

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate

Epclusa 200 mg/50 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI 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 fețe și cu „S/V” pe cealaltă față.

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

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

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

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

Dacă se utilizează ribavirină la pacienții 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  sau  două comprimate de 200 mg/50 mg de două ori pe zi	400 mg/100 mg o dată 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).

#### *Vârștnici*

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

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

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 m<sup>2</sup>) 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) 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 conțin sofosbuvir.

#### Bradycardie 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 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 m<sup>2</sup>) și cu IRST, la care este necesară hemodializa. Epclusa poate fi utilizată 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 asocieri 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 moderată ai gp-P și/sau inductori moderată ai CYP

Medicamentele care sunt inductori moderată 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 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 sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 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 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/velpatsvirului. 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 inhibitorii ai gp-P, BCRP, OATP sau CYP.

#### Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

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

#### Impactul tratamentului pe bază de antivirale cu acțiune directă (AAD) asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic

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 [ÎÎ] de 90% pentru raportul mediilor geometrice ale celor mai mici pătrate [GLSM, *geometric least-squares mean*] au fost cuprinse între limitele intervalului de interacțiune predefinit; „↑”: valorile s-au extins peste limita superioară a

intervalului de interacțiune predefinit; „↓”: valorile s-au extins sub limita inferioară a intervalului de interacțiune predefinit). Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studii efectuate fie cu combinația sofosbuvir/velpatasvir, fie cu velpatasvir și sofosbuvir administrate individual, fie sunt interacțiuni medicamentoase preconizate care pot apărea la utilizarea sofosbuvirului/velpatasvirului. Tabelul nu include toate posibilitățile.

**Tabelul 4: Interacțiuni între Epclusa și alte medicamente**

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



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

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTICOAGULANTE</b>					
Dabigatran etexilat  (Inhibarea gp-P)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomandă monitorizarea clinică, identificarea semnelor de hemoragie și anemie, în cazul administrării Epclusa concomitent cu dabigatran etexilat. Efectuarea unui test de coagulare contribuie la identificarea pacienților cu risc crescut de hemoragie din cauza expunerii crescute la dabigatran.
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.				Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Epclusa.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>					
Fenitoină Fenobarbital  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu fenobarbital și fenitoină (vezi pct. 4.3).
Carbamazepină  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu carbamazepină (vezi pct. 4.3).
	<i>S-a observat:</i> Sofosbuvir	↓0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Oxcarbazepină  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu oxcarbazepină va determina scăderi ale concentrației plasmatice de sofosbuvir și velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

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

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ</b>					
Fumarat de tenofovir disoproxil	S-a demonstrat că Epclusa determină creșterea expunerii la tenofovir (inhibarea gp-P). Creșterea expunerii la tenofovir (ASC și C <sub>max</sub> ) 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).				
Efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (600/200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil va determina scăderea concentrației de velpatasvir. Administrarea Epclusa concomitent cu scheme de tratament care conțin efavirenz nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabină/rilpivirină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/25/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Rilpivirină	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau emtricitabină/rilpivirină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV</b>					
Atazanavir potențat cu ritonavir (300/100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, atazanavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Darunavir potențat cu ritonavir (800/100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, darunavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa	
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>		
Lopinavir potențat cu ritonavir (4x200 mg/50 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, lopinavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.	
	Ritonavir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)			
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)		
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI INTEGRAZEI</b>						
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi) <sup>e</sup> + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, raltegravir sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir alafenamidă (150/150/200/10 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir alafenamidă.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)		
	Tenofovir alafenamidă	↔	↔			
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)			
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (150/150/200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
Dolutegravir (50 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau dolutegravir.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE</b>						
Sunătoare  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa împreună cu preparate care conțin sunătoare (vezi pct. 4.3).	

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

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

- Raportul mediilor (Î 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentele administrate concomitent exclusiv cu un medicament de studiu sau în asociere cu ambele medicamente de studiu. Niciun efect = 1,00.
- Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.
- Administrat ca Eplusa.
- Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.
- Acestea sunt medicamente din cadrul aceleiași clase, pentru care se preconizează interacțiuni similare.
- Limita intervalului de bioechivalență/echivalență 80-125%.
- Intervalul de 50-200% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

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

#### *Sofosbuvir*

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

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

#### *Velpatasvir*

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

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

### Alăptarea

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

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

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

### Fertilitatea

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

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

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

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 ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10000$ ).

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

Frecvența	Reacția adversă la medicament
<i>Afecțiuni gastrointestinale</i>	
Foarte frecvente	vărsături <sup>a</sup>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie <sup>b</sup>
Mai puțin frecvente	angioedem <sup>b</sup>

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

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

## 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 înscrși 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

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

## 5. PROPRIETĂȚI 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 mitochondriale.

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

#### Activitate antivirală

Valorile concentrației efective 50% (CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>50</sub> 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	CE <sub>50</sub> a sofosbuvirului, nM <sup>a</sup>	CE <sub>50</sub> a velpatasvirului, nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NSC	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006-0,009
6e	NSC	0,130 <sup>d</sup>

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 conținând NS5A sau NS5B din izolate clinice**

Genotipul repliconului	Repliconi conținând NS5B din izolate clinice		Repliconi conținând NS5A din izolate clinice	
	Număr de izolate clinice	Median sofosbuvir EC <sub>50</sub> , nM (interval)	Număr de izolate clinice	CE <sub>50</sub> mediană a velpatasvirului, nM (interval)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NSC	NSC	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NSC	NSC	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NSC	NSC	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NSC	NSC	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NSC	NSC	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NSC	NSC	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	NSC	NSC	15	0,024 (0,005-0,433)

NSC = nu se cunoaște (nu există date disponibile)

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

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

### Rezistența

#### *În culturi de celule*

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

*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 L311/V și Y93H apărute la nivelul NS5A la momentul eșecului virusologic. Ambii pacienți prezentau la momentul inițial virus cu VAR ale NS5A. La cei 2 pacienți nu s-au observat VAR asociate cu rezistența la inhibitorii nucleozidici (IN) ai NS5B la momentul eșecului virusologic.

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

#### *Studii la pacienți cu ciroză hepatică decompensată*

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

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

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

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

#### Efectul variantelor VHC inițiale asociate cu rezistența, asupra rezultatelor tratamentului

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

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

VAR inițiale nu au avut niciun impact relevant asupra ratelor RVS12 la pacienții infectați cu VHC de genotip 1, 2, 4, 5 și 6, astfel cum se detaliază rezumativ în Tabelul 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			Total
	Genotip 1	Genotip 3	Genotipurile 2, 4, 5 sau 6	
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 (n = 274)	Cirotici (n = 80)	Non-cirotici (n = 197)
Global	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
ÎI 95%	92,9% până la 98,0%	82,8% până la 96,4%	92,8% până la 98,6%
RVS cu Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
ÎI 95%	63,9% până la 95,5%	6,8% până la 93,2%	69,6% până la 98,8%
RVS fără Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
ÎI 95%	94,3% până la 98,9%	85,3% până la 97,8%	95,9% până la 99,9%

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

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

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

RVS12 la pacienții cu sau fără VAR inițiale ale NS5A din grupul de tratament cu Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni, pentru acest studiu, este prezentat în Tabelul 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			Total
	Genotip 1	Genotip 3	Genotip 2 sau 4	
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)

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/m<sup>2</sup>; 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 în studiul ASTRAL-1 în funcție de genotipul VHC**

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

GT = genotip

- 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/m<sup>2</sup>; 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 RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	0/134	0/132
Recădere <sup>a</sup>	0/133	5% (6/132)
Altele <sup>b</sup>	1% (1/134)	2% (2/132)

- 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”.

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/m<sup>2</sup>; 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)**

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

- a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.
- b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic”.

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

RVS12 pentru subgrupurile selectate sunt prezentate în Tabelul 15.

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

	<b>Epclusa 12 săptămâni</b>		<b>SOF+RBV 24 săptămâni<sup>a</sup></b>	
	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/m<sup>2</sup>. 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*)  $\leq 15$  la momentul inițial.

Tabelul 16 prezintă RVS12 pentru studiul ASTRAL-4 în funcție de genotipul VHC.

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

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

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

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.

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**

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

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

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

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

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

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

	<b>Albumină</b>	<b>Bilirubină</b>	<b>INR</b>	<b>Ascită</b>	<b>Encefalopatie</b>
<b>Săptămâna 12 post-tratament (N = 236), % (n/N)</b>					
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
<b>Săptămâna 24 post-tratament (N = 236), % (n/N)</b>					
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)

	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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 19 pacienți (18%) aveau ciroză hepatică compensată; iar 29% fuseseră tratați anterior. Numărul global mediu de celule CD4+ a fost de 598 celule/ $\mu$ l (interval: 183-1513 celule/ $\mu$ l).

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

GT = genotip

- 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”.

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.

### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea tratamentului cu sofosbuvir/velpatasvir cu durată 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/m<sup>2</sup> (interval: 12,9 până la 48,9 kg/m<sup>2</sup>); 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 pierduți 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/m<sup>2</sup> (interval: 12,8 până la 30,9 kg/m<sup>2</sup>); 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 pierduți 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/m<sup>2</sup> (interval: 13,9 până la 22,0 kg/m<sup>2</sup>); valoarea medie a greutății corporale a fost de 19 kg (interval: 13 până la 35 kg); 49% au avut valori inițiale ale ARN VHC  $\geq$  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).

### *Vârșnici*

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

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

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

### *Efectele alimentelor*

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

### Distributie

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

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

### Metabolizare

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată de catepsina A (CatA) sau carboxilesteraza 1 (CES1) umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina 1 (HINT1) (proteină conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide), urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice.

Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt substraturi sau inhibitori ai enzimelor UGT1A1 or CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, administrată oral, peste 92% din [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, administrată oral, peste 95% din [<sup>14</sup>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 plasmatiche relevante din punct de vedere clinic, velpatasvirul nu este un inhibitor al transportorului hepatic pompa de export al sărurilor biliare (PESB), al proteinei co-transportoare a taurocolatului dependentă de sodiu (NTCP, *sodium taurocholate cotransporter protein*) OATP2B1, OATP1A2 sau al transportorului organic de cationi (OCT, *organic cation transporter*) 1, al transportorilor renali OCT2, OAT1, OAT3, al proteinei 2 asociate cu rezistența la multi-medicamente (MRP2, *multidrug resistance-associated protein 2*) sau al proteinei de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE, *multidrug and toxin extrusion protein*) 1 sau enzimelor CYP sau uridin glucuronoziltransferază (UGT) 1A1.

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

## Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

### Rasă și sex

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

### Vârșnici

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

### Insuficiență renală

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 neinfecțați cu VHC					Subiecți infectați cu VHC	
	IR ușoară (ReFG $\geq 50$ și <80 ml/mi nut/ 1,73m <sup>2</sup> )	IR moderată (ReFG $\geq 30$ și <50 ml/minu t/ 1,73m <sup>2</sup> )	IR severă (ReFG <30 ml/mi nut/ 1,73m <sup>2</sup> )	IRST care necesită dializă		IR severă (ReFG <30 ml/mi nut/ 1,73m <sup>2</sup> )	IRST care necesită dializă
				Doza la 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după 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 $\geq 10$ ori	↑de $\geq 20$ 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 neinfecțați cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară (ReFG  $\geq 50$  și < 80 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>), moderată (ReFG  $\geq 30$  și < 50 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) sau severă (ReFG < 30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ReFG > 80 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>). 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 neinfecțați cu VHC, prezentând insuficiență renală severă.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți neinfecțați 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 neafecțați 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 ASC<sub>0-24</sub> 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 și GS-331007.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți adulți neinfecțati 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<sub>inf</sub>) 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. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

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

#### Filmul

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEİD), prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii, cu o spirală din poliester, conținând 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>.

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epclusa 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 și mod de administrare

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

### Doze

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

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

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

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

Dacă se utilizează ribavirină la pacienții 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 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	Epclusa timp de 12 săptămâni
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	
< 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 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 m<sup>2</sup>) 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 conțin sofosbuvir.

#### **Bradycardie 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 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 m<sup>2</sup>) 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 asocieri 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 moderați ai gp-P și/sau inductori moderați 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 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 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 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.

#### Impactul tratamentului pe bază de antivirale cu acțiune directă (AAD) asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic

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 [Î] 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 interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>MEDICAMENTE PENTRU SCĂDEREA ACIDITĂȚII</b>					
					Solubilitatea velpatasvirului scade pe măsura creșterii pH-ului. Se preconizează că medicamentele care determină creșterea pH-ului gastric vor determina scăderea concentrației plasmatice de velpatasvir.
<i>Antiacide</i>					
de exemplu, hidroxid de aluminiu sau de magneziu, carbonat de calciu  (Creșterea pH-ului gastric)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomandă administrarea separată a antiacidului la un interval de 4 ore față de administrarea Epclusa.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<i>Antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub></i>					
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidină administrată simultan cu Epclusa <sup>d</sup>  Cimetidină <sup>c</sup> Nizatidină <sup>c</sup> Ranitidină <sup>c</sup>  (Creșterea pH-ului gastric)	Sofosbuvir	↔	↔		Antagoniștii receptorilor H <sub>2</sub> pot fi administrați simultan cu Epclusa sau decalat față de acesta, într-o doză care nu depășește dozele comparabile cu administrarea de două ori pe zi a famotidinei 40 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidină administrată cu 12 ore înainte de Epclusa <sup>d</sup>  (Creșterea pH-ului gastric)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Inhibitori ai pompei de protoni</i>					
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg în condiții de repaus alimentar) <sup>c</sup>  Omeprazol administrat simultan cu Epclusa <sup>d</sup>  Lansoprazol <sup>c</sup> Rabeprazol <sup>c</sup> Pantoprazol <sup>c</sup> Esomeprazol <sup>c</sup>  (Creșterea pH-ului gastric)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni nu este recomandată. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă, Epclusa trebuie administrat împreună cu alimente și cu 4 ore înainte de utilizarea inhibitorului pompei de protoni, în doze maxime comparabile cu omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (doză unică de 400/100 mg în condiții de aport alimentar) <sup>c</sup>  Omeprazol administrat la 4 ore după Epclusa <sup>d</sup>  (Creșterea pH-ului gastric)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTILARITMICE</b>					
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	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir				Administrarea Epclusa concomitent cu digoxină poate determina creșterea concentrației plasmatice de digoxină. Sunt necesare măsuri de precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxină în cazul administrării concomitente cu Epclusa.
Digoxină (doză unică de 0,25 mg) <sup>f</sup> /velpatasvir (doză unică de 100 mg)  (Inhibarea gp-P)	Nu a fost studiat-efectul asupra expunerii la velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir  <i>S-a observat:</i> Digoxină				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
<b>ANTICOAGULANTE</b>					
Dabigatran etexilat  (Inhibarea gp-P)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomandă monitorizarea clinică, identificarea semnelor de hemoragie și anemie, în cazul administrării Epclusa concomitent cu dabigatran etexilat. Efectuarea unui test de coagulare contribuie la identificarea pacienților cu risc crescut de hemoragie din cauza expunerii crescute la dabigatran.
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.				Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Epclusa.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>					
Fenitoină Fenobarbital  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu fenobarbital și fenitoină (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Carbamazepină  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Velpatasvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu carbamazepină (vezi pct. 4.3).
	<i>S-a observat:</i> Sofosbuvir	↓0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Oxcarbazepină  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu oxcarbazepină va determina scăderi ale concentrației plasmatice de sofosbuvir și velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
<b>ANTIFUNGICE</b>					
Ketoconazol	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir				Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg de două ori pe zi)/velpatasvir (doză unică de 100 mg) <sup>d</sup>  (Inhibarea gp-P și a CYP)	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la ketoconazol. <i>Se preconizează:</i> ↔ Ketoconazol <i>S-a observat:</i> Velpatasvir				
Itraconazol <sup>c</sup>	↑ 1,3 (1,0, 1,6)				
Voriconazol <sup>c</sup>					
Posaconazol <sup>c</sup>	↑				
Isavuconazol <sup>c</sup>	1,7 (1,4, 2,2)				

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>					
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>d</sup>  (Inducerea gp-P și a CYP)	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la rifampicină.  <i>Se preconizează:</i> ↔ Rifampicină  <i>S-a observat:</i> Sofosbuvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu rifampicina (vezi pct. 4.3).
	↓	↓			
	0,23 (0,19, 0,29)	0,28 (0,24, 0,32)			
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/velpatasvir (doză unică de 100 mg)  (Inducerea gp-P și a CYP)	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la rifampicină.  <i>Se preconizează:</i> ↔ Rifampicină  <i>S-a observat:</i> Velpatasvir				
	↓	↓			
	0,29 (0,23, 0,37)	0,18 (0,15, 0,22)			
Rifabutină  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Velpatasvir  <i>S-a observat:</i> Sofosbuvir				Este contraindicată administrarea Epclusa concomitent cu rifabutină (vezi pct. 4.3).
	↓	↓			
	0,64 (0,53, 0,77)	0,76 (0,63, 0,91)			
Rifapentină  (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu rifapentina va determina scăderea concentrației de sofosbuvir și velpatasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Epclusa. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ</b>					
Fumarat de tenofovir disoproxil	S-a demonstrat că Epclusa determină creșterea expunerii la tenofovir (inhibarea gp-P). Creșterea expunerii la tenofovir (ASC și C <sub>max</sub> ) a fost de aproximativ 40-80% în timpul tratamentului concomitent cu Epclusa și fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină ca parte a diferitelor scheme de tratament pentru HIV.  Pacienții cărora li se administrează fumarat de tenofovir disoproxil concomitent cu Epclusa trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate cu fumaratul de tenofovir disoproxil. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul care conține fumarat de tenofovir disoproxil, pentru recomandări privind monitorizarea renală (vezi pct. 4.4).				

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/ Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Epclusa
	Activ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (600/200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Se preconizează că administrarea Epclusa concomitent cu 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).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabină/rilpivirină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/25/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Rilpivirină	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa sau emtricitabină/rilpivirină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV</b>					
Atazanavir potențat 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) <sup>c,d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, atazanavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Darunavir potențat cu ritonavir (800/100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, darunavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir potențat cu ritonavir (4x200 mg/50 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) <sup>c,d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei de Epclusa, lopinavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	

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

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



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

- Raportul mediilor (Î 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentele administrate concomitent exclusiv cu un medicament de studiu sau în asociere cu ambele medicamente de studiu. Niciun efect = 1,00.
- Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.
- Administrat ca Eplusa.
- Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.
- Acestate sunt medicamente din cadrul aceleiași clase, pentru care se preconizează interacțiuni similare.
- Limita intervalului de bioechivalență/echivalență 80-125%.
- Intervalul de 50-200% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

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

#### *Sofosbuvir*

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

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

#### *Velpatasvir*

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

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

### Alăptarea

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

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

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

### Fertilitatea

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

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

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

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

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

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 ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10000$ ).

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

Frecvența	Reacția adversă la medicament
<i>Afecțiuni gastrointestinale</i>	
Foarte frecvente	vărsături <sup>a</sup>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie <sup>b</sup>
Mai puțin frecvente	angioedem <sup>b</sup>

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

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

## 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 înscrși 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

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

## 5. PROPRIETĂȚI 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 mitochondriale.

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

#### Activitate antivirală

Valorile concentrației efective 50% (CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>50</sub> 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	CE <sub>50</sub> a sofosbuvirului, nM <sup>a</sup>	CE <sub>50</sub> a velpatasvirului, nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NSC	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006-0,009
6e	NSC	0,130 <sup>d</sup>

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 conținând NS5A sau NS5B din izolate clinice**

Genotipul repliconului	Repliconi conținând NS5B din izolate clinice		Repliconi conținând NS5A din izolate clinice	
	Număr de izolate clinice	CE <sub>50</sub> mediană a sofosbuvirului, nM (interval)	Număr de izolate clinice	CE <sub>50</sub> mediană a velpatasvirului, nM (interval)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NSC	NSC	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NSC	NSC	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NSC	NSC	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NSC	NSC	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NSC	NSC	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NSC	NSC	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	NSC	NSC	15	0,024 (0,005-0,433)

NSC = nu se cunoaște (nu există date disponibile)

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

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

### Rezistența

#### *În culturi de celule*

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

*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 L311/V și Y93H apărute la nivelul NS5A la momentul eșecului virusologic. Ambii pacienți prezentau la momentul inițial virus cu VAR ale NS5A. La cei 2 pacienți nu s-au observat VAR asociate cu rezistența la inhibitorii nucleozidici (IN) ai NS5B la momentul eșecului virusologic.

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

#### *Studii la pacienți cu ciroză hepatică decompensată*

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

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

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

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

### Efectul variantelor VHC inițiale asociate cu rezistența, asupra rezultatelor tratamentului

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

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

VAR inițiale nu au avut niciun impact relevant asupra ratelor RVS12 la pacienții infectați cu VHC de genotip 1, 2, 4, 5 și 6, astfel cum se detaliază rezumativ în Tabelul 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			Total
	Genotip 1	Genotip 3	Genotipurile 2, 4, 5 sau 6	
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 (n = 274)	Cirotici (n = 80)	Non-cirotici (n = 197)
Global	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
ÎI 95%	92,9% până la 98,0%	82,8% până la 96,4%	92,8% până la 98,6%
RVS cu Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
ÎI 95%	63,9% până la 95,5%	6,8% până la 93,2%	69,6% până la 98,8%
RVS fără Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
ÎI 95%	94,3% până la 98,9%	85,3% până la 97,8%	95,9% până la 99,9%

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

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

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

RVS12 la pacienții cu sau fără VAR inițiale ale NS5A din grupul de tratament cu Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni, pentru acest studiu, este prezentat în Tabelul 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			Total
	Genotip 1	Genotip 3	Genotip 2 sau 4	
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 Eplusa 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 I138)*

ASTRAL-1 a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat tratamentul cu Eplusa 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 Eplusa 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 Eplusa. 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 Eplusa 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/m<sup>2</sup>; 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 în studiul ASTRAL-1 în funcție de genotipul VHC**

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

GT = genotip

- 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/m<sup>2</sup>; 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 în studiul ASTRAL-2 (VHC de genotip 2)**

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

- 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”.

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/m<sup>2</sup>; 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)**

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

- a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.
- b. Categoria „Alte” include pacienții la care nu s-a obținut RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic”.

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

RVS12 pentru subgrupurile selectate sunt prezentate în Tabelul 15.

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

	<b>Epclusa 12 săptămâni</b>		<b>SOF+RBV 24 săptămâni<sup>a</sup></b>	
	Netratați anterior (n = 206)	Tratați anterior (n = 71)	Netratați anterior (n = 201)	Tratați anterior (n = 69)
RVS12				
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/m<sup>2</sup>. 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.

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

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

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

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.

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**

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

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

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

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

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

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

	<b>Albumină</b>	<b>Bilirubină</b>	<b>INR</b>	<b>Ascită</b>	<b>Encefalopatie</b>
<b>Săptămâna 12 post-tratament (N = 236), % (n/N)</b>					
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
<b>Săptămâna 24 post-tratament (N = 236), % (n/N)</b>					
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)

	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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 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-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Total (n = 78)			
RVS12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Rezultate pentru pacienții fără RVS							
Eșec virusologic sub tratament	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recădere <sup>a</sup>	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Altele <sup>b</sup>	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotip

- 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”.

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.

### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea tratamentului cu sofosbuvir/velpatasvir cu durată 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/m<sup>2</sup> (interval: 12,9 până la 48,9 kg/m<sup>2</sup>); 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 pierduți 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/m<sup>2</sup> (interval: 12,8 până la 30,9 kg/m<sup>2</sup>); 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 pierduți 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/m<sup>2</sup> (interval: 13,9 până la 22,0 kg/m<sup>2</sup>); valoarea medie a greutății corporale a fost de 19 kg (interval: 13 până la 35 kg); 49% au avut valori inițiale ale ARN VHC  $\geq$  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).

### *Vârștnici*

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  $\geq 65$  ani au fost similare celor raportate la pacienții cu vârsta  $< 65$  ani.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

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

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

### *Efectele alimentelor*

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

### Distributie

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

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

### Metabolizare

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată de catepsina A (CatA) sau carboxilesteraza 1 (CES1) umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina 1 (HINT1) (proteină conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide), urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice.

Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt substraturi sau inhibitori ai enzimelor UGT1A1 or CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, administrată oral, peste 92% din [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, administrată oral, peste 95% din [<sup>14</sup>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 plasmatiche relevante din punct de vedere clinic, velpatasvirul nu este un inhibitor al transportorului hepatic pompa de export al sărurilor biliare (PESB), al proteinei co-transportoare a taurocolatului dependentă de sodiu (NTCP, *sodium taurocholate cotransporter protein*) OATP2B1, OATP1A2 sau al transportorului organic de cationi (OCT, *organic cation transporter*) 1, al transportorilor renali OCT2, OAT1, OAT3, al proteinei 2 asociate cu rezistența la multi-medicamente (MRP2, *multidrug resistance-associated protein 2*) sau al proteinei de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE, *multidrug and toxin extrusion protein*) 1 sau enzimelor CYP sau uridin glucuronoziltransferază (UGT) 1A1.

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



## Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

### Rasă și sex

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

### Vârșnici

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

### Insuficiență renală

Tabelul 20 prezintă în sumar efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii la componentele Eplusa, 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 neinfecțați cu VHC					Subiecți infectați cu VHC	
	IR ușoară (ReFG $\geq 50$ și <80 ml/mi nut/ 1,73m <sup>2</sup> )	IR moderată (ReFG $\geq 30$ și <50 ml/minu t/ 1,73m <sup>2</sup> )	IR severă (ReFG <30 ml/mi nut/ 1,73m <sup>2</sup> )	IRST care necesită dializă		IR severă (ReFG <30 ml/mi nut/ 1,73m <sup>2</sup> )	IRST care necesită dializă
				Doza la 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după 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 $\geq 10$ ori	↑de $\geq 20$ 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 neinfecțați cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară (ReFG  $\geq 50$  și < 80 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>), moderată (ReFG  $\geq 30$  și < 50 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) sau severă (ReFG < 30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ReFG > 80 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>). 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 neinfecțați cu VHC, prezentând insuficiență renală severă.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți neinfecțați 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 Eplusa (n=59) timp de 12 săptămâni, comparativ cu pacienți neafecțați 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 ASC<sub>0-24</sub> 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 și GS-331007.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți adulți neinfecțati 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<sub>inf</sub>) 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. PROPRIETĂȚI 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)

#### Filmul

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**

2 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).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

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

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociată cu Eplusa, DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu prospectiv privind siguranța utilizând date provenite de la o cohortă alcătuită dintr-un grup de pacienți bine definit, pe baza unui protocol convenit. Raportul final al studiului va fi depus până în:	trimestrul 4 al anului 2021

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Epclusa 400 mg/100 mg comprimate filmate  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1116/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epclusa 400 mg/100 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 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) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1116/002

**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) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1116/004 28 plicuri

**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 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

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Epclusa 200 mg/50 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

**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) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1116/003 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

**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

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

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

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

### Ce găsiți în acest prospect

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

**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, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste.

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

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 (enumerare 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 bătailor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o rărire a ritmului bătailor 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 și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătaii rare sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzație de lipsă de aer sau agravarea senzației existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui;
- stare de confuzie;
- palpitații;
- 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 subțierea (reducerea vâscozității) sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să

mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

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 imunitar 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 H<sub>2</sub> (cum sunt famotidina, cimetidina, nizatidina sau ranitidina). Dacă aveți nevoie de doze mari din aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande în schimb un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

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

### **Sarcina și contracepția**

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

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

### **Alăptarea**

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

### **Epclusa conține 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 următoarea 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 ați luat.

### **Dacă uitați să luați Epclusa**

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

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

- **Dacă observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Epclusa în mod obișnuit, trebuie să luați 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.

### **Reacții adverse foarte frecvente**

*(pot afecta peste 1 din 10 persoane)*

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

### **Reacții 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 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 reacțiilor adverse**

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



## 5. Cum se păstrează Epclusa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Epclusa

- **Substanțele active sunt** sofosbuvir și velpatasvir. Fiecare comprimat filmat conține 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 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 Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 262 8702

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (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

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

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

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

#### **Ce găsiți în acest prospect**

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

**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 adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste.

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

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epclusa**

##### **Nu luați Epclusa**

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

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

- **Dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:**
  - **rifampicină și rifabutină** (antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
  - **sunătoare** (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 bătailor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o rărire a ritmului bătailor 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 și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătaii rare sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzație de lipsă de aer sau agravarea senzației existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui;
- stare de confuzie;
- palpitații;
- 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 subțierea (reducerea vâscozității) sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să

mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

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 imunitar 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 H<sub>2</sub> (cum sunt famotidina, cimetidina, nizatidina sau ranitidina). Dacă aveți nevoie de doze mari din aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande în schimb un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

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

### **Sarcina și contracepția**

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

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

### **Alăptarea**

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

### **Epclusa granule conține 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 conține 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 sunteți 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. Rupeți plicul de-a lungul liniei de tăiere sau folosiți 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 următoarea 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 totuși omiteți o doză, calculați cât timp a trecut de când ați luat Epclusa ultima dată:

- **Dacă observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Epclusa în mod obișnuit, trebuie să luați 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.

#### **Reacții adverse foarte frecvente**

*(pot afecta peste 1 din 10 persoane)*

- vărsături (observate la copiii cu vârsta între 3 și < 6 ani)



### **Reacții 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 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 descumarea 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 nementionate 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 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 conținute 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 Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 262 8702

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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>.