ANEXA I REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate Epclusa 200 mg/50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ SI CANTITATIVĂ

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate

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

Epclusa 200 mg/50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 200 mg și velpatasvir 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate

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.

Epclusa 200 mg/50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, de formă ovală, de culoare roz, cu dimensiunile de 14 mm x 7 mm, marcate cu "GSI" pe una dintre fete si cu "S/V" pe cealaltă fată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epclusa este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la pacienți cu vârsta de 3 ani și peste (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 pacientilor cu infectie cu VHC.

Doze

Doza recomandată de Epclusa la adulți este de un comprimat de 400 mg/100 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Doza recomandată de Epclusa la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste este bazată pe greutatea corporală, după cum se detaliază în Tabelul 3.

Epclusa este disponibil și sub forma farmaceutică de granule, pentru tratamentul infecției cronice cu VHC la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste care prezintă dificultăți la înghițirea

comprimatelor filmate. Pentru pacienții cu greutatea < 17 kg, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Epclusa 200 mg/50 mg sau 150 mg/37,5 mg granule.

Tabelul 1: Tratamentul recomandat și durata pentru adulți, indiferent de genotipurile de VHC

Populația de pacienți adulți ^a	Tratamentul și durata
	Epclusa timp de 12 săptămâni
Pacienți fără ciroză hepatică și pacienți cu ciroză hepatică compensată	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.

La adulți, 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 adulți cu ciroză hepatică decompensată

Pacient adult	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	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
Clasa B sau C conform clasificării CPT, post-transplant	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 adulți 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 adulți cu greutate corporală < 75 kg și 1200 mg pentru pacienții adulți cu greutate corporală ≥ 75 kg).

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

Tabelul 3: Tratamentul recomandat și durata pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani, indiferent de genotipurile de VHC, care utilizează Epclusa comprimate*

Greutate corporală (kg)	Dozele de comprimate Epclusa	Doza zilnică de sofosbuvir/velpatasvir	Schema de tratament recomandată
≥30	un comprimat de 400 mg/100 mg o dată pe zi	400 mg/100 mg o dată pe zi	
	sau		
	două comprimate de 200 mg/50 mg de două ori pe zi		Epclusa timp de 12 săptămâni
17 până la < 30	un comprimat de 200 mg/50 mg o dată pe zi	200 mg/50 mg o dată pe zi	

* Epclusa este disponibil și sub formă de granule pentru pacienții copii și adolescenți cu infecție cronică cu VHC și vârsta de 3 ani și peste. Pentru pacienții cu greutatea <17 kg, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Epclusa 200 mg/50 mg sau 150 mg/37,5 mg granule.

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 adulți 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).

Vârstnici

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.

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și 1,73 m²) și cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă. Epclusa poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.4, 5.1 și 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 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Epclusa la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

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

Medicamente care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) şi/sau ai citocromului P450 (CYP) (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Bradicardie severă și bloc cardiac

Au fost observate cazuri cu risc vital de bradicardie severă și bloc cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează cu amiodarona administrată concomitent. În general, bradicardia a apărut în decurs de câteva ore până la câteva zile, dar cazuri cu o durată mai mare până la debut au fost observate mai ales până la 2 săptămâni după începerea tratamentului pentru VHC.

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 ca pacienții să fie supuși unei monitorizări cardiace în condiții de spitalizare în primele 48 ore de administrare concomitentă, după care monitorizarea în ambulatoriu sau automonitorizarea frecvenței cardiace trebuie să aibă loc zilnic, cel puțin în primele 2 săptămâni de tratament.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, monitorizarea cardiacă specificată mai sus trebuie efectuată și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Epclusa.

Toți pacienții tratați concomitent cu sau cărora li s-a administrat recent amiodaronă trebuie avertizați 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.

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.

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

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.

Insuficientă renală

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (ReFG < 30 ml/minut și 1,73 m²) și cu IRST, la care este necesară hemodializa. Epclusa poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 5.1 și 5.2). 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/minut (vezi pct. 5.2).

Utilizare concomitentă cu inductori moderati ai gp-P si/sau inductori moderati ai CYP

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P și/sau ai CYP (de exemplu efavirenz, modafinil, oxcarbazepină sau rifapentină) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice 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 sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil pentru recomandări privind monitorizarea renală.

Utilizarea la pacienții cu diabet zaharat

Persoanele cu diabet zaharat 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 zaharat care încep tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar tratamentul administrat pentru diabet zaharat trebuie modificat după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet zaharat a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă.

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. 5.1).

Pacienti 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.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interactiuni cu alte medicamente si alte forme de interactiune

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 4 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 si CYP3A4. Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P si/sau inductori puternici ai CYP2B6, CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină si sunătoare) pot determina scăderea concentratiilor 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 moderati ai gp-P si/sau inductori moderati ai CYP (de exemplu efavirenz, modafinil, oxcarbazepină sau rifapentină) 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 cresterea concentratiilor plasmatice de sofosbuvir sau velpatasvir. Medicamentele care inhibă OATP, CYP2B6, CYP2C8 sau CYP3A4 pot determina cresterea concentratiei 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 inhibitori 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.

<u>Impactul tratamentului pe bază de antivirale cu acțiune directă (AAD) asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic</u>

Farmacocinetica medicamentelor metabolizate la nivel hepatic (de exemplu, medicamente imunosupresoare cum sunt inhibitorii de calcineurină) poate fi influențată de modificările apărute în funcția hepatică în timpul tratamentului cu AAD, dată fiind eliminarea virusului VHC.

Interacțiuni între Epclusa și alte medicamente

Tabelul 4 prezintă o enumerare a interacțiunilor medicamentoase stabilite sau potențial semnificative din punct de vedere clinic ("↔": valorile intervalului de încredere [IÎ] 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 4: Interacțiuni între Epclusa și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa
MEDICAMENTE PENTRUS	SCĂDEREA AC	IDITĂȚII			
					Solubilitatea velpatas virului scade pe măsura creșterii pH-ului. Se preconizează că medicamentele care determină creșterea pH-ului gastric vor determina scăderea concentrației plasmatice de velpatas vir.
Antiacide	T. 4	- C - 4 - 4	11.49		G
de exemplu hidroxid de aluminiu sau de magneziu, carbonat de calciu	Interacţiunea n Se preconizeaz ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir		11ata.		Se recomandă administrarea separată a antiacidului la un interval 4 ore față de administrarea Epclusa.
(Creșterea pH-ului gastric)					
Antagoniști ai receptorilor H ₂	T				
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (doză	Sofosbuvir	\longleftrightarrow	\leftrightarrow		Antagoniștii receptorilor H ₂ pot fi administrați simultan cu Epclusa sau decalat față de
unică de 400/100 mg) ^c Famotidină administrată simultan cu Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	0,81 (0,71, 0,91)		acesta, într-o doză care nu depășește dozele comparabile cu administrarea de două ori pe zi a famotidinei 40 mg.
Cimetidină ^e Nizatidină ^e Ranitidină ^e					
(Creșterea pH-ului gastric)					
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
Famotidină administrată cu 12 ore înainte de Epclusa ^d	Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow		
(Creșterea pH-ului gastric)					

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	C_{min}	cu Epclusa
Inhibitori ai pompei de protoni		T			
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg în condiții de repaus	Sofosbuvir Velpatas vir	↓ 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,
alimentar) ^c Omeprazol administrat	verpatasvii	0,63 (0,50, 0,78)	0,64 (0,52, 0,79)		Epclusa trebuie administrat împreună cu alimente și cu 4 ore înainte de utilizarea
simultan cu Epclusa ^d		0,78)	0,79)		inhibitorului pompei de protoni, în doze maxime
Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e					comparabile cu omeprazol 20 mg.
(Creșterea pH-ului gastric) Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	\leftrightarrow		
în condiții de aport alimentar) ^c Omeprazol administrat la	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
4 ore după Epclusa ^d		0,70)	0,00)		
(Creșterea pH-ului gastric) ANTIARITMICE					
Amiodaronă	Nu se cunoaste	efectul asur	ora		Administrarea concomitentă a
Digoxină	Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor plasmatice de amiodaronă, velpatasvir și sofosbuvir. Interacțiunea a fost studiată numai cu			amiodaronei cu o schemă terapeutică ce conține sofosbuvir poate determina bradicardie simptomatică gravă. 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). Administrarea Epclusa	
Digoxină (doză unică de	velpatasvir. Se preconizează: ↔ Sofosbuvir Nu a fost studiat-efectul asupra expunerii la				concomitent cu digoxină poate determina creșterea concentrației plasmatice de digoxină Sunt necesare măsuri
0,25 mg/velpatasvir (doză unică de 100 mg)	velpatasvir Se preconizează ↔ Velpatasvir	de precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxină în			
(Inhibarea gp-P)	S-a observat: Digoxină	1,9 (1,7, 2,1)	1,3 (1,1, 1,6)		cazul administrării concomitente cu Epclusa.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă	
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa	
ANTICOAGULANTE	1					
Dabigatran etexilat (Inhibarea gp-P)	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează: ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatas vir				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 ANTICONVULSIVANTE	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.	
Fenitoină	Interacțiunea nu	- C4 -4 J	:_4~		Este contraindicată	
Fenobarbital (Inducerea gp-P și	Se preconizează ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir		iata.		administrarea Epclusa concomitent cu fenobarbital și fenitoină (vezi pct. 4.3).	
a CYP)	T	C , , 1	. ,		F 4 ' 1' 4"	
Carbamazepină (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacţiunea nu Se preconizează ↓ Velpatasvir S-a observat: Sofosbuvir	\$\tag{0.52} (0.43, 0.62)	0,52 (0,46, 0,59)		Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu carbamazepină (vezi pct. 4.3).	
Oxcarbazepină (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează: ↓ 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).	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}			Recomandări privind administrarea concomitentă			
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa		
ANTIFUNGICE	1						
Ketoconazol (200 mg de două ori pe zi)/velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^d	velpatasvir Se preconizează → Sofosbuvir Nu a fost studiat ketoconazol.	Se preconizează:			Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau ketoconazol.		
(Inhibarea gp-P și a CYP)	Velpatasvir	1,3 (1,0,	↑ 1,7				
Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e		1,6)	(1,4, 2,2)				
<i>ANTIMICOBACTERIENE</i>							
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^d	Nu a fost studiat rifampicină.		ıpra expur	nerii la	Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu rifampicina		
	Se preconizează ↔ Rifampicină	•			(vezi pct. 4.3).		
(Inducerea gp-P și a CYP)	S-a observat: Sofosbuvir	↓ 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)	Nu a fost studiat rifampicină.	, ,	, ,	nerii la			
	Se preconizează ↔ Rifampicină	:					
(Inducerea gp-P și a CYP)	S-a observat: Velpatas vir	0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)				
Rifabutină	Interacțiunea nu Se preconizează ↓ Velpatasvir		ată.		Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu rifabutină (vezi pct. 4.3).		
(Inducerea gp-P și a CYP)	S-a observat: Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)				
Rifapentină	Interacţiunea nu Se preconizează ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir		iată.		Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu rifapentina va determina scăderea		
(Inducerea gp-P și a CYP)					concentrației de sofosbuvir și velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra c de medicament Raportul medii de 90%) ^{a,b}	lor (interv	al de înc	redere	Recomandări privind administrarea concomitentă
interacțiunii MEDICAMENTE ANTIVIRA	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa
Fumarat de tenofovir disoproxil	S-a demonstrat of (inhibarea gp-P) aproximativ 40-fumarat de tenof tratament pentrul Pacienții cărora concomitent cu adverse asociate Rezumatul caractenofovir disopr	EXAMENTALE AND CONTROL OF THE CONTRO	determină expuneri pul tratan oxil/emtr istrează fi ouie mon ul de ten produsul	i creșterea i la tenofo nentului c icitabină umarat de itorizați c ofovir dis ui pentru	a expunerii la tenofovir ovir (ASC și C _{max}) a fost de oncomitent cu Epclusa și ca parte a diferitelor scheme de e tenofovir disoproxil lin punct de vedere al reacțiilor oproxil. Trebuie consultat produsul care conține fumarat de nd monitorizarea renală (vezi
Efavirenz/emtricitabină/fuma rat de tenofovir disoproxil (600/200/300 mg o dată pe	pct. 4.4). Efavirenz Sofosbuvir		←→ ←→	\longleftrightarrow	Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu
zi)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Velpatasvir	1,7) ↓ 0,53 (0,43, 0,64)	0,47 (0,39, 0,57)	0,43 (0,36, 0,52)	efavirenz/emtricitabină/fumara t 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).
Emtricitabină/rilpivirină/	Rilpivirină	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
fumarat de tenofovir disoproxil (200/25/300 mg o dată pe zi)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Sofosbuvir Velpatasvir	↔	\leftrightarrow \leftrightarrow	\leftrightarrow	dozei de Epclusa sau emtricitabină/rilpivirină/ fumarat de tenofovir disoproxil.
MEDICAMENTE ANTIVIRA	LE ANTI-HIV: I	NHIBITO	RI AI PR	OTEAZI	EI HIV
Atazanavir potenţat cu ritonavir (300/100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumara t de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Atazanavir Ritonavir	↔	\leftrightarrow	1,4 (1,2, 1,6) 1,3 (1,5, 1,4)	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, atazanavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Sofosbuvir Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	 ↔ 1 2,4 (2,2, 2,6) 	1 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 Ritonavir Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↓ 0,62 (0,54, 0,71) ↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔ ↔ ↓ 0,72 (0,66, 0,80) ↔	↔ ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, darunavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere			Recomandări privind	
Mecanismul posibil al	de 90%) ^{a,b}		administrarea concomitentă		
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa
Lopinavir potențat cu	Lopinavir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
ritonavir (4x200 mg/50 mg o	Ritonavir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	dozei de Epclusa, lopinavir
dată pe zi) + emtricitabină/	Sofosbuvir	↓	\downarrow		(potențat cu ritonavir) sau
fumarat de tenofovir		0,59	0,7		emtricitabină/fumarat de
disoproxil (200/300 mg o		(0,49,	(0,6,		tenofovir disoproxil.
dată pe		0,71)	0,8)		
zi)/sofosbuvir/velpatasvir	Velpatasvir	↓	\leftrightarrow	↑	
(400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}		0,70		1,6	
		(0,59,		(1,4,	
		0,83)		1,9)	
MEDICAMENTE ANTIVIRA		INHIBITO	RI AI IN	TEGRAZ	ZEI
Raltegravir (400 mg de	Raltegravir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\downarrow	Nu este necesară ajustarea
două ori pe zi) ^g +				0,79	dozei de Epclusa, raltegravir
emtricitabină/				(0,42,	sau emtricitabină/fumarat de
fumarat de tenofovir				1,5)	tenofovir disoproxil.
disoproxil (200/300 mg o	Sofosbuvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow		_
lată pe	Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
zi)/sofosbuvir/velpatasvir	•				
(400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}					
Elvitegravir/cobicistat/	Elvitegravir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
emtricitabină/fumarat de	Cobicistat	\leftrightarrow	\leftrightarrow	1	dozei de Epclusa sau
enofovir alafenamidă				2,0	elvitegravir/cobicistat/
(150/150/200/10 mg o dată				(1,7,	emtricitabină/fumarat de
pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir				2,5)	tenofovir alafenamidă.
$(400/100 \text{ mg o dată pe zi})^{c, d}$	Tenofovir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	7-7	
	alafenamidă				
	Sofosbuvir	\leftrightarrow	1		
			1,4		
			(1,2,		
			1,5)		
	Velpatasvir	1	↑	1	
	, 51 p 11	1,3 (1,2,	1,5	1,6	
		1,5)	(1,4,	(1,4,	
		1,0)	1,7)	1,8)	
Elvitegravir/cobicistat/	Elvitegravir	\leftrightarrow	<i>↔</i>	↔	Nu este necesară ajustarea
emtricitabină/fumarat de	Cobicistat	\leftrightarrow	\leftrightarrow	1	dozei de Epclusa sau
enofovir disoproxil				1,7	elvitegravir/cobicistat/
(150/150/200/300 mg o dată				(1,5,	emtricitabină/fumarat de
pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir				1,9)	tenofovir disoproxil.
$(400/100 \text{ mg o dată pe zi})^{c, d}$	Sofosbuvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	1,77	
(Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	1	-
	v Cipatas vii	` '	` ′	1,4	
				(1,2,	
				1,5)	
Dolutegravir (50 mg o dată	Dolutegravir	4.	4.		Nu este negesoră giustores
be zi)/sofosbuvir/velpatasvir	Sofosbuvir	←→	↔	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau
		↔	\leftrightarrow		
(400/100 mg o dată pe zi)	Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	dolutegravir.
<u>PREPARATE PE BAZĂ DE .</u>		C	. ,		TD
Sunătoare	Interacțiunea n		ata.		Este contraindicată
	Se preconizeaz	a:			administrarea Epclusa
(I 1	↓Sofosbuvir				împreună cu preparate care
(Inducerea gp-P și a CYP)	↓ Velpatasvir				conţin sunătoare (vezi
					pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă	
interacțiunii	Activ C _{max} ASC C _{min}			Cmin	cu Epclusa	
INHIBITORI AI HMG-CoA			1			
Atorvastatină (doză unică de 40 mg) + sofosbuvir / velpatasvir (400/ 100 mg o dată pe zi) ^d	S-a observat: Atorvastatină	1,7 (1,5, 1,9)	1,5 (1,5, 1,6)		Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau atorvastatină.	
Rosuvastatină	Interacțiunea a f velpatasvir Se preconizează ↔ Sofosbuvir		numai c	1	Administrarea Epclusa concomitent cu rosuvastatina determină creșterea concentrației plasmatice de rosuvastatină, care este	
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg)/velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d	S-a observat: Rosuvastatină	1 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		asociată cu un risc crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Rosuvastatina, într-o doză care nu depășește 10 mg, poate fi administrată	
(Inhibarea OATP1B și a BCRP)	Nu a fost studiat velpatasvir Se preconizează ↔ Velpatasvir		ıpra expu	nerii la	concomitent cu Epclusa.	
Pravastatină	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir Se preconizează: → Sofosbuvir			1	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau pravastatină.	
Pravastatină (doză unică de 40 mg)/velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d	S-a observat: Pravastatină	1,3 (1,1, 1,5)	1,4 (1,2, 1,5)			
(Inhibarea OATP1B)	velpatasvir	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la velpatasvir Se preconizează:				
Alte statine	Se preconizează ↑ 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	R-metadonă				Nu este necessară civeteres	
(Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la	S-metadonă	↔	←→	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau metadonă.	
130 mg/zi])/sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) ^d	Sofosbuvir	\leftrightarrow	1,3 (1,0, 1,7)			
Metadonă	1,7) Interacțiunea a fost studiată numai cu sofosbuvir Se preconizează: ↔ Velpatas vir					

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}			Recomandări privind administrarea concomitentă	
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa
<i>IMUNOSUPRESOARE</i>					
Ciclosporină (doză unică de 600 mg)/	Ciclosporină	\leftrightarrow	\leftrightarrow		Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau
sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^f	Sofosbuvir	1 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		ciclosporină la iniţierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o
Ciclosporină (doză unică de 600 mg) ^f / velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^d	Ciclosporină	\leftrightarrow	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		posibilă ajustare a dozei de ciclosporină.
	Velpatasvir	1,6 (1,2, 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 la inițierea administrării concomitente.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	1,1 (0,81, 1,6)		După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de tacrolimus.
Tacrolimus	Nu a fost studia velpatasvir. Se preconizează ↔ Velpatasvir		ipra expu	nerii la	
CONTRACEPTIVE ORALE	\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.\.		T		
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat	Norelgestromi n	\leftrightarrow	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale.
0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) ^d	Norgestrel	\leftrightarrow	1,2 (0,98, 1,5)	1,2 (1,0, 1,5)	
	Etinilestradiol	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/	Norelgestromi n	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
	Norgestrel	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d	Etinilestradiol	1,4 (1,2, 1,7)	\leftrightarrow	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Raportul mediilor (IÎ 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 Reactii adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Epclusa a fost determinat în ansamblul studiilor clinice de fază 3 la pacienți cu infecție VHC de genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 și în experiența după punerea pe piață. Nu au fost identificate reacții adverse la medicamentul Epclusa în studiile clinice. În experiența după punerea pe piață, au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc cardiac la utilizarea medicamentelor care conțin SOF în asociere cu amiodaronă, iar reactivarea VHB a fost observată la pacienții cu infecție concomitentă VHC/VHB aflați în tratament cu AAD (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Evaluarea reacțiilor adverse legate de tratamentul cu Epclusa s-a bazat pe datele referitoare la siguranță obținute în cadrul studiilor clinice, și pe experiența de după punerea pe piață. Toate reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 5. Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/100$); frecvente ($\geq 1/100$); rare ($\geq 1/10000$) si < 1/1000) sau foarte rare (< 1/10000).

Tabelul 5: Reacții adverse la medicament identificate în tratamentul cu Epclusa

Frecvența	Reacția adversă la medicament				
Afecțiuni gastrointestinale					
Foarte frecvente	a. vărsături ^a				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:					
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie ^b				
Mai puțin frecvente	angioedem ^b				

a. Reacția adversă a fost observată la copii cu vârsta între 3 și < 6 ani

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Aritmii cardiace

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir sunt utilizate în asociere cu amiodaronă și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Afecțiuni cutanate

Cu frecvență necunoscută: sindromul Stevens-Johnson

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu cele constatate în studiile clinice cu Epclusa efectuate la adulți. Vărsăturile au fost observate ca reacție foarte frecventă la Epclusa la copii cu vârsta între 3 și < 6 ani. Siguranța Epclusa la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste se bazează pe datele provenite dintr-un studiu clinic deschis, de fază 2 (studiul 1143), în care au fost înscriși 216 pacienți care au fost tratați cu sofosbuvir/velpatasvir timp de 12 săptămâni.

Raportarea reactiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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 adulți sănătoși, nu s-au observat efecte nefavorabile la aceste valori ale dozelor. 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

Reacție adversă identificată în cadrul procesului de supraveghere de după punerea pe piață a medicamentelor care conțin sofosbuvir/velpatasvir

probabil ca hemodializa să poată elimina în mod semnificativ velpatasvirul, deoarece velpatasvirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică; 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 actiune.

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 6. Valorile CE₅₀ a sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva izolatelor clinice sunt detaliate în Tabelul 7.

Tabelul 6: Activitatea sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva repliconilor de laborator cu lungime completă sau chimerici

Genotipul repliconului	CE50 a sofosbuvirului, nMa	CE50 a velpatasvirului, nMa
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016°
2b	15 ^b	0,002-0,006°
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 7: Activitatea sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva repliconilor tranzitorii continând NS5A sau NS5B din izolate clinice

Genotipul repliconului		<u>.</u>		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.

Rezistenta

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 esecului 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 initiale asociate cu rezistenta, 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 8. 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 9. În studiul ASTRAL-3, VAR Y93H a fost detectată la momentul inițial la 9% dintre pacienții tratați cu Epclusa.

Tabelul 8: 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 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 9: 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	Toți subiecții Cirotici No		
	(n=274)	(n = 80)	(n = 197)	
Global	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)	
ıî 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)	
IÎ 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)	
ıî 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 10.

Tabelul 10: 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.

Copii și adolescenți

Prezența de VAR ale NS5A și NS5B nu a afectat rezultatul tratamentului; la toți pacienții cu VAR inițiale asociate cu rezistența la IN ale NS5A (n=29) sau NS5B (n=6) s-a obținut RVS după 12 săptămâni de tratament cu Epclusa.

Rezistența încrucișată

Datele *in vitro* sugerează că majoritatea VAR ale NS5A care determină rezistență 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 esec.

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, 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, și într-un studiu de fază 2 la pacienți infectați cu VHC, prezentând IRST care necesită dializă, astfel cum se detaliază rezumativ în Tabelul 11.

Tabelul 11: 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)
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)

Studiu	Populație	Grupurile studiului (Număr de pacienți tratați)
GS-US-342-4062	NTA și TA cu sau fără ciroză hepatică, cu IRST care necesită dializă	Epclusa timp de 12 săptămâni (59)

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 tratati anterior.

Tabelul 12 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 12: RVS12 in studiul ASTRAL-1 în funcție de genotipul VHC

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 624)							
	Total		GT-1		GT-2	GT-4	GT-5	GT-6
	(toate GT) (n = 624)	GT-1a $(n = 210)$	GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)	(n = 104)	(n = 116)	(n = 35	(n = 41
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 pent	ru pacienții fă	ră RVS12						
Eșec virusologic sub tratament	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recăderea	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 624)							
	Total	otal GT-1 GT-2 GT-4 GT-5 GT-6					GT-6	
	(toate GT)	GT-1a	GT-1b	Total	(n = 104)	(n = 116)	(n = 35)	(n = 41)
	(n = 624)	(n = 210)	(n = 118)	(n = 328)))
Alteleb	1%	1%	0/118	1%	0/104	0/116	3%	0/41
Altele	(4/624)	(3/210)	0/118	(3/328)	0/104	0/110	(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.
- 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 (pacienti netratati anterior fată de pacienti tratati 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 13 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-2.

Tabelul 13: RVS12 in 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 R	VS12	
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.
- Categoria "Altele" include pacienții la care nu s-a obținut RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria "esec 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 14 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-3.

Tabelul 14: 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 R	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.

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 15.

Tabelul 15: RVS12 pentru subgrupurile selectate, in studiul ASTRAL-3 (VHC de genotip 3)

	Epclusa		SOF+RBV	
	12 săptămâni		24 săptămâni ^a	
RVS12	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 16 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-4 în funcție de genotipul VHC.

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

Tabelul 16: RVS12 in studiul ASTRAL-4 în funcție de genotipul VHC

	Epclusa	Epclusa + RBV	Epclusa
	12 săptămâni	12 săptămâni	24 săptămâni
	(n = 90)	(n=87)	(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)°

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

Tabelul 17 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 17: Rezultatul virusologic pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1 și 3, în studiul ASTRAL-4

	Epclusa timp de	Epclusa + RBV timp de	Epclusa timp de
	12 săptămâni	12 săptămâni	24 săptămâni
Eșec virusologic (recădere și eșec virusologi	c 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°/12)
Alteled	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.

Modificările parametrilor determinați în sistemul CPT de stabilire a scorului la pacienții la care s-a obtinut RVS12 în studiul ASTRAL-4 (toate cele 3 scheme de tratament) sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18: 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		
Săptămâna 24 post-trata	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)		

b. 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.

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".

	Albumină	Bilirubină	INR	Ascită	Encefalopatie
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 genotipul 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 19 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-5 în funcție de genotipul VHC.

Tabelul 19: RVS12 în studiul ASTRAL-5 în funcție de genotipul VHC

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 106)						
	Total (toate GT)	GT-1a GT-1b Total		GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)	
	(n = 106)	(n = 66)	(n = 12)	(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 pacier	nții 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

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.

Studii clinice efectuate la pacienții cu insuficiență renală – studiul 4062

Studiul 4062 a fost un studiu clinic desfășurat în regim deschis, care a evaluat timp de 12 săptămâni administrarea tratamentului cu Epclusa la 59 de pacienți care prezentau infecție cu VHC și IRST pentru care necesitau dializă. Procentele de pacienți infectați cu VHC de genotipul 1, 2, 3, 4, 6 sau nedeterminat au fost 42%, 12%, 27%, 7%, 3% și, respectiv, 9%. La momentul inițial, 29% dintre pacienți prezentau ciroză hepatică, 22% fuseseră tratați anterior, 32% beneficiaseră de un transplant renal, 92% erau hemodializați, iar 8% beneficiau de dializă peritoneală; durata medie a dializei a fost de 7,3 ani (limitele fiind între 0 și 40 de ani). Rata RVS global a fost de 95% (56/59); dintre cei trei pacienți care nu au obținut RVS12, un pacient finalizase tratamentul cu Epclusa și a prezentat recăderea bolii, iar doi pacienți nu au îndeplinit criteriile de eșec virusologic.

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".

Copii și adolescenți

Eficacitatea tratamentului cu sofosbuvir/velpatasvir cu durata de 12 săptămâni la copii și adolescenți infectați cu VHC cu vârsta de 3 ani și peste a fost evaluată într-un studiu clinic deschis, de fază 2, la 214 pacienți cu infecție VHC.

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 102 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4 sau 6. Un total de 80 pacienți (78%) nu au fost tratați anterior, iar 22 pacienți (22%) au fost tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 15 ani (interval: 12 până la 17); 51% dintre pacienți erau de sex feminin; 73% aparțineau rasei albe, 9% aparțineau rasei negre, iar 11% erau asiatici; 14% erau hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 22,7 kg/m² (interval: 12,9 până la 48,9 kg/m²); valoarea medie a greutății corporale a fost de 61 kg (interval: 22 până la 147 kg); 58% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800000 UI/ml; proporțiile de subiecți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3, 4 sau 6 au fost de 74%, 6%, 12%, 2% și respectiv 6%; niciun pacient nu era diagnosticat cu ciroză. Majoritatea pacienților (89%) fuseseră infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS a fost de 95% în general (97/102), de 93% (71/76) la pacienții infectați cu VHC de genotip 1 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 2 (6/6), genotip 3 (12/12), genotip 4 (2/2) și genotip 6 (6/6). Un pacient care a întrerupt prematur tratamentul a recidivat; ceilalți patru pacienți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologic (de exemplu, au fost pierduti din urmărire).

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 71 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4. Un total de 67 pacienți (94%) nu au fost tratați anterior, iar 4 pacienți (6%) au fost tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 8 ani (interval: 6 până la 11); 54% dintre pacienți erau de sex feminin; 90% aparțineau rasei albe, 6% aparțineau rasei negre, iar 1% erau asiatici; 10% erau hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 17,4 kg/m² (interval: 12,8 până la 30,9 kg/m²); valoarea medie a greutății corporale a fost de 30 kg (interval: 18 până la 78 kg); 48% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800000 UI/ml; proporțiile de pacienți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 au fost 76%, 3%, 15% și respectiv 6%; niciun pacient nu era diagnosticat cu ciroză. Majoritatea pacienților (94%) fuseseră infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS a fost de 93% în general (66/71), de 93% (50/54) la pacienții infectați cu VHC de genotip 1, de 91% (10/11) la pacienții infectați cu VHC de genotip 3 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 2 (2/2) și genotip 4 (4/4). Un subiect a înregistrat eșec virusologic sub tratament; ceilalți patru pacienți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologic (de exemplu, au fost pierduti din urmărire).

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 41 subiecți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 care nu fuseseră tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 4 ani (interval: 3 până la 5); 59% dintre subiecți erau de sex feminin; 78% aparțineau rasei albe, 7% aparțineau rasei negre; 10% erau hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 17,0 kg/m² (interval: 13,9 până la 22,0 kg/m²); valoarea medie a greutății corporale a fost de 19 kg (interval: 13 până la 35 kg); 49% au avut valori inițiale ale ARN VHC ≥ 800000 UI/ml; procentele de subiecți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 au fost 78%, 15%, 5% și respectiv 2%; niciun subiect nu era diagnosticat cu ciroză. Majoritatea subiecților (98%) fuseseră infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS a fost de 83% în general (34/41), de 88% (28/32) la subiecții infectați cu VHC de genotip 1, de 50% (3/6) la subiecții infectați cu VHC de genotip 2 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 3 (2/2) și genotip 4 (1/1). Niciun subiect nu a înregistrat eșec virusologic sau recidivă sub tratament. Cei șapte subiecți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologic (de exemplu, au fost pierduți din urmărire).

Vârstnici

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

Absorbtie

Proprietățile farmacocinetice ale sofosbuvirului, ale GS-331007 și ale velpatasvirului au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la subiecți cu hepatită C cronică. În urma administrării orale de Epclusa, sofosbuvirul a fost absorbit rapid, valoarea mediană a concentrațiile 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 ASC₀₋₂₄ 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. ASC₀₋₂₄ 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), ASC₀₋₂₄ 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.

Distribuție

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 μg/ml și 20 μg/ml. Legarea GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [¹⁴C] 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 μg/ml și 1,8 μg/ml. După administrarea unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [¹⁴C] 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 [\frac{14}{C}]-sofosbuvir, administrată oral, peste 92% din [\frac{14}{C}]-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 [\frac{14}{C}]-velpatasvir, administrată oral, peste 95% din [\frac{14}{C}]-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.

Vârstnici

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

Tabelul 20 prezintă în sumar efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii la componentele Epclusa, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală, conform precizărilor din textul de mai jos.

Tabelul 20: Efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală asupra expunerilor (ASC) la sofosbuvir, GS-331007 și velpatasvir, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală

	Subiecți neinfectați cu VHC						Subiecți infectați cu VHC	
	IR uşoară (ReFG≥50	IR moderată (ReFG≥30	IR severă (ReFG	IRST care necesită dializă		IR severă (ReFG	IRST care necesită	
	şi <80 ml/mi nut/ 1,73m²)	şi <50 ml/minu t/ 1,73m ²)	<30 ml/mi nut/ 1,73m ²)	Doza la 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după dializă	<30 ml/mi nut/ 1,73m ²)	dializă	
Sofosbuvir	↑de 1,6 ori	↑de 2,1 ori	↑de 2,7 ori	↑de 1,3 ori	↑de 1,6 ori	↑de ~2 ori	↑de 1,8 ori	
GS-331007	↑de 1,6 ori	†de 1,9 ori	↑de 5,5 ori	↑de ≥10 ori	↑de ≥20 ori	↑de ~7 ori	↑de 18 ori	
Velpatasvir	-	-	↑de 1,5 ori	-	-	-	↑de 1,4 ori	

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți adulți neinfectați cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară (ReFG ≥ 50 și < 80 ml/minut și 1,73 m²), moderată (ReFG ≥ 30 și < 50 ml/minut și 1,73 m²) sau severă (ReFG < 30 ml/minut și 1,73 m²) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ReFG > 80 ml/minut și 1,73 m²). 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.

În cazul pacienților infectați cu VHC, prezentând insuficiență renală severă, care au fost tratați cu sofosbuvir 200 mg și ribavirină (n=10) sau sofosbuvir 400 mg și ribavirină (n=10) timp de 24 de săptămâni, sau ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) timp de 12 săptămâni, profilul farmacocinetic al sofosbuvirului și al GS-331007 a fost consecvent cu cel observat în cazul pacienților adulți neinfectați cu VHC, prezentând insuficiență renală severă.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți neinfectați cu VHC, cu insuficiență renală severă (ReFG < 30 ml/minut pe baza Cockcroft-Gault).

Farmacocinetica sofosbuvirului, GS-331007 și velpatasvirului a fost studiată la pacienți infectați cu VHC, prezentând IRST ce necesită dializă, care au fost tratați cu Epclusa (n=59) timp de 12 săptămâni, comparativ cu pacienți neafectați de insuficiență renală, în cadrul studiilor de fază 2/3 cu sofosbuvir/velpatasvir.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, valorile ASC₀₋₂₄ 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 adulți 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 si GS-331007.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți adulți neinfectați 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

La adulți, 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

Expunerile la sofosbuvir, GS-331007 și velpatasvir la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste cărora li s-au administrat pe cale orală, cu frecvență o dată pe zi, doze de sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg sau 150 mg/37,5 mg pe zi au fost similare cu cele înregistrate la adulții cărora li s-au administrat cu frecvență o dată pe zi doze de sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

Farmacocinetica sofosbuvirului, a GS-331007 și a velpatasvirului la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost stabilită (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. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Copovidonă (E1208) Celuloză microcristalină (E460) Croscarmeloză sodică (E468) Stearat de magneziu (E470b)

<u>Filmul</u>

Alcool polivinilic (E1203) Dioxid de titan (E 171) Macrogol (E1521) Talc (E553b) Oxid roşu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precautii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii, cu o spirală din poliester, continând 28 comprimate filmate.

Ambalajul se prezintă ca 1 flacon conținând 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 EU/1/16/1116/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 iulie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epclusa 200 mg/50 mg granule drajefiate în plic Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Epclusa 200 mg/50 mg granule drajefiate în plic

Fiecare plic conține sofosbuvir 200 mg și velpatasvir 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare plic conține lactoză 304 mg (sub formă de monohidrat).

Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic

Fiecare plic conține sofosbuvir 150 mg și velpatasvir 37,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare plic conține lactoză 228 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule drajefiate.

Epclusa granule orale de 200 mg/50 mg, plic cu monodoză (fiecare plic conține 100 de granule orale a câte 2,0/0,5 mg/granulă)

Granule drajefiate de culoare albă până la alb-gălbui, cu diametru de 2 mm, în plic.

Epclusa granule orale de 150 mg/37,5 mg, plic cu monodoză (fiecare plic conține 75 de granule orale a câte 2,0/0,5 mg/granulă).

Granule drajefiate de culoare albă până la alb-gălbui, cu diametru de 2 mm, în plic.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epclusa este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la pacienți cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze si mod de administrare

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

<u>Doze</u>

Doza recomandată de Epclusa la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste este bazată pe greutatea corporală (după cum se detaliază în Tabelul 3) și poate fi luată cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Este disponibilă o formulă de comprimate de Epclusa, pentru tratamentul infecției cronice cu VHC la pacienți. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Epclusa 400 mg/100 mg sau 200 mg/50 mg comprimate filmate.

Tabelul 1: Tratamentul recomandat și durata pentru adulți, indiferent de genotipurile de VHC

Populația de pacienți adulți ^a	Tratamentul și durata
	Epclusa timp de 12 săptămâni
Pacienți fără ciroză hepatică și pacienți cu ciroză hepatică compensată	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.

La adulți, 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 adulți cu ciroză hepatică decompensată

Pacient adult	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	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
Clasa B sau C conform clasificării CPT, post-transplant	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 adulți 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 adulți cu greutate corporală < 75 kg și 1200 mg pentru pacienții adulți cu greutate corporală ≥ 75 kg).

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

Tabelul 3: Tratamentul recomandat și durata pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 si < 18 ani, indiferent de genotipurile de VHC, care utilizează Epclusa granule orale*

Greutate corporală (kg)	Dozele de granule Epclusa	Doza zilnică de sofosbuvir/velpatasvir	Schema de tratament recomandată
≥30	două plicuri de granule de 200 mg/50 mg o dată pe zi	400 mg/100 mg o dată pe zi	
17 până la < 30	un plic de granule de 200 mg/50 mg o dată pe zi	200 mg/50 mg o dată pe zi	Epclusa timp de 12 săptămâni
< 17	un plic de granule de 150 mg/37,5 mg o dată pe zi	150 mg/37,5 mg o dată pe zi	

Este disponibilă și o formulă de comprimate de Epclusa pentru tratamentul pacienților cu infecție cronică cu VHC.

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Epclusa 400 mg/100 mg sau 200 mg/50 mg comprimate filmate.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia o altă doză 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 doza suplimentară 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 adulți 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).

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa la pacientii cu insuficientă renală usoară sau moderată.

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și 1,73 m²) și cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă. Epclusa poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.4, 5.1 și 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 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Epclusa la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Epclusa poate fi luat cu sau fără alimente.

Pentru a facilita înghițirea Epclusa granule orale, se pot utiliza alimente sau apă, conform detaliilor de mai jos. Ca alternativă, Epclusa sub formă de granule orale se poate înghiți fără alimente sau apă.

Administrarea Epclusa granule orale cu alimente pentru a facilita înghițirea

Pentru administrarea cu alimente în vederea facilitării înghițirii granulelor, pacienții trebuie instruiți să presare granulele pe una sau mai multe linguri cu alimente moi neacide, aflate la temperatura camerei sau sub temperatura camerei. Pacienții trebuie instruiți să ia Epclusa granule orale în decurs de 15 minute de la amestecarea ușoară cu alimente și să înghită întregul conținut fără a mesteca, pentru a evita gustul amar. Exemple de alimente neacide includ siropul de ciocolată și înghețata.

Administrarea Epclusa granule orale cu apă pentru a facilita înghițirea

Pentru administrarea cu apă, pacienții trebuie instruiți că granulele pot fi plasate direct în gură și înghițite cu apă. Pacienții trebuie instruiți să înghită întregul conținut al plicului (plicurilor) fără să mestece.

Administrarea Epclusa granule orale fără alimente sau apă

Pentru administrare fără alimente sau apă, pacienții trebuie instruiți că granulele pot fi plasate direct în gură și înghițite. Pacienții trebuie instruiți să înghită întregul conținut al plicului (plicurilor) fără să mestece (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

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

Medicamente care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) și/sau ai citocromului P450 (CYP) (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Bradicardie severă și bloc cardiac

Au fost observate cazuri cu risc vital de bradicardie severă și bloc cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează cu amiodarona administrată concomitent. În general, bradicardia a apărut în decurs de câteva ore până la câteva zile, dar cazuri cu o durată mai mare până la debut au fost observate mai ales până la 2 săptămâni după începerea tratamentului pentru VHC.

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 ca pacienții să fie supuși unei monitorizări cardiace în condiții de spitalizare în primele 48 ore de administrare concomitentă, după care monitorizarea în ambulatoriu sau automonitorizarea frecvenței cardiace trebuie să aibă loc zilnic, cel putin în primele 2 săptămâni de tratament.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, monitorizarea cardiacă specificată mai sus trebuie efectuată și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni si care urmează să înceapă tratamentul cu Epclusa.

Toți pacienții tratați concomitent cu sau cărora li s-a administrat recent amiodaronă trebuie avertizați 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.

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.

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

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (ReFG < 30 ml/minut și 1,73 m²) și cu IRST, la care este necesară hemodializa. Epclusa poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 5.1 și 5.2). 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/minut (vezi pct. 5.2).

Utilizare concomitentă cu inductori moderati ai gp-P si/sau inductori moderati ai CYP

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P și/sau ai CYP (de exemplu efavirenz, modafinil, oxcarbazepină sau rifapentină) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice 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 sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil pentru recomandări privind monitorizarea renală.

Utilizarea la pacienții cu diabet zaharat

Persoanele cu diabet zaharat 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 zaharat care încep tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar tratamentul administrat pentru diabet zaharat trebuie modificat după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet zaharat a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă.

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. 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.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic "nu conține sodiu".

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 substante 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 4 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 și/sau inductori puternici ai CYP2B6, CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare) 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 și/sau inductori moderați ai CYP (de exemplu, efavirenz, modafinil, oxcarbazepină sau rifapentină) 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 inhibitori 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.

<u>Impactul tratamentului pe bază de antivirale cu acțiune directă (AAD) asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic</u>

Farmacocinetica medicamentelor metabolizate la nivel hepatic (de exemplu, medicamente imunosupresoare cum sunt inhibitorii de calcineurină) poate fi influențată de modificările apărute în funcția hepatică în timpul tratamentului cu AAD, dată fiind eliminarea virusului VHC.

Interacțiuni între Epclusa și alte medicamente

Tabelul 4 prezintă o enumerare a interacțiunilor medicamentoase stabilite sau potențial semnificative din punct de vedere clinic ("↔": valorile intervalului de încredere [IÎ] 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 4: Interacțiuni între Epclusa și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă	
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa	
MEDICAMENTE PENTRUS	SCADEREA ACII	DITAŢII			1	
	Solubilitatea velpatas scade pe măsura creș pH-ului. Se preconizi medicamentele care c creșterea pH-ului gas determina scăderea concentrației plasmat velpatasvir.					
Antiacide						
de exemplu, hidroxid de aluminiu sau de magneziu, carbonat de calciu	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează: → Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomandă administrarea separată a antiacidului la un interval de 4 ore față de administrarea Epclusa.	
(Creșterea pH-ului gastric)						

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/	Efecte asupra de medicamer Raportul med	ıt.	Recomandări privind		
Mecanismul posibil al interacțiunii	de 90%) ^{a,b} Activ	Cmax	administrarea concomitentă cu Epclusa		
Antagoniști ai receptorilor H ₂ Famotidină (doză unică de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg) ^c Famotidină administrată simultan cu Epclusa ^d	Sofosbuvir Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		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.
Cimetidină ^e Nizatidină ^e Ranitidină ^e					
(Creșterea pH-ului gastric) Famotidină (doză unică de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
Famotidină administrată cu 12 ore înainte de Epclusa ^d	Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow		
(Creșterea pH-ului gastric)	:				
Inhibitori ai pompei de proton Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg	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
în condiții de repaus alimentar) ^c Omeprazol administrat simultan cu Epclusa ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		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.
(Creșterea pH-ului gastric) Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg în condiții de aport	Sofosbuvir Velpatasvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92) ↓	←→		
alimentar) ^c Omeprazol administrat la 4 ore după Epclusa ^d		0,67 (0,58, 0,78)	0,74 (0,63, 0,86)		
(Creșterea pH-ului gastric)					

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă		
interacțiunii	Activ	Activ C _{max} ASC C _{min} cu Epclusa					
ANTIARITMICE Amiodaronă	Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor plasmatice de amiodaronă, velpatasvir și sofosbuvir.				Administrarea concomitentă a amiodaronei cu o schemă terapeutică ce conține sofosbuvir poate determina bradicardie simptomatică gravă. 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 (doză unică de	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir. Se preconizează: → Sofosbuvir Nu a fost studiat-efectul asupra expunerii la velpatasvir Se preconizează: → Velpatasvir				Administrarea Epclusa concomitent cu digoxină poate determina creșterea concentrației plasmatice de digoxină. Sunt necesare măsuri		
0,25 mg) ^f /velpatasvir (doză unică de 100 mg)					de precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxină în		
(Inhibarea gp-P)	S-a observe Digoxină		1,3 (1,1, 1,6)		cazul administrării concomitente cu Epclusa.		
ANTICOAGULANTE	T	<u> </u>	1~		1× ', '		
Dabigatran etexilat (Inhibarea gp-P)	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează: ↑ 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 Enritaină	Intana : t'		diat¥		Esta contracio di est		
Fenitoină Fenobarbital (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu fenobarbital și fenitoină (vezi pct. 4.3).		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra de medicamen Raportul medi de 90%) ^{a,b}	t.	Recomandări privind administrarea concomitentă		
interacțiunii	Activ	Cmax	cu Epclusa		
Carbamazepină	Interacțiunea nu Se preconizează ↓ Velpatasvir	ı a fost stud ă:	Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu carbamazepină		
(Inducerea gp-P și a CYP)	S-a observat: Sofosbuvir	\$\\ \tau_0,52 \\ (0,43, \\ 0,62)\$	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		(vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează: ↓ 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	T. 4 4	C		-	NT
Ketoconazol	Interacţiunea a velpatasvir Se preconizeaza ↔ Sofosbuvir	ă:	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 studia ketoconazol. Se preconizeazo ↔ Ketoconazol S-a observat: Velpatasvir	ă:			
(Inhibarea gp-P și a CYP)	1				
Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e	1,3 (1,0, 1,6)				
Isavuconazol ^e	1,7 (1,4, 2,2)				

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa
ANTIMICOBACTERIENE Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^d	Nu a fost studia rifampicină. Se preconizează		supra expı	ınerii la	Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu rifampicina (vezi pct. 4.3).
(Inducerea gp-P și a CYP)	→ Rifampicină S-a observat: Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)			
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/velpatasvir (doză unică de 100 mg)	Nu a fost studia rifampicină. Se preconizează	ĭ:	supra expu	inerii la	
(Inducerea gp-P și a CYP)	→ Rifampicină S-a observat: Velpatasvir	0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează: Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu rifabutină (vezi pct. 4.3).
(Inducerea gp-P și a CYP)	S-a observat: Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Rifapentină	Interacţiunea nu Se preconizează ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir		diată.		Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu rifapentina va determina scăderea
(Inducerea gp-P și a CYP)	↓ Velpatasvir				concentrației de sofosbuvir și velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
MEDICAMENTE ANTIVIRA					
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	Efecte asupra o	•	Recomandări privind		
clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Raportul medii de 90%) ^{a,b}	llor (interv	Recomandări privind administrarea concomitentă		
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa
Efavirenz/emtricitabină/fuma rat de tenofovir disoproxil (600/200/300 mg o dată pe zi)	Efavirenz Sofosbuvir	→ 1,4 (1,1, 1,7)	↔	\leftrightarrow	Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu efavirenz/emtricitabină/fumara
sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Velpatasvir	0,53 (0,43, 0,64)	0,47 (0,39, 0,57)	0,43 (0,36, 0,52)	t 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).
Emtricitabină/rilpivirină/	Rilpivirină	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
fumarat de tenofovir disoproxil	Sofosbuvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow		dozei de Epclusa sau emtricitabină/rilpivirină/
(200/25/300 mg o dată pe zi)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	fumarat de tenofovir disoproxil.
MEDICAMENTE ANTIVIRA	LE ANTI-HIV: I	NHIBITO	RI AI PR	OTEAZI	EI HIV
Atazanavir potențat cu ritonavir (300/100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumara t de tenofovir disoproxil	Atazanavir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	1,4 (1,2, 1,6)	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, atazanavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de
(200/300 mg o dată pe zi)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Ritonavir	\leftrightarrow		1,3 (1,5, 1,4)	tenofovir disoproxil.
	Sofosbuvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow		
	Velpatasvir	1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Darunavir potențat cu	Darunavir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
ritonavir (800/100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/	Ritonavir Sofosbuvir	→ ↓ 0,62 (0,54, 0,71)	 ↔ 0,72 (0,66, 0,80) 	\leftrightarrow	dozei de Epclusa, darunavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
Lopinavir potențat cu	Lopinavir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
ritonavir (4x200 mg/50 mg o dată pe zi) + emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir	Ritonavir	\leftrightarrow	↔	\leftrightarrow	dozei de Epclusa, lopinavir
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)	^	(potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
(400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Velpatasvir	0,70 (0,59, 0,83)	\leftrightarrow	1,6 (1,4, 1,9)	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra de medicamen Raportul med de 90%) ^{a,b}	it. iilor (interv	Recomandări privind administrarea concomitentă		
interacțiunii	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa
MEDICAMENTE ANTIVIRA	_	INHIBITO	<u>RI AI IN</u>	TEGRAZ	·
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi) ^g + emtricitabină/ fumarat de tenofovir	Raltegravir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, raltegravir sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
disoproxil (200/300 mg o	Sofosbuvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow		
dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
Elvitegravir/cobicistat/	Elvitegravir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
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}	Cobicistat	\leftrightarrow	\leftrightarrow	1,7, 2,5)	dozei de Epclusa sau elvitegravir/cobicistat/ emtricitabină/fumarat de tenofovir alafenamidă.
	Tenofovir alafenamidă	\leftrightarrow	\leftrightarrow		
	Sofosbuvir	\longleftrightarrow	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/	Elvitegravir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (150/150/200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir	Cobicistat	\leftrightarrow	\leftrightarrow	1,7 (1,5, 1,9)	dozei de Epclusa sau elvitegravir/cobicistat/ emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
(400/100 mg o dată pe zi) ^{c, d}	Sofosbuvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow		
	Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutegravir (50 mg o dată	Dolutegravir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea
pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir Velpatasvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow		dozei de Epclusa sau dolutegravir.
PREPARATE PE BAZĂ DE	1	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	doiniegiavii.
Sunătoare	PLANIE Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează: ↓ Sofosbuvir				Este contraindicată administrarea Epclusa împreună cu preparate care
(Inducerea gp-P și a CYP)	↓ Velpatasvir				conţin sunătoare (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra c de medicament Raportul medii de 90%) ^{a,b}	•	Recomandări privind administrarea concomitentă			
interacțiunii	Activ	Cmax	cu Epclusa			
INHIBITORI AI HMG-CoA						
Atorvastatină (doză unică de 40 mg) + sofosbuvir / velpatasvir (400/ 100 mg o dată pe zi) ^d	S-a observat: Atorvastatină	1,7 (1,5, 1,9)	1,5 (1,5, 1,6)		Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau atorvastatină.	
Rosuvastatină	Interacțiunea a f velpatasvir Se preconizează ↔ Sofosbuvir		numai c	1	Administrarea Epclusa concomitent cu rosuvastatina determină creșterea concentrației plasmatice de rosuvastatină, care este	
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg)/velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d	S-a observat: Rosuvastatină	1 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		asociată cu un risc crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Rosuvastatina, într-o doză care nu depășește 10 mg, poate fi administrată	
(Inhibarea OATP1B și a BCRP)	Nu a fost studiat velpatasvir Se preconizează ↔ Velpatasvir		ıpra expu	nerii la	concomitent cu Epclusa.	
Pravastatină	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatas vir Se preconizează: → Sofosbuvir				Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau pravastatină.	
Pravastatină (doză unică de 40 mg)/velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d	S-a observat: Pravastatină	1,3 (1,1, 1,5)	1,4 (1,2, 1,5)			
(Inhibarea OATP1B)	Nu a fost studiat velpatasvir Se preconizează ↔ Velpatasvir		ipra expu	nerii la		
Alte statine	Se preconizează: ↑ 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					Nu este necessară cineteres	
Metadonă (Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la	R-metadonă S-metadonă	\leftrightarrow	↔	\leftrightarrow \leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau metadonă.	
130 mg/zi])/sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) ^d	Sofosbuvir	\leftrightarrow	1,3 (1,0,			
Metadonă	1,7) Interacțiunea a fost studiată numai cu sofosbuvir Se preconizează: ↔ Velpatas vir					

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al	Efecte asupra of de medicament Raportul medicament de 90%) ^{a,b}	t .	Recomandări privind administrarea concomitentă		
interacțiunii IMUNOSUPRESOARE	Activ	Cmax	ASC	Cmin	cu Epclusa
Ciclosporină (doză unică de 600 mg)/	Ciclosporină	\leftrightarrow	\leftrightarrow		Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau
sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^f	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		ciclosporină la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o
Ciclosporină (doză unică de 600 mg) ^f / velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^d	Ciclosporină	\leftrightarrow	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		posibilă ajustare a dozei de ciclosporină.
Too mg)	Velpatasvir	1,6 (1,2, 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 la inițierea administrării concomitente.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	1,1 (0,81, 1,6)		După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de tacrolimus.
Tacrolimus	Nu a fost studia velpatasvir. Se preconizează ↔ Velpatasvir		pra expu	nerii la	
CONTRACEPTIVE ORALE		T			
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat	Norelgestromi n	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	Nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale.
0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) ^d	Norgestrel	\leftrightarrow	1,2 (0,98, 1,5)	1,2 (1,0, 1,5)	
	Etinilestradiol	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/	Norelgestromi n	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
0,215 mg/0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/	Norgestrel	\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow	
velpatasvir (100 mg o dată pe zi) ^d	Etinilestradiol	1,4 (1,2, 1,7)	\leftrightarrow	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Raportul mediilor (IÎ 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 Reactii adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Epclusa a fost stabilit în ansamblul studiilor clinice de fază 3 la pacienți cu infecție VHC de genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 și în experiența după punerea pe piață. Nu au fost identificate reacții adverse la medicamentul Epclusa în studiile clinice. În experiența după punerea pe piață, au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc cardiac la utilizarea medicamentelor care conțin SOF în asociere cu amiodaronă, iar reactivarea VHB a fost observată la pacienții cu infecție concomitentă VHC/VHB aflați în tratament cu AAD (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Evaluarea reacțiilor adverse legate de tratamentul cu Epclusa s-a bazat pe datele referitoare la siguranță obținute în cadrul studiilor clinice, și pe experiența de după punerea pe piață. Toate reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 5. Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/100$); frecvente ($\geq 1/100$); rare ($\geq 1/10000$) si < 1/1000) sau foarte rare (< 1/10000).

Tabelul 5: Reacții adverse la medicament identificate în tratamentul cu Epclusa

Frecvența	Reacția adversă la medicament				
Afecțiuni gastrointestifnale					
Foarte frecvente	vărsături ^a				
Afecțiuni cutanate și	ale țesutului subcutanat:				
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie ^b				
Mai puțin frecvente	angioedem ^b				

a. Reacția adversă a fost observată la copii cu vârsta între 3 și < 6 ani

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Aritmii cardiace

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir sunt utilizate în asociere cu amiodaronă și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Afecțiuni cutanate

Cu frecvență necunoscută: sindromul Stevens-Johnson

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu cele constatate în studiile clinice cu Epclusa efectuate la adulți. Vărsăturile au fost observate ca reacție foarte frecventă la Epclusa la copii cu vârsta între 3 și < 6 ani. Siguranța Epclusa la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste se bazează pe datele provenite dintr-un studiu clinic deschis, de fază 2 (studiul 1143), în care au fost înscriși 216 pacienți care au fost tratați cu sofosbuvir/velpatasvir timp de 12 săptămâni

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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 adulți sănătoși, nu s-au observat efecte nefavorabile la aceste valori ale dozelor. 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

Reacție adversă identificată în cadrul procesului de supraveghere de după punerea pe piață a medicamentelor care conțin sofosbuvir/velpatasvir

probabil ca hemodializa să poată elimina în mod semnificativ velpatasvirul, deoarece velpatasvirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică; 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 actiune.

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 tulpinile de laborator sunt detaliate în Tabelul 6. Valorile CE₅₀ a sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva izolatelor clinice sunt detaliate în Tabelul 7.

Tabelul 6: Activitatea sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva repliconilor de laborator cu lungime completă sau chimerici

Genotipul repliconului	CE50 a sofosbuvirului, nMa	CE50 a velpatasvirului, nMa
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016°
2b	15 ^b	0,002-0,006°
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 7: Activitatea sofosbuvirului și velpatasvirului împotriva repliconilor tranzitorii continând NS5A sau NS5B din izolate clinice

Genotipul repliconului	Repliconi conținând NS5B din izolate clinice		Repliconi conți	Repliconi conținând NS5A din izolate clinice		
	Număr de izolate clinice	CE50 mediană a sofosbuvirului, 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.

Rezistenta

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 esecului 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 initiale asociate cu rezistenta, 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 8. 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 9. În studiul ASTRAL-3, VAR Y93H a fost detectată la momentul inițial la 9% dintre pacienții tratați cu Epclusa.

Tabelul 8: 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 9: 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	Cirotici	Non-cirotici		
	(n=274)	(n = 80)	(n = 197)		
Global	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)		
IÎ 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)		
IÎ 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)		
IÎ 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 10.

Tabelul 10: 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.

Copii și adolescenți

Prezența de VAR ale NS5A și NS5B nu a afectat rezultatul tratamentului; la toți pacienții cu VAR inițiale asociate cu rezistența la IN ale NS5A (n=29) sau NS5B (n=6) s-a obținut RVS după 12 săptămâni de tratament cu Epclusa.

Rezistența încrucișată

Datele *in vitro* sugerează că majoritatea VAR ale NS5A care determină rezistență 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, 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, și într-un studiu de fază 2 la pacienți infectați cu VHC, prezentând IRST care necesită dializă, astfel cum se detaliază rezumativ în Tabelul 11.

Tabelul 11: 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)
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)
GS-US-342-4062	NTA și TA cu sau fără ciroză hepatică, cu IRST care necesită dializă	Epclusa timp de 12 săptămâni (59)

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 12 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 12: RVS12 in studiul ASTRAL-1 în funcție de genotipul VHC

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 624)							
	Total		GT-1	(GT-2	GT-4	GT-5	GT-6
	(toate	GT-1a	GT-1b	Total	(n = 104)	(n = 116)	(n = 35)	(n = 41
	(n = 624)	(n = 210)	(n = 118)	(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	ı pacienții făr	ă 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.
- 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 tratati anterior.

Tabelul 13 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-2.

Tabelul 13: RVS12 in 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 R	VS12	
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 14 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-3.

Tabelul 14: 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 R	VS12	
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.

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 15.

Tabelul 15: RVS12 pentru subgrupurile selectate, in studiul ASTRAL-3 (VHC de genotip 3)

	Epclusa 12 săptămâni		SOF+RBV 24 săptămâni ^a		
RVS12	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 16 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-4 în funcție de genotipul VHC.

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

Tabelul 16: RVS12 in 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)°

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

Tabelul 17 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 17: Rezultatul virusologic pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1 și 3, în studiul ASTRAL-4

	Epclusa timp de	Epclusa + RBV timp de	Epclusa timp de
	12 săptămâni	12 săptămâni	24 săptămâni
Eșec virusologic (r	ecădere și eșec virusologi	c 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°/12)
Alteled	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.

Modificările parametrilor determinați în sistemul CPT de stabilire a scorului la pacienții la care s-a obtinut RVS12 în studiul ASTRAL-4 (toate cele 3 scheme de tratament) sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18: 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-trata	$\frac{1}{1}$	% (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
Săptămâna 24 post-trata	ment $(N = 236)$,	% (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)

b. 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.

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".

	Albumină	Bilirubină	INR	Ascită	Encefalopatie
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 genotipul 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 19 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-5 în funcție de genotipul VHC.

Tabelul 19: RVS12 în studiul ASTRAL-5 în funcție de genotipul VHC

	Epclusa timp de 12 săptămâni (n = 106)						
	Total (toate GT) (n = 106)	GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Total (n = 78)	GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
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

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.

Studii clinice efectuate la pacienții cu insuficiență renală – studiul 4062

Studiul 4062 a fost un studiu clinic desfășurat în regim deschis, care a evaluat timp de 12 săptămâni administrarea tratamentului cu Epclusa la 59 de pacienți care prezentau infecție cu VHC și IRST pentru care necesitau dializă. Procentele de pacienți infectați cu VHC de genotipul 1, 2, 3, 4, 6 sau nedeterminat au fost 42%, 12%, 27%, 7%, 3% și, respectiv, 9%. La momentul inițial, 29% dintre pacienți prezentau ciroză hepatică, 22% fuseseră tratați anterior, 32% beneficiaseră de un transplant renal, 92% erau hemodializați, iar 8% beneficiau de dializă peritoneală; durata medie a dializei a fost de 7,3 ani (limitele fiind între 0 și 40 de ani). Rata RVS global a fost de 95% (56/59); dintre cei trei pacienți care nu au obținut RVS12, un pacient finalizase tratamentul cu Epclusa și a prezentat recăderea bolii, iar doi pacienți nu au îndeplinit criteriile de eșec virusologic.

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".

Copii și adolescenți

Eficacitatea tratamentului cu sofosbuvir/velpatasvir cu durata de 12 săptămâni la copii și adolescenți infectați cu VHC cu vârsta de 3 ani și peste a fost evaluată într-un studiu clinic deschis, de fază 2, la 214 pacienți cu infecție VHC.

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 102 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4 sau 6. Un total de 80 pacienți (78%) nu au fost tratați anterior, iar 22 pacienți (22%) au fost tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 15 ani (interval: 12 până la 17); 51% dintre pacienți erau de sex feminin; 73% aparțineau rasei albe, 9% aparțineau rasei negre, iar 11% erau asiatici; 14% erau hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 22,7 kg/m² (interval: 12,9 până la 48,9 kg/m²); valoarea medie a greutății corporale a fost de 61 kg (interval: 22 până la 147 kg); 58% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800000 UI/ml; proporțiile de subiecți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3, 4 sau 6 au fost de 74%, 6%, 12%, 2% și respectiv 6%; niciun pacient nu era diagnosticat cu ciroză. Majoritatea pacienților (89%) fuseseră infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS a fost de 95% în general (97/102), de 93% (71/76) la pacienții infectați cu VHC de genotip 1 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 2 (6/6), genotip 3 (12/12), genotip 4 (2/2) și genotip 6 (6/6). Un pacient care a întrerupt prematur tratamentul a recidivat; ceilalți patru pacienți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologic (de exemplu, au fost pierduti din urmărire).

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 71 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4. Un total de 67 pacienți (94%) nu au fost tratați anterior, iar 4 pacienți (6%) au fost tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 8 ani (interval: 6 până la 11); 54% dintre pacienți erau de sex feminin; 90% aparțineau rasei albe, 6% aparțineau rasei negre, iar 1% erau asiatici; 10% erau hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 17,4 kg/m² (interval: 12,8 până la 30,9 kg/m²); valoarea medie a greutății corporale a fost de 30 kg (interval: 18 până la 78 kg); 48% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800000 UI/ml; proporțiile de pacienți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 au fost 76%, 3%, 15% și respectiv 6%; niciun pacient nu era diagnosticat cu ciroză. Majoritatea pacienților (94%) fuseseră infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS a fost de 93% în general (66/71), de 93% (50/54) la pacienții infectați cu VHC de genotip 1, de 91% (10/11) la pacienții infectați cu VHC de genotip 3 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 2 (2/2) și genotip 4 (4/4). Un subiect a înregistrat eșec virusologic sub tratament; ceilalți patru pacienți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologic (de exemplu, au fost pierduti din urmărire).

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 41 subiecți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 care nu fuseseră tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 4 ani (interval: 3 până la 5); 59% dintre subiecți erau de sex feminin; 78% aparțineau rasei albe, 7% aparțineau rasei negre; 10% erau hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 17,0 kg/m² (interval: 13,9 până la 22,0 kg/m²); valoarea medie a greutății corporale a fost de 19 kg (interval: 13 până la 35 kg); 49% au avut valori inițiale ale ARN VHC ≥ 800000 UI/ml; proporțiile de subiecți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 au fost 78%, 15%, 5% și respectiv 2%; niciun subiect nu era diagnosticat cu ciroză. Majoritatea subiecților (98%) fuseseră infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS a fost de 83% în general (34/41), de 88% (28/32) la subiecții infectați cu VHC de genotip 1, de 50% (3/6) la subiecții infectați cu VHC de genotip 2 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 3 (2/2) și genotip 4 (1/1). Niciun subiect nu a înregistrat eșec virusologic sau recidivă sub tratament. Cei șapte subiecți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologic (de exemplu, au fost pierduți din urmărire).

Vârstnici

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

Absorbtie

Proprietățile farmacocinetice ale sofosbuvirului, ale GS-331007 și ale velpatasvirului au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la subiecți cu hepatită C cronică. În urma administrării orale de Epclusa, sofosbuvirul a fost absorbit rapid, valoarea mediană a concentrațiile 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 ASC₀₋₂₄ 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. ASC₀₋₂₄ 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), ASC₀₋₂₄ 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.

Distribuție

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 μg/ml și 20 μg/ml. Legarea GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [¹⁴C] 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 μg/ml și 1,8 μg/ml. După administrarea unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [¹⁴C] 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 [\frac{14}{C}]-sofosbuvir, administrată oral, peste 92% din [\frac{14}{C}]-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 [\frac{14}{C}]-velpatasvir, administrată oral, peste 95% din [\frac{14}{C}]-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.

Potentialul in vitro al interactiunilor 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.

Vârstnici

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 si 82 ani.

Insuficiență renală

Tabelul 20 prezintă în sumar efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii la componentele Epclusa, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală, conform precizărilor din textul de mai jos.

Tabelul 20: Efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală asupra expunerilor (ASC) la sofosbuvir, GS-331007 și velpatasvir, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală

		Subiecți infectați cu VHC					
	IR uşoară	IR moderată	IR severă	IRST care necesită		IR severă	IRST care
	(ReFG≥50	(ReFG≥30	(ReFG	dializă		(ReFG	necesită
	şi <80 ml/mi nut/ 1,73m ²)	\$i <50 ml/minu t/ 1,73m ²)	<30 ml/mi nut/ 1,73m ²)	Doza la 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după dializă	<30 ml/mi nut/ 1,73m ²)	dializă
Sofosbuvir	↑de 1,6 ori	†de 2,1 ori	↑de 2,7 ori	↑de 1,3 ori	↑de 1,6 ori	↑de ~2 ori	↑de 1,8 ori
GS-331007	↑de 1,6 ori	↑de 1,9 ori	↑de 5,5 ori	†de ≥10 ori	†de ≥20 ori	↑de ~7 ori	↑de 18 ori
Velpatasvir	-	-	↑de 1,5 ori	-	-	-	↑de 1,4 ori

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți adulți neinfectați cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară (ReFG \geq 50 și < 80 ml/minut și 1,73 m²), moderată (ReFG \geq 30 și < 50 ml/minut și 1,73 m²) sau severă (ReFG < 30 ml/minut și 1,73 m²) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ReFG > 80 ml/minut și 1,73 m²). 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.

În cazul pacienților infectați cu VHC, prezentând insuficiență renală severă, care au fost tratați cu sofosbuvir 200 mg și ribavirină (n=10) sau sofosbuvir 400 mg și ribavirină (n=10) timp de 24 de săptămâni, sau ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) timp de 12 săptămâni, profilul farmacocinetic al sofosbuvirului și al GS-331007 a fost consecvent cu cel observat în cazul pacienților adulți neinfectați cu VHC, prezentând insuficiență renală severă.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți neinfectați cu VHC, cu insuficiență renală severă (ReFG < 30 ml/minut pe baza Cockcroft-Gault).

Farmacocinetica sofosbuvirului, GS-331007 și velpatasvirului a fost studiată la pacienți infectați cu VHC, prezentând IRST ce necesită dializă, care au fost tratați cu Epclusa (n=59) timp de 12 săptămâni, comparativ cu pacienți neafectați de insuficiență renală, în cadrul studiilor de fază 2/3 cu sofosbuvir/velpatasvir.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, valorile ASC₀₋₂₄ 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 adulți 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 si GS-331007.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți adulți neinfectați 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

La adulți, 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

Expunerile la sofosbuvir, GS-331007 și velpatasvir la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste cărora li s-au administrat pe cale orală, cu frecvență o dată pe zi, doze de sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg sau 150 mg/37,5 mg pe zi au fost similare cu cele înregistrate la adulții cărora li s-au administrat cu frecvență o dată pe zi doze de sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

Farmacocinetica sofosbuvirului, a GS-331007 și a velpatasvirului la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost stabilită (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. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul granulelor

Copovidonă (E1208) Lactoză monohidrat Celuloză microcristalină (E460) Croscarmeloză sodică (E468) Siliciu coloidal anhidru (E551) Stearat de magneziu (E470b)

<u>Filmul</u>

Hipromeloză (E464) Dioxid de titan (E 171) Macrogol (E1521) Copolimer metacrilat butilat bazic (E1205) Talc (E553b) Acid stearic (E570) Siliciu coloidal anhidru (E551) Acid *L*-tartaric (E334)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri din folie de poliester/aluminiu/polietilenă, în cutii. Fiecare cutie conține 28 plicuri.

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/1/16/1116/004 EU/1/16/1116/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 iulie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2021

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 (RPAS)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS pentru acest medicament în conformitate cu cerințele 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.

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

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).

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. ATENŢIONARE 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) ATENŢIONARE(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 DEȚINATORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA
Carrig	d Sciences Ireland UC gtohill ty Cork, T45 DP77 la
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
Epclu	sa 400 mg/100 mg comprimate [Numai pe ambalajul secundar]
17.	IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL
cod d	e bare bidimensional care conține identificatorul unic.
18.	IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE
PC SN NN	

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR	
ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI	
1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI	
Epclusa 200 mg/50 mg comprimate filmate sofosbuvir/velpatasvir	
2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE	
Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 200 mg și velpatasvir 50 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) ATENŢIONARE(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) AUTORIZATIEI DE PUNERE PE PIATĂ
EU/1/16/1116/002
13. SERIA DE FABRICAȚIE
Lot
14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE
16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE
Epclusa 200 mg/50 mg comprimate [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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR	
ETICHETA CUTIEI	
1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI	
Epclusa 200 mg/50 mg granule drajefiate în plic sofosbuvir/velpatasvir	
2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE	
Fiecare plic conține sofosbuvir 200 mg și velpatasvir 50 mg.	
3. LISTA EXCIPIENȚILOR	
Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.	
4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL	
28 plicuri conținând granule drajefiate	
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) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)	
8. DATA DE EXPIRARE	
EXP	
9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE	

PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL	
NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ	
Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlanda	
NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ	
/16/1116/004 28 plicuri	
SERIA DE FABRICAȚIE	
CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE	
INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE	
INFORMAȚII ÎN BRAILLE	
usa 200 mg/50 mg granule drajefiate în plic [Numai pe ambalajul secundar]	
IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL	
le bare bidimensional care conține identificatorul unic.	
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O	
IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE	

MINI MICI	MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI	
PLIC		
1.	DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE	
sofosł	sa 200 mg/50 mg granule drajefiate în plic ouvir/velpatasvir nistrare orală	
2.	MODUL DE ADMINISTRARE	
3.	DATA DE EXPIRARE	
EXP		
4.	SERIA DE FABRICAȚIE	
Lot		
5.	CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ	
6.	ALTE INFORMAȚII	
GILE	AD	

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR	
ETICHETA CUTIEI	
1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI	
Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic sofosbuvir/velpatasvir	
2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE	
Fiecare plic conține sofosbuvir 150 mg și velpatasvir 37,5 mg.	
3. LISTA EXCIPIENȚILOR	
Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.	
4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL	
28 plicuri conținând granule drajefiate	
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) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)	
8. DATA DE EXPIRARE	
EXP	
9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE	

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/1/16/1116/003 28 plicuri 13. SERIA DE FABRICAȚIE Lot 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	10.	PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlanda 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ EU/1/16/1116/003 28 plicuri 13. SERIA DE FABRICAȚIE Lot 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	11.	NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
13. SERIA DE FABRICAȚIE Lot 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	Carri Cour	gtohill tty Cork, T45 DP77
13. SERIA DE FABRICAȚIE Lot 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	12.	NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	EU/1	/16/1116/003 28 plicuri
14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	13.	SERIA DE FABRICAȚIE
15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	Lot	
16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	14.	CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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		
Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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	15.	INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE
Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [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		
17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. 18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE PC SN	16.	INFORMAȚII ÎN BRAILLE
cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. 18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE PC SN	Epcl	usa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic [Numai pe ambalajul secundar]
18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE PC SN	17.	IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL
PC SN	cod d	le bare bidimensional care conține identificatorul unic.
SN	18.	IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE
	SN	

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI		
PLIC		
1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE		
Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic sofosbuvir/velpatasvir Administrare orală		
2. MODUL DE ADMINISTRARE		
3. DATA DE EXPIRARE		
EXP		
4. SERIA DE FABRICAȚIE		
Lot		
5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ		
6. ALTE INFORMAȚII		
GILEAD		

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate Epclusa 200 mg/50 mg comprimate filmate

sofosbuvir/velpatasvir

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 aveti orice întrebări suplimentare, adresati-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 nemenționate 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

Dacă Epclusa a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, rețineți că toate informațiile din acest prospect sunt adresate copilului dumneavoastră (în acest caz, vă rugăm să citiți "copilul dumneavoastră" în loc de "dumneavoastră").

1. Ce este Epclusa și pentru ce se utilizează

Epclusa este un medicament care conține substanțele active sofosbuvir și velpatasvir. Epclusa se administrează pentru tratarea infecției cronice (de lungă durată) cu virusul hepatitei C, la adulți, adolescenti si copii cu vârsta de 3 ani si 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.

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 (enumerate 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** (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 de rinichi sau dacă vi se administrează dializă renală, deoarece Epclusa nu a fost testat în totalitate la pacienții cu probleme severe de rinichi;
- **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 bătăilor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o rărire a ritmului bătăilor inimii care poate pune viața în pericol. Este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente diferite, dacă ați luat acest medicament. Dacă tratamentul cu Epclusa este necesar, s-ar putea să aveti nevoie de o monitorizare suplimentară a inimii dumneavoastră.
- 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 în prezent sau ați luat în ultimele luni orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii si dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătăi rare sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzatie de lipsă de aer sau agravarea senzatiei existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui:
- stare de confuzie;
- palpitatii;
- pierderea partială a cunostinței sau leșin.

Analize de sânge

Medicul vă va recomanda efectuarea unor analize de sânge înaintea, 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 cu vârsta sub 3 ani. Utilizarea Epclusa la pacienți cu vârsta sub 3 ani nu a fost 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.

Warfarina și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K, sunt utilizate pentru subtierea (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.

Administrarea tratamentului pentru hepatita C poate duce la modificări ale funcției ficatului dumneavoastră, și astfel poate să influențeze și acțiunea altor medicamente (de exemplu, medicamentele utilizate pentru a vă suprima sistemul imun etc.). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cu atenție tratamentul cu alte medicamente pe care îl urmați și să recomande ajustări ale dozelor acestor medicamente, după ce începeți tratamentul cu Epclusa.

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

Unele medicamente nu trebuie luate împreună cu Epclusa.

• Nu luați împreună cu 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 bătăilor 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 și a hepatitei cronice B;
- 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 si contraceptia

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 eficace 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.

Epclusa contine sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

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 de Epclusa la adulți este de un comprimat de 400 mg/100 mg o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

Doza recomandată de Epclusa la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și sub 18 ani este bazată pe greutatea corporală. Luați Epclusa așa cum v-a indicat medicul dumneavoastră.

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

Dacă luați un antiacid (medicamente folosite pentru a ameliora arsurile în capul pieptului), luați-l cu cel puțin 4 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea Epclusa.

Dacă luați un inhibitor de pompă de protoni (medicamente folosite pentru a reduce producerea de acid), 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 altă doză.
- Dacă aveți stare de rău (vărsături) la mai mult de 3 ore după administrarea Epclusa, nu este necesar să luați o altă doză până la momentul la care trebuie să luați următoaea doză programată.

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 ati luat.

Dacă uitați să luați Epclusa

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă totusi omiteti o doză, calculati cât timp a trecut de când ati 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 doza cât mai curând posibil. Următoarea doză trebuie luată la momentul obisnuit.
- 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.

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta peste 1 din 10 persoane)

• vărsături (observate la copii cu vârsta între 3 și < 6 ani)

Reactii adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

• eruptie trecătoare pe piele

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

• inflamarea țesuturilor de la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem).

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 reactiilor 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. Continutul ambalajului și alte informații

Ce conține Epclusa

• **Substanțele active sunt** sofosbuvir și velpatasvir. Fiecare comprimat filmat conține fie sofosbuvir 400 mg și velpatasvir 100 mg, fie sofosbuvir 200 mg și velpatasvir 50 mg.

• Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului:

Copovidonă (E1208), celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468) (vezi pct. 2 din acest prospect), stearat de magneziu (E470b)

Filmul:

Alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxid roșu de fer (E172)

Cum arată Epclusa și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Epclusa 400 mg/100 mg 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.

Comprimatele filmate Epclusa 200 mg/50 mg sunt de formă ovală, de culoare roz, marcate cu "GSI" pe una dintre fețe și cu "S/V" pe cealaltă față. Comprimatul are o lungime de 14 mm și o lățime de 7 mm.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj pentru ambele tipuri de comprimate filmate, de 400 mg/100 mg și de 200 mg/50 mg:

• 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 detinătorului autorizației de punere pe piată:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH Tel: +43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda. Tel: +351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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.

Prospect: Informații pentru utilizator

Epclusa 200 mg/50 mg granule drajefiate în plic Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic

sofosbuvir/velpatasvir

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveti orice întrebări suplimentare, adresati-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 nemenționate 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. Continutul ambalajului și alte informații

Dacă Epclusa a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, rețineți că toate informațiile din acest prospect sunt adresate copilului dumneavoastră (în acest caz, vă rugăm să citiți "copilul dumneavoastră" în loc de "dumneavoastră").

1. Ce este Epclusa și pentru ce se utilizează

Epclusa granule este un medicament care conține substanțele active sofosbuvir și velpatasvir sub forma unei formule de granule. Epclusa se administrează pentru tratarea infecției cronice (de lungă durată) cu virusul hepatitei C, la adulti si copii cu vârsta de 3 ani si 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.

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 (enumerate 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** (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 de rinichi sau dacă vi se administrează dializă renală, deoarece Epclusa nu a fost testat în totalitate la pacienții cu probleme severe de rinichi;
- **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 bătăilor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o rărire a ritmului bătăilor inimii care poate pune viața în pericol. Este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente diferite, dacă ați luat acest medicament. Dacă tratamentul cu Epclusa este necesar, s-ar putea să aveți nevoie de o monitorizare suplimentară a inimii dumneavoastră.
- 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 în prezent sau ați luat în ultimele luni orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii si dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătăi rare sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzatie de lipsă de aer sau agravarea senzatiei existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui:
- stare de confuzie;
- palpitatii;
- pierderea parțială a cunoștinței sau leșin.

Analize de sânge

Medicul vă va recomanda efectuarea unor analize de sânge înaintea, 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 cu vârsta sub 3 ani. Utilizarea Epclusa la pacienți cu vârsta sub 3 ani nu a fost 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.

Warfarina și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K, sunt utilizate pentru subtierea (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.

Administrarea tratamentului pentru hepatita C poate duce la modificări ale funcției ficatului dumneavoastră, și astfel poate să influențeze și acțiunea altor medicamente (de exemplu, medicamentele utilizate pentru a vă suprim sistemul imunr etc.). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cu atenție tratamentul cu alte medicamente pe care îl urmați și să recomande ajustări ale dozelor acestor medicamente, după ce începeți tratamentul cu Epclusa.

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 bătăilor 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 și hepatita cronică B;
- 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 si contraceptia

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 eficace 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.

Epclusa granule contine lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Epclusa granule contine sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic "nu conține sodiu".

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 sunteti sigur.

Doza recomandată

Epclusa trebuie să se administreze conform sfatului medicului. Medicul dumneavoastră vă va spune pentru cât timp trebuie să luați Epclusa și câte plicuri trebuie să luați.

Doza recomandată este întregul conținut al plicului (plicurilor), administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Administrarea Epclusa granule cu alimente pentru a facilita înghițirea:

- 1. Țineți plicul cu linia de tăiere în partea de sus
- 2. Agitați ușor plicul pentru a uniformiza conținutul
- 3. Rupeți plicul de-a lungul liniei de tăiere sau folosiți o foarfecă pentru a tăia peste linie
- 4. Turnați cu atenție întregul conținut al plicului într-una sau mai multe linguri cu alimente moi, neacide, cum ar fi sirop de ciocolată sau înghețată, aflate la temperatura camerei sau sub temperatura camerei. **Nu** utilizați alimente pe bază de fructe, cum ar fi sos de mere sau șerbet, deoarece acestea sunt acide.
- 5. Asigurați-vă că nu rămân granule în plic
- 6. Luați toate granulele în decurs de 15 minute de la amestecarea ușoară cu alimentele.
- 7. Înghițiți combinația de alimente și granule fără a mesteca, pentru a evita un gust amar. Asigurați-vă că toată mâncarea este consumată.

Administrarea Epclusa granule fără alimente sau apă sau utilizarea cu apă pentru a facilita înghițirea:

- 1. Țineți plicul cu linia de tăiere în partea de sus
- 2. Agitați ușor plicul pentru a uniformiza conținutul

- 3. Rupeti plicul de-a lungul liniei de tăiere sau folositi o foarfecă pentru a tăia peste linie
- 4. Granulele pot fi administrate direct în gură și înghițite fără a le mesteca, pentru a evita un gust amar sau pot fi administrate împreună cu lichide neacide, precum apa. **Nu** utilizați suc de fructe, de exemplu, măr, merișoare, struguri, portocale, ananas, deoarece acestea sunt acide.
- 5. Asigurați-vă că nu rămân granule în plic
- 6. Înghițiți toate granulele.

Dacă luați un antiacid (medicamente folosite pentru a ameliora arsurile în capul pieptului), luați-l cu cel puțin 4 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea Epclusa.

Dacă luați un inhibitor de pompă de protoni (medicamente folosite pentru a reduce producerea de acid), 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 altă doză.
- Dacă aveți stare de rău (vărsături) la mai mult de 3 ore după administrarea Epclusa, nu este necesar să luați o altă doză până la momentul la care trebuie să luați următoaea doză programată.

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 plicul și cutia, 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 totusi omiteti o doză, calculati cât timp a trecut de când ati 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 doza 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.

Reactii adverse foarte frecvente

(pot afecta peste 1 din 10 persoane)

• vărsături (observate la copii cu vârsta între 3 si < 6 ani)

Reactii adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

• erupție trecătoare pe piele

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

• inflamarea tesuturilor de la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem).

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 siguranta 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 plic 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.

- Epclusa 150 mg/37,5 mg granule drajefiate în plic conține sofosbuvir 150 mg și velpatasvir 37,5 mg.
- Epclusa 200 mg/50 mg granule drajefiate în plic conține sofosbuvir 200 mg și velpatasvir 50 mg.
- Celelalte componente sunt copovidonă (E1208), lactoză monohidrat (vezi pct. 2 din acest prospect), celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468) (vezi pct. 2 din acest prospect), siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu (E470b), hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), copolimer metacrilat butilat (E1205), talc (E553b), acid stearic (E570), acid *L*-tartaric (E334).

Cum arată Epclusa și conținutul ambalajului

Granulele sunt de culoare albă până la alb-gălbui și sunt continute într-un plic.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

• cutii conținând 28 plicuri

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 SRL-BV Tél/Tel: +32 (0) 24 01 35 50

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Gilead Sciences

Tél: +33 (0) 1 46 09 41 00

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH Tel: +43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda. Tel: +351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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.