 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1116/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociată cu Epclusa, DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu prospectiv privind siguranța utilizând date provenite de la o cohortă alcătuită dintr-un grup de pacienți bine definit, pe baza unui protocol convenit. Raportul final al studiului va fi depus până în:	trimestrul 2 al anului 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate
sofosbuvir/velpatasvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg și velpatasvir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1116/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epclusa [Numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate sofosbuvir/velpatasvir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Epclusa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epclusa
3. Cum să luați Epclusa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Epclusa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Epclusa și pentru ce se utilizează

Epclusa este un medicament care conține substanțele active sofosbuvir și velpatasvir într-un singur comprimat. Acesta se administrează pentru tratarea unei infecții virale cronice (de lungă durată) a ficatului, numită hepatită C, la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Substanțele active din acest medicament acționează împreună prin blocarea a două proteine diferite de care virusul are nevoie pentru a se dezvolta și a se reproduce, permițând ca infecția să fie eliminată permanent din organism.

Epclusa se administrează uneori împreună cu un alt medicament, ribavirină.

Este foarte important să citiți și prospectele pentru celelalte medicamente pe care le luați împreună cu Epclusa. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epclusa

Nu luați Epclusa

- **Dacă sunteți alergic** la sofosbuvir, velpatasvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 din acest prospect).

→ Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, **nu luați Epclusa și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

- **Dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:**

- **rifampicină și rifabutină** (antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);

- **sunătoare** (*Hypericum perforatum* – medicament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei);
- **carbamazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă:

- **aveți probleme ale ficatului**, altele decât hepatita C, de exemplu
 - **dacă aveți** o infecție anterioară sau curentă cu virusul **hepatitic B**, deoarece este posibil ca medicul să vă monitorizeze mai îndeaproape;
 - **dacă vi s-a efectuat un transplant de ficat;**
- **aveți probleme ale rinichilor**, deoarece Epclusa nu a fost testat în totalitate la pacienții cu unele probleme severe ale rinichilor;
- **luați tratament pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)**, deoarece este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape.

Înainte de a lua Epclusa, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii (este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente alternative, dacă ați luat acest medicament).
- aveți diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați Epclusa. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente ca Epclusa.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă luați orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- dificultăți la respirație
- stare de confuzie
- palpitații
- leșin

Analize de sânge

Medicul vă va recomanda efectuarea unor analize de sânge înainte, în timpul și după tratamentul cu Epclusa. Acestea se efectuează pentru ca:

- Medicul dumneavoastră să poată decide dacă și cât timp trebuie să luați Epclusa;
- Medicul dumneavoastră să poată confirma că tratamentul a funcționat și că nu mai aveți virusul hepatitic C.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea Epclusa la copii și adolescenți nu a fost încă studiată.

Epclusa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Warfarină și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui - Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Unele medicamente nu trebuie luate împreună cu Epclusa.

- **Nu luați niciun alt medicament care conține sofosbuvir, una dintre substanțele active ale Epclusa.**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos:

- **amiodaronă**, utilizată în tratamentul bătailor neregulate ale inimii;
- **rifapentină** (antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
- **oxcarbazepină** (medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor);
- **fumarat de tenofovir disoproxil** sau orice medicament care conține fumarat de tenofovir disoproxil, utilizat pentru tratarea infecției cu HIV;
- **efavirenz**, utilizat pentru tratarea infecției cu HIV;
- **digoxină**, utilizată pentru tratarea afecțiunilor inimii;
- **dabigatran**, utilizat pentru subțierea sângelui;
- **modafinil**, utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn;
- **rosuvastatină** sau **alte statine**, utilizate pentru tratarea valorilor crescute ale colesterolului.

Administrarea Epclusa cu oricare dintre acestea poate împiedica medicamentele să funcționeze adecvat sau poate înrăutăți oricare dintre reacțiile adverse. Poate fi necesar ca medicul să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați. Această modificare poate fi din cauza Epclusa sau a altui medicament pe care îl luați.

- **Cereți sfatul unui medic sau farmacist** dacă luați medicamente utilizate pentru tratarea **ulcerelor la nivelul stomacului, a arsurilor în capul pieptului sau a refluxului acid**, deoarece acestea pot determina scăderea cantității de velpatasvir în sânge. Aceste medicamente includ:
 - antiacide (cum sunt hidroxidul de aluminiu/magneziu sau carbonatul de calciu). Acestea trebuie luate cu cel puțin 4 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea Epclusa;
 - inhibitori ai pompei de protoni (cum sunt omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol și esomeprazol). Epclusa trebuie luat împreună cu alimente cu 4 ore înainte de a utiliza un inhibitor al pompei de protoni;
 - antagoniști ai receptorilor H₂ (cum sunt famotidina, cimetidina, nizatidina sau ranitidina). Dacă aveți nevoie de doze mari din aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande în schimb un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

Aceste medicamente pot determina scăderea cantității de velpatasvir din sânge. Dacă luați unul dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră fie vă va recomanda administrarea unui medicament diferit pentru ulcere la nivelul stomacului, arsuri în capul pieptului sau reflux acid, fie vă va recomanda cum și când să luați medicamentul respectiv.

Sarcina și contracepția

Nu se cunosc efectele Epclusa în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Epclusa se utilizează uneori împreună cu ribavirină. Ribavirina poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. De aceea, este foarte important ca pacientele (sau partenerele pacienților) să nu rămână gravide în timpul acestui tratament sau pentru o anumită perioadă după finalizarea tratamentului. Trebuie să citiți cu foarte multă atenție pct. „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Întrebați medicul care sunt metodele contraceptive eficiente potrivite pentru dumneavoastră și partenerul(a) dumneavoastră.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Epclusa. Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul sau velpatasvirul, cele două substanțe active din Epclusa, trec în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Epclusa nu ar trebui să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi orice instrumente sau utilaje.

3. Cum să luați Epclusa

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Doza recomandată este de **un comprimat o dată pe zi, timp de 12 săptămâni**.

Înghițiți comprimatul întreg, cu sau fără alimente. Nu mestecați, zdrobiți sau tăiați comprimatul, deoarece are un gust foarte amar.

Dacă luați un antiacid, luați-l cu cel puțin 4 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea Epclusa.

Dacă luați un inhibitor de pompă de protoni, luați Epclusa împreună cu alimente cu 4 ore înainte de a utiliza inhibitorul pompei de protoni.

Dacă aveți stare de rău (vărsături) după ce luați Epclusa, acest lucru poate afecta cantitatea de Epclusa din sânge. Acest lucru poate diminua efectul Epclusa.

- Dacă prezentați vărsături în interval de **mai puțin de 3 ore** după ce ați luat Epclusa, luați alt comprimat.
- Dacă aveți stare de rău (vărsături) **la mai mult de 3 ore după** administrarea Epclusa, nu este necesar să luați un alt comprimat până la momentul la care trebuie să luați următorul comprimat programat.

Dacă luați mai mult Epclusa decât trebuie

Dacă luați în mod accidental mai mult decât doza recomandată, trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră sau să mergeți la cea mai apropiată unitate de primire a urgențelor pentru recomandări. Luați cu dumneavoastră flaconul cu comprimate, pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

Dacă uitați să luați Epclusa

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă totuși omiteți o doză, calculați cât timp a trecut de când ați luat Epclusa ultima dată:

- **Dacă observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Epclusa în mod obișnuit, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Următoarea doză trebuie luată la momentul obișnuit.
- **Dacă au trecut 18 ore sau mai mult** de la ora la care luați Epclusa în mod obișnuit, așteptați și luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă (două doze luate la puțin timp una după cealaltă).

Nu încetați să luați Epclusa

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă solicită acest lucru. Este foarte important să urmați un tratament complet, pentru ca medicamentul să poată acționa în mod optim pentru a trata infecția cu virusul hepatitic C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului cu sofosbuvir:

Frecvența următoarelor reacții adverse nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- erupție pe piele severă generalizată, cu descuamarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome asemănătoare gripei, vezicule la nivelul gurii, ochilor și/sau organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson).

→**Dacă manifestați orice reacții adverse, spuneți medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Epclusa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Epclusa

- **Substanțele active sunt** sofosbuvir și velpatasvir. Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg și velpatasvir 100 mg.
- **Celelalte componente sunt**
Nucleul comprimatului:
Copovidonă, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu

Filmul:

Alcool polivinilic, dioxid de titan, polietilenglicol, talc, oxid roșu de fer

Cum arată Epclusa și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt în formă de diamant, de culoare roz, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „7916” pe cealaltă față. Comprimatul are o lungime de 20 mm și o lățime de 10 mm.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- cutii conținând 1 flacon cu 28 comprimate filmate

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.