

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epclusa 400 mg/100 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir e 100 mg di velpatasvir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rosa, a forma romboidale, di dimensioni 20 mm x 10 mm, con la scritta "GSP" impressa su un lato e "7916" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epclusa è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (*chronic hepatitis C*, HCV) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Epclusa deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione di pazienti con infezione da HCV.

Posologia

La dose raccomandata di Epclusa è una compressa per via orale una volta al giorno, da assumersi con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 1: Trattamento e durata raccomandati per tutti i genotipi di HCV

Popolazione di pazienti ^a	Trattamento e durata
Pazienti senza cirrosi e pazienti con cirrosi compensata	Epclusa per 12 settimane L'aggiunta di ribavirina può essere presa in considerazione per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 3 con cirrosi compensata (vedere paragrafo 5.1).
Pazienti con cirrosi scompensata	Epclusa + ribavirina per 12 settimane

a. Include pazienti con co-infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e pazienti con HCV ricorrente in seguito a trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.4).

Quando è usato in associazione con ribavirina, si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale contenente ribavirina.

Il seguente dosaggio è raccomandato quando ribavirina è somministrata in due dosi giornaliere con cibo:

Tabella 2: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata con Epclusa a pazienti con cirrosi scompensata

Paziente	Dose di ribavirina
Cirrosi pre-trapianto classe B Child-Pugh-Turcotte (CPT):	1.000 mg al giorno per pazienti < 75 kg e 1.200 mg per i pazienti con peso \geq 75 kg
Cirrosi pre-trapianto classe C CPT Classe B o C post-trapianto CPT	Dose iniziale di 600 mg, che può essere titolata fino a un massimo di 1.000/1.200 mg (1.000 mg per pazienti con peso < 75 kg e 1.200 mg per pazienti \geq 75 kg) se ben tollerata. Se la dose iniziale non è ben tollerata, la dose deve essere ridotta come indicato clinicamente in base ai valori dell'emoglobina

Se ribavirina è utilizzata in pazienti affetti da genotipo 3 con cirrosi compensata (pre- o post-trapianto), la dose raccomandata di ribavirina è 1.000/1.200 mg (1.000 mg per pazienti con peso < 75 kg e 1.200 mg per pazienti con peso \geq 75 kg).

Per le modifiche della dose di ribavirina, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale contenente ribavirina.

I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 3 ore dall'assunzione, devono assumere una nuova compressa di Epclusa. In caso di vomito dopo più di 3 ore dall'assunzione non è necessario prendere alcuna dose aggiuntiva di Epclusa (vedere paragrafo 5.1).

Se viene dimenticata una dose di Epclusa e ciò avviene entro 18 ore dal normale orario di assunzione, i pazienti devono essere informati di assumere la compressa appena possibile; la dose successiva deve poi essere assunta all'orario abituale. Se viene dimenticata una dose di Epclusa e ciò avviene dopo più di 18 ore, i pazienti devono essere informati di attendere e assumere la dose successiva di Epclusa all'orario abituale. I pazienti devono essere informati di non assumere una dose doppia di Epclusa.

Pazienti che hanno avuto in passato un fallimento della terapia con un regime contenente un NS5A
La somministrazione di Epclusa + ribavirina per 24 settimane può essere presa in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Un aggiustamento della dose nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose di Epclusa. La sicurezza e l'efficacia di Epclusa non sono state valutate in pazienti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m²) o nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che richiede emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classe A, B o C secondo CPT) non è necessario alcun aggiustamento della dose per Epclusa (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Epclusa sono state valutate in pazienti con cirrosi di classe B secondo CPT, ma non in pazienti con cirrosi di classe C secondo CPT (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Epclusa nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

I pazienti devono essere istruiti a deglutire la compressa intera, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare o frantumare la compressa rivestita con film.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso con induttori potenti della P-gp e di CYP

Medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) o potenti induttori del citocromo P450 (CYP) (rifampicina, rifabutina, iperico [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoina). La co-somministrazione riduce in misura significativa la concentrazione plasmatica di sofosbuvir o velpatasvir e potrebbe determinare una perdita dell'efficacia di Epclusa (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Epclusa non deve essere somministrato in associazione con altri medicinali contenenti sofosbuvir.

Bradycardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando sofosbuvir, usato in associazione con un altro antivirale ad azione diretta (DAA), è stato impiegato in concomitanza con amiodarone, con o senza altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca. Il meccanismo non è stato stabilito.

L'uso concomitante di amiodarone è stato limitato mediante lo sviluppo clinico di sofosbuvir più DAA. I casi possono avere esito fatale, pertanto nei pazienti trattati con Epclusa, amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti all'inizio della terapia con Epclusa. I pazienti identificati come ad alto rischio di bradiaritmia devono essere monitorati ininterrottamente per 48 ore, in un opportuno contesto clinico.

A causa della lunga emivita di amiodarone, un adeguato monitoraggio deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Epclusa.

Tutti i pazienti trattati con Epclusa in associazione ad amiodarone, con o senza altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca, devono essere avvertiti inoltre dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

Pazienti nei quali è fallita una terapia precedente con un regime contenente NS5A

Non vi sono dati clinici per supportare l'efficacia di sofosbuvir/velpatasvir per il trattamento dei pazienti nei quali è fallito un trattamento con un regime contenente un altro inibitore NS5A. Tuttavia, sulla base delle varianti associate alla resistenza (RAV) dell'NS5A, tipicamente presenti in pazienti nei quali è fallita la terapia con altri regimi contenenti un altro inibitore NS5A, della farmacologia *in vitro* di velpatasvir e degli esiti del trattamento con sofosbuvir/velpatasvir in pazienti naïve a NS5A con RAV dell'NS5A al basale arruolati negli studi ASTRAL, il trattamento con Epclusa + RBV per 24 settimane può essere considerato per pazienti nei quali è fallita la terapia con un regime contenente NS5A e che sono ritenuti ad alto rischio di progressione della malattia clinica e che non hanno opzioni di trattamento alternative.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose di Epclusa. La sicurezza di Epclusa non è stata valutata in pazienti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m²) o con ESRD che richiede emodialisi. Quando Epclusa è usato in combinazione con ribavirina, per i pazienti con clearance della creatinina < 50 mL/min, fare riferimento anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina (vedere paragrafo 5.2).

Uso con induttori moderati della P-gp o induttori moderati di CYP

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp o induttori moderati di CYP (ad es. oxcarbazepina, modafinil o efavirenz) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir o velpatasvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Epclusa. La co-somministrazione di questi medicinali con Epclusa non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Uso con determinati regimi antiretrovirali per HIV

Epclusa ha dimostrato di aumentare l'esposizione di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime anti-HIV contenente tenofovir disoproxil fumarato e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato nello scenario di Epclusa e un potenziatore farmacocinetico. I potenziali rischi e benefici associati alla co-somministrazione di Epclusa con la compressa a combinazione fissa contenente elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato in combinazione con un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es., atazanavir o darunavir) devono essere considerati, in particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale. I pazienti che assumono Epclusa in concomitanza con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato e un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato devono essere monitorati per reazioni avverse associate a tenofovir. Per le raccomandazioni sul monitoraggio renale fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

Co-infezione HCV/HBV (virus dell'epatite B)

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati segnalati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Cirrosi di Classe C CPT

La sicurezza e l'efficacia di Epclusa non sono state valutate in pazienti con cirrosi di Classe CPT C (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato

La sicurezza e l'efficacia di Epclusa nel trattamento di infezioni da HCV in pazienti in post-trapianto di fegato non sono state valutate. Il trattamento con Epclusa in accordo con la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2) deve essere basato su una valutazione dei benefici e dei rischi potenziali per il singolo paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché Epclusa contiene sofosbuvir e velpatasvir, qualsiasi interazione identificata con questi singoli principi attivi può verificarsi con Epclusa.

Potenziale effetto di Epclusa su altri medicinali

Velpatasvir è un inibitore del trasportatore di farmaci P-gp, della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP), del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione di Epclusa con medicinali che sono substrati di tali trasportatori può aumentare

l'esposizione a tali medicinali. Vedere la tabella 3 per esempi di interazioni con substrati sensibili della P-gp (digossina), BCRP (rosuvastatina), e OATP (pravastatina).

Potenziale effetto di altri medicinali su Epclusa

Sofosbuvir e velpatasvir sono substrati dei trasportatori di farmaci P-gp e BCRP. Velpatasvir è inoltre un substrato del trasportatore di farmaci OATP1B. *In vitro*, è stato osservato un lento turnover metabolico di velpatasvir tramite CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4. I medicinali che sono induttori potenti della P-gp o induttori potenti di CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 (ad es., rifampicina, rifabutina, iperico, carbamazepina, fenobarbital e fentoina) possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir o velpatasvir causando una riduzione dell'effetto terapeutico di sofosbuvir/velpatasvir. L'uso di questi medicinali con Epclusa è controindicato (vedere paragrafo 4.3). I medicinali che sono induttori moderati della P-gp o induttori moderati di CYP (ad es., oxcarbazepina, modafinil o efavirenz) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir o velpatasvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Epclusa. La co-somministrazione di questi medicinali con Epclusa non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione con medicinali che inibiscono P-gp o BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir o velpatasvir. I medicinali che inibiscono OATP, CYP2B6, CYP2C8, o CYP3A4 possono aumentare la concentrazione plasmatica di velpatasvir. Non sono attese interazioni con Epclusa clinicamente rilevanti mediate da medicinali inibitori di P-gp, BCRP, OATP o CYP450; Epclusa può essere co-somministrato con inibitori di P-gp, BCRP, OATP e CYP.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poiché potrebbero verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Epclusa.

Interazioni tra Epclusa e altri medicinali

La Tabella 3 riporta un elenco delle interazioni farmacologiche note o potenzialmente clinicamente significative (dove l'intervallo di confidenza [confidence interval, CI] al 90% del rapporto della media geometrica dei minimi quadrati [geometric least-squares mean, GLSM] è rimasto entro “↔” o è stato superiore “↑” o inferiore “↓” ai limiti di interazione prestabiliti). Le interazioni farmacologiche descritte si basano sugli studi condotti con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir e sofosbuvir come agenti singoli, oppure costituiscono interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con sofosbuvir/velpatasvir. La tabella non è esaustiva.

Tabella 3: Interazioni tra Epclusa e altri medicinali

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ					
					La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH. Si prevede che i medicinali che aumentano il pH gastrico riducano la concentrazione di velpatasvir.
<i>Antiacidi</i>					
Ad es. idrossido di alluminio o di magnesio; carbonato di calcio (Aumento del pH gastrico)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Si raccomanda di lasciar trascorrere 4 ore tra la somministrazione dell'antiacido e la somministrazione di Epclusa.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antagonisti del recettore H₂</i>					
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg) Famotidina somministrata contemporaneamente a Epclusa ^d Cimetidina ^e Nizatidina ^e Ranitidina ^e (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↔	↔		Gli antagonisti dei recettori H ₂ possono essere somministrati contemporaneamente o a distanza da Epclusa ad una dose che non ecceda dosi paragonabili a 40 mg di famotidina due volte al giorno.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg) ^c Famotidina somministrata 12 ore prima di Epclusa ^d (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Inibitori della pompa protonica</i>					
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg a digiuno) ^c Omeprazolo somministrato contemporaneamente a Epclusa ^d Lansoprazolo ^e Rabeprazolo ^e Pantoprazolo ^e Esomeprazolo ^e (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		La co-somministrazione con inibitori della pompa protonica non è raccomandata. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, Epclusa deve essere somministrato con cibo e preso 4 ore prima dell'inibitore di pompa protonica somministrato a dosi massime paragonabili a 20 mg di omeprazolo.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg a stomaco pieno) ^c Omeprazolo somministrato 4 ore dopo Epclusa ^d (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTILARITMICI					
Amiodarone	Interazione non studiata. Effetto sulle concentrazioni di amiodarone, velpatasvir e sofosbuvir non noto.				Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di co-somministrazione di questo medicinale con Epclusa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
Digossina	Interazione studiata solo con velpatasvir. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				La co-somministrazione di Epclusa con digossina può aumentare la concentrazione di digossina. È necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio della concentrazione terapeutica di digossina qualora questa venga somministrata in associazione con Epclusa.
Digossina (dose singola da 0,25 mg) ^f /velpatasvir (dose singola da 100 mg) (Inibizione della P-gp)	Effetto sull'esposizione a velpatasvir-non studiato <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Effetto osservato:</i> Digossina	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTICOAGULANTI					
Dabigatran etexilato (Inibizione della P-gp)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Si raccomanda il monitoraggio clinico, ricercando segni di sanguinamento e anemia, quando dabigatran etexilato è somministrato in associazione con Epclusa. Un test di coagulazione aiuta a identificare i pazienti a maggior rischio di sanguinamento dovuto a una maggiore esposizione a dabigatran.
Antagonisti della vitamina K	Interazione non studiata.				Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Epclusa.
ANTICONVULSIVANTI					
Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-somministrazione di Epclusa con carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, potenti induttori della P-gp e del CYP, è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eplusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Oxcarbazepina (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Si prevede che la co-somministrazione di Eplusa con oxcarbazepina riduca la concentrazione di sofosbuvir e velpatasvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Eplusa. La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIFUNGINI					
Ketoconazolo	Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa o ketoconazolo.
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno)/velpatasvir (dose singola da 100 mg) ^d (Inibizione di P-gp e CYP) Itraconazolo ^e Voriconazolo ^e Posaconazolo ^e Isavuconazolo ^e	Effetto sull'esposizione a ketoconazolo non studiato. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Ketoconazolo <i>Effetto osservato:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
ANTIMICOBATTERICI					
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) ^d (Induzione di P-gp e CYP)	Effetto sull'esposizione a rifampicina non studiato. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Rifampicina <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir				La co-somministrazione di Eplusa con rifampicina, un potente induttore della P-gp e del CYP, è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
		↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/velpatasvir (dose singola da 100 mg) (Induzione di P-gp e CYP)	Effetto sull'esposizione a rifampicina non studiato. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Rifampicina <i>Effetto osservato:</i> Velpatasvir				
		↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifabutina Rifapentina (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-somministrazione di Epclusa con rifabutina, un potente induttore della P-gp e del CYP, è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si prevede che la co-somministrazione di Epclusa con rifapentina riduca la concentrazione di sofosbuvir e velpatasvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Epclusa. La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA TRANSCRITTASI INVERSA					
Tenofovir disoproxil fumarato	Epclusa ha mostrato di aumentare l'esposizione di tenofovir (inibizione P-gp). L'aumento dell'esposizione di tenofovir (AUC e C _{max}) è stata di circa il 40-80% durante il trattamento concomitante con Epclusa e tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina come componenti di vari regimi HIV. I pazienti trattati con tenofovir disoproxil fumarato in concomitanza con Epclusa devono essere monitorati per reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil fumarato. Per le raccomandazioni sul monitoraggio renale fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato (vedere paragrafo 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg/una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Si prevede che la co-somministrazione di Epclusa ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato riduca la concentrazione di velpatasvir. La co-somministrazione di Epclusa con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,2 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg/una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{c, d}	Rilpivirina	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Epclusa o emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI DELL'HIV					
Atazanavir potenziato con ritonavir (300/100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Epclusa, atazanavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eplusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa, darunavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir potenziato con ritonavir (4x200 mg/50 mg una volta al giorno) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa, lopinavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI					
Raltegravir (400 mg due volte al giorno) ^e + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir /cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato (150/150/200 mg/10 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	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)	

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eplusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (150/150/200 mg/300 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Cobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2; 1,3)	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa o dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
INTEGRATORI A BASE DI ERBE					
Iperico (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-somministrazione di Eplusa con iperico, potente induttore della P-gp e del CYP è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI					
Rosuvastatina	Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				La co-somministrazione di Eplusa con rosuvastatina aumenta la concentrazione di rosuvastatina, con conseguente aumento del rischio di miopia, rabdomiolisi inclusa. La rosuvastatina, a una dose non superiore a 10 mg, può essere somministrata con Eplusa.
Rosuvastatina (dose singola da 10 mg)/velpatasvir (100 mg una volta al giorno) ^d (Inibizione di OATP1B e BCRP)	<i>Effetto osservato:</i> Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
Effetto sull'esposizione a velpatasvir non studiato <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir					
Pravastatina	Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa o pravastatina.
Pravastatina (dose singola da 40 mg)/velpatasvir (100 mg una volta al giorno) ^d (Inibizione di OATP1B)	<i>Effetto osservato:</i> Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Effetto sull'esposizione a velpatasvir non studiato <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir					
Altre statine	<i>Effetto atteso:</i> ↑ Statine				Non possono essere escluse interazioni con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. In caso di co-somministrazione con Eplusa, è necessario intraprendere un attento monitoraggio per le reazioni avverse da statine e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di statine se necessario.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eplusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANALGESICI NARCOTICI					
Metadone (Terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) ^d	R-metadone	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa o metadone.
	S-metadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadone	Interazione studiata solo con sofosbuvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSOPPRESSORI					
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) ^f	Ciclosporina	↔	↔		Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa o ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporina (dose singola da 600 mg) ^f /velpatasvir (dose singola da 100 mg) ^d	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimus (dose singola da 5 mg) ^f /sofosbuvir (dose singola da 400 mg) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Eplusa o tacrolimus.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolimus	Effetto sull'esposizione a velpatasvir non studiato <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir				
CONTRACCETTIVI ORALI					
Norgestimato/etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinil estradiolo 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i contraccettivi orali.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinil estradiolo	↔	↔	↔	

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b}				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Norgestimato/etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinil estradiolo 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg una volta al giorno) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinil estradiolo	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Rapporto medio (IC 90%) della farmacocinetica dei medicinali co-somministrati con uno o entrambi i medicinali sperimentali. Nessun effetto = 1,00.

b. Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in volontari sani.

c. Somministrato come Epclusa.

d. Assenza di interazione farmacocinetica nell'intervallo 70-143%.

e. Si tratta di medicinali compresi in una classe in cui si possono prevedere interazioni simili.

f. Limite di bioequivalenza/equivalenza all'80-125%.

g. Assenza di interazione farmacocinetica nell'intervallo 50-200%.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sofosbuvir, velpatasvir o Epclusa in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Sofosbuvir

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non è stato possibile stimare con precisione i margini di esposizione raggiunti per sofosbuvir nel ratto rispetto all'esposizione negli esseri umani alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

Velpatasvir

Gli studi sugli animali hanno mostrato un possibile legame alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, l'uso di Epclusa non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se sofosbuvir, o i metaboliti di sofosbuvir o velpatasvir siano escreti nel latte materno.

I dati farmacocinetici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di velpatasvir e dei metaboliti di sofosbuvir nel latte.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Epclusa non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Epclusa sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di sofosbuvir o velpatasvir sulla fertilità.

Se ribavarina viene somministrata in associazione con Epclusa, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina per raccomandazioni dettagliate riguardo gravidanza, contraccezione e allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Epclusa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione di sicurezza di Epclusa si basa sui dati raggruppati di uno studio clinico di fase 3 su pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (con o senza cirrosi compensata) inclusi 1.035 pazienti che avevano ricevuto Epclusa per 12 settimane.

La percentuale di pazienti che hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di eventi avversi era 0,2% e la percentuale di pazienti che hanno manifestato eventi avversi gravi era 3,2% per i pazienti che ricevevano Epclusa per 12 settimane. Negli studi clinici, mal di testa, affaticamento e nausea erano gli eventi avversi emergenti dal trattamento più comuni (incidenza $\geq 10\%$) riportati dai pazienti trattati per 12 settimane con Epclusa. Questi e altri eventi avversi sono stati riportati con una frequenza simile nei pazienti trattati con placebo comparati con i pazienti trattati con Epclusa.

Pazienti con cirrosi scompensata

Il profilo di sicurezza di Epclusa è stato valutato in uno studio in aperto nel quale i pazienti con cirrosi di classe B secondo CPT ricevevano Epclusa per 12 settimane (n = 90), Epclusa + RBV per 12 settimane (n = 87), o Epclusa per 24 settimane (n = 90). Gli eventi avversi osservati erano coerenti con le sequele cliniche attese dell'epatopatia scompensata, o con il profilo di tossicità noto della ribavirina per pazienti che ricevevano Epclusa in associazione con ribavirina.

Tra gli 87 pazienti che erano trattati con Epclusa + RBV per 12 settimane, durante il trattamento è stata osservata una diminuzione dell'emoglobina fino a meno di 10 g/dL e 8,5 g/dL nel 23% e nel 7% dei pazienti, rispettivamente. La ribavirina è stata interrotta nel 15% dei pazienti trattati con Epclusa + RBV per 12 settimane a causa di eventi avversi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aritmie cardiache

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando sofosbuvir, usato in associazione con un altro antivirale ad azione diretta, viene usato in concomitanza con amiodarone e/o altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Le più alte dosi documentate di sofosbuvir e velpatasvir sono state, rispettivamente, una singola dose di 1.200 mg e una singola dose di 500 mg. In questi studi condotti su volontari sani non sono state osservate reazioni avverse a tali livelli di dose e gli eventi avversi sono stati simili per frequenza e severità a quelli segnalati nei gruppi trattati con placebo. Gli effetti di dosi/esposizioni superiori non sono noti.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Epclusa. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in merito ai segni di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di Epclusa consiste in misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo il principale metabolita circolante di sofosbuvir, GS-331007, con una percentuale di estrazione del 53%. È improbabile che l'emodialisi abbia come effetto una rimozione significativa di velpatasvir, poiché velpatasvir è altamente legato alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirale ad azione diretta, codice ATC: J05AX69

Meccanismo d'azione

Sofosbuvir è un inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, che è essenziale per la replicazione virale. Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (GS-461203) farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'RNA dell'HCV dalla polimerasi NS5B e agisce da terminatore di catena. GS-461203 (il metabolita attivo di sofosbuvir) non è né un inibitore delle DNA e RNA polimerasi umane, né un inibitore della RNA polimerasi mitocondriale.

Velpatasvir è un inibitore dell'HCV diretto contro la proteina NS5A dell'HCV, che è essenziale sia per la replicazione dell'RNA, sia per l'assemblaggio dei virioni HCV. Gli studi *in vitro* di selezione della resistenza e di resistenza crociata indicano che, come modo d'azione, velpatasvir è diretto contro NS5A.

Attività antivirale

I valori della concentrazione efficace 50% (EC₅₀) di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di repliconi interi o chimerici codificanti sequenze NS5B e NS5A di ceppi di laboratorio sono riportati nella Tabella 4. I valori di EC₅₀ di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di isolati clinici sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 4: Attività di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di repliconi interi o chimerici in laboratorio

Genotipo del replicone	Sofosbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	ND	0,130 ^d

ND = Non disponibile.

a. Valore medio da esperimenti multipli sullo stesso replicone di laboratorio.

b. Sono stati usati per il test repliconi chimerici stabili 1b portatori di geni NS5B dai genotipi 2b, 5a o 6a.

c. Dati da vari ceppi di repliconi interi NS5A o repliconi chimerici NS5A portatori di geni NS5A interi che contengono i polimorfismi L31 o M31.

d. Dati da un replicone chimerico NS5A portatore di amminoacidi 9-184 di NS5A.

Tabella 5: Attività di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di repliconi transienti contenenti NS5A o NS5B da isolati clinici

Genotipo del replicone	Repliconi contenenti NS5B da isolati clinici		Repliconi contenenti NS5A da isolati clinici	
	Numero di isolati clinici	EC ₅₀ mediana di sofosbuvir, nM (range)	Numero di isolati clinici	EC ₅₀ mediana di velpatasvir, nM (range)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = Non disponibile.

La presenza di un 40% di siero umano non ha avuto alcun effetto sull'attività anti-HCV di sofosbuvir, ma ha ridotto di 13 volte l'attività anti-HCV di velpatasvir nei confronti di repliconi HCV di genotipo 1a.

La valutazione di sofosbuvir in combinazione con velpatasvir non ha mostrato effetti antagonisti nella riduzione dei livelli di HCV RNA nelle cellule dei repliconi.

Resistenza

In colture cellulari

Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a sofosbuvir sono stati selezionati in colture cellulari per diversi genotipi, tra cui 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a. Una ridotta suscettibilità a sofosbuvir è stata associata alla sostituzione primaria S282T dell'NS5B in tutti i genotipi dei repliconi analizzati. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione S282T nei repliconi dei genotipi da 1 a 6 ha conferito una suscettibilità ridotta di 2-18 volte a sofosbuvir e ha ridotto dell'89-99% la capacità di replicazione virale in confronto al *wild-type* corrispondente. Nelle analisi biochimiche, la capacità del trifosfato attivo di sofosbuvir (GS-461203) di inibire la polimerasi ricombinante NS5B dai genotipi 1b, 2a, 3a e 4a che esprimono la sostituzione S282T era ridotta rispetto alla sua capacità di inibire la polimerasi ricombinante *wild-type* NS5B, come indicato da un aumento da 8,5 a 24 volte della concentrazione inibitoria al 50% (IC₅₀).

Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a velpatasvir sono stati selezionati *in vitro* in colture cellulari per diversi genotipi, tra cui 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a e 6a. Sono state selezionate varianti associate alla resistenza alle posizioni 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 e 93 di NS5A. Le varianti associate a resistenza (RAV) selezionate in 2 o più genotipi erano F28S, L31I/V e Y93H. La mutagenesi sito-specifica di RAV dell'NS5A note ha mostrato che le sostituzioni che conferiscono una riduzione > 100 volte della suscettibilità a velpatasvir sono M28G, A92K e Y93H/N/R/W nel genotipo 1a, A92K nel genotipo 1b, C92T e Y93H/N nel genotipo 2b, Y93H nel genotipo 3, L31V e P32A/L/Q/R nel genotipo 6. Nessuna sostituzione singola testata nei genotipi 2a, 4a, o 5a ha conferito una riduzione > 100 volte della suscettibilità a velpatasvir. La combinazione di queste varianti ha mostrato spesso riduzioni maggiori della suscettibilità a velpatasvir rispetto alle singole RAV.

In studi clinici

Studi in pazienti senza cirrosi e pazienti con cirrosi compensata

In un'analisi raggruppata di pazienti senza cirrosi o con cirrosi compensata che hanno ricevuto Eplclusa per 12 settimane in tre studi di fase 3, 12 pazienti (2 con genotipo 1 e 10 con genotipo 3) sono stati selezionati per l'analisi della resistenza a causa di un fallimento virologico. Un ulteriore paziente con infezione HCV di genotipo 3 al basale si è reinfectato con HCV di genotipo 1a al momento del

fallimento virologico ed è stato escluso dall'analisi virologica. Nessun paziente con infezione da HCV di genotipo 2, 4, 5 e 6 ha sperimentato fallimento virologico.

Dei 2 pazienti di genotipo 1 con fallimento virologico, un paziente aveva un virus con RAV dell'NS5A Y93N emergente e l'altro paziente aveva un virus con RAV dell'NS5A L31I/V e Y93H emergenti al momento del fallimento virologico. Entrambi i pazienti avevano un virus al basale che nascondeva RAV dell'NS5A. Nessuna RAV dell'inibitore nucleosidico (NI) NS5B è stata osservata al momento del fallimento nei 2 pazienti.

Dei 10 pazienti di genotipo 3 con fallimento virologico, Y93H è stata osservata in tutti i 10 pazienti al momento del fallimento (6 pazienti avevano Y93H emergente dopo il trattamento e 4 pazienti avevano Y93H al basale e post-trattamento). Nessuna RAV dell'NI NS5B è stata osservata al momento del fallimento virologico nei 10 pazienti.

Studi in pazienti con cirrosi scompensata

In uno studio di fase 3 su pazienti con cirrosi scompensata che hanno ricevuto Eplclusa + RBV per 12 settimane, 3 pazienti (1 con genotipo 1 e 2 con genotipo 3) sono stati selezionati per l'analisi della resistenza a causa di fallimento virologico. Nessun paziente con infezione HCV di genotipo 2 o 4 nel gruppo Eplclusa + RBV somministrato per 12 settimane ha sperimentato fallimento virologico.

Il solo paziente con HCV di genotipo 1 con fallimento virologico non aveva RAV dell'NS5A o dell'NS5B al momento del fallimento.

Dei 2 pazienti di genotipo 3 con fallimento virologico, uno ha avuto RAV dell'NS5A Y93H emergente al momento del fallimento. Un altro paziente aveva un virus con Y93H al basale e al fallimento virologico e ha anche sviluppato livelli bassi (< 5%) di RAV NI NS5B N142T ed E237G al momento del fallimento. I dati farmacocinetici di questo paziente sono stati compatibili con la non aderenza al trattamento.

In questo studio, 2 pazienti trattati con Eplclusa per 12 o 24 settimane senza ribavirina hanno avuto NS5B S282T emergente a bassi livelli (< 5%) insieme a L159F.

Effetto delle varianti HCV associate a resistenza al basale sull'esito del trattamento

Studi in pazienti senza cirrosi e pazienti con cirrosi compensata

Sono state condotte analisi per esplorare l'associazione tra RAV dell'NS5A pre-esistenti al basale e esiti del trattamento per pazienti senza cirrosi o con cirrosi compensata in tre studi clinici di fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3). Dei 1.035 pazienti trattati con sofosbuvir/velpatasvir nei tre studi clinici di fase 3, 1.023 pazienti erano inclusi nell'analisi delle RAV dell'NS5A; 7 pazienti sono stati esclusi poiché non hanno mai raggiunto una risposta virologica sostenuta (SVR12) né hanno avuto un fallimento virologico e 5 ulteriori pazienti sono stati esclusi per il fallimento del sequenziamento del gene NS5A. Nell'analisi raggruppata degli studi di fase 3, 380/1.023 (37%) dei virus dei pazienti aveva RAV dell'NS5A al basale. I pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, 4 e 6 avevano una prevalenza più alta di RAV dell'NS5A (70%, 63% e 52%, rispettivamente) rispetto ai pazienti infettati con HCV di genotipo 1 (23%), genotipo 3 (16%) e genotipo 5 (18%).

Le RAV al basale non hanno avuto un impatto rilevante sui tassi di SVR12 in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5 e 6, come riassunto nella Tabella 6. I pazienti infettati con il genotipo 3 con RAV dell'NS5A Y93H al basale avevano un tasso di SVR12 inferiore rispetto ai pazienti senza Y93H dopo il trattamento con Eplclusa per 12 settimane, come riassunto nella Tabella 7. Nello studio ASTRAL-3, la RAV Y93H è stata rilevata al basale nel 9% dei pazienti trattati con Eplclusa.

Tabella 6: SVR12 in pazienti con o senza RAV dell'NS5A al basale per genotipo di HCV (studi ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3)

	Epclusa per 12 settimane			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipo 2, 4, 5 o 6	Totale
Con qualsiasi RAV dell'NS5A al basale	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Senza RAV dell'NS5A al basale	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tabella 7: SVR12 in pazienti con e senza Y93H al basale, valore soglia pari all'1% (Resistance Analysis Population Set) ASTRAL 3

	Epclusa per 12 settimane		
	Tutti i soggetti (n = 274)	Cirrotici (n = 80)	Non cirrotici (n = 197)
Globale	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
IC 95%	da 92,9% a 98,0%	da 82,8% a 96,4%	da 92,8% a 98,6%
SVR con Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
IC 95%	da 63,9% a 95,5%	da 6,8% a 93,2%	da 69,6% a 98,8%
SVR senza Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
IC 95%	da 94,3% a 98,9%	da 85,3% a 97,8%	da 95,9% a 99,9%

La RAV NI S282T dell'NS5B non è stata rilevata nella sequenza NS5B al basale di alcun paziente negli studi di fase 3. La SVR12 è stata raggiunta in tutti i 77 pazienti che avevano RAV NI NS5B incluse N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I e S282G+V321I.

Studi in pazienti con cirrosi scompensata (classe CPT B)

In uno studio clinico di fase 3 (ASTRAL-4) sono state condotte analisi per esplorare l'associazione tra RAV dell'NS5A pre-esistenti al basale ed esiti del trattamento per pazienti con cirrosi scompensata. Degli 87 pazienti trattati con Epclusa + RBV, 85 pazienti sono stati inclusi nell'analisi delle RAV dell'NS5A; 2 pazienti sono stati esclusi in quanto non hanno mai raggiunto la SVR12 né hanno avuto un fallimento virologico. Tra i pazienti che hanno ricevuto il trattamento con Epclusa + RBV per 12 settimane, il 29% (25/85) dei pazienti aveva un virus al basale con RAV dell'NS5A: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) e 50% (1/2) per i pazienti con HCV di genotipo 1, 2, 3 e 4, rispettivamente.

La SVR12 in pazienti con o senza RAV dell'NS5A al basale nel gruppo Epclusa + RBV 12 settimane per questo studio è mostrata nella Tabella 8.

Tabella 8: SVR12 in pazienti con o senza RAV dell'NS5A al basale per genotipo di HCV (studio ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 settimane			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipo 2 o 4	Totale
Con qualsiasi RAV dell'NS5A al basale	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Senza RAV dell'NS5A al basale	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

L'unico paziente con genotipo 3 che presentava RAV dell'NS5A al basale e non ha raggiunto la SVR12 aveva una sostituzione NS5A Y93H al basale; i dati di farmacocinetica di questo paziente erano compatibili con una non aderenza al trattamento.

Tre pazienti nel gruppo Epclusa + RBV 12 settimane presentavano RAV NI NS5B al basale (N142T e L159F) e tutti i tre pazienti hanno raggiunto la SVR12.

Resistenza crociata

I dati *in vitro* suggeriscono che la maggioranza delle RAV dell'NS5A che conferiscono resistenza a ledipasvir e daclatasvir sono rimaste suscettibili a velpatasvir. Velpatasvir è stato pienamente attivo contro la sostituzione S282T dell'NS5B associata a resistenza a sofosbuvir, mentre tutte le sostituzioni dell'NS5A associate a resistenza a velpatasvir erano pienamente suscettibili a sofosbuvir. Sia sofosbuvir, sia velpatasvir sono stati pienamente attivi nei confronti di sostituzioni associate a resistenza ad altre classi di antivirali ad azione diretta con diversi meccanismi d'azione, come gli inibitori non nucleosidici dell'NS5B e gli inibitori della proteasi NS3. L'efficacia di Epclusa non è stata valutata in pazienti che avevano avuto in precedenza un fallimento di trattamento con altri regimi che includevano un inibitore dell'NS5A.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Epclusa è stata valutata in tre studi di fase 3 su pazienti con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 con o senza cirrosi compensata, in uno studio di fase 3 su pazienti con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 con cirrosi scompensata e in uno studio di fase 3 su pazienti co-infetti da HCV/HIV-1 con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6, come riassunto nella Tabella 9.

Tabella 9: Studi condotti con Epclusa su pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5, o 6

Studio	Popolazione	Bracci dello studio (Numero di pazienti trattati)
ASTRAL-1	Genotipo 1, 2, 4, 5 e 6 TN e TE senza cirrosi o con cirrosi compensata	Epclusa per 12 settimane (624) Placebo per 12 settimane (116)
ASTRAL-2	Genotipo 2 TN e TE senza cirrosi o con cirrosi compensata	Epclusa per 12 settimane (134) SOF+RBV per 12 settimane (132)
ASTRAL-3	Genotipo 3 TN e TE senza cirrosi o con cirrosi compensata	Epclusa per 12 settimane (277) SOF+RBV per 24 settimane (275)
ASTRAL-4	Genotipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6 TN e TE con cirrosi scompensata di classe B secondo CPT	Epclusa per 12 settimane (90) Epclusa+RBV per 12 settimane (87) Epclusa per 24 settimane (90)
ASTRAL-5	Genotipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6 TN e TE, senza cirrosi o con cirrosi compensata, con co-infezione da HCV/HIV-1	Epclusa per 12 settimane (106)

TN = pazienti naïve al trattamento; TE = pazienti con esperienza di trattamento (inclusi quelli che hanno fallito un regime a base di alfa peginterferone alfa + ribavirina con o senza un inibitore della proteasi HCV)

La dose di ribavirina basata sul peso (1.000 mg al giorno somministrati in due dosi divise per i pazienti < 75 kg e 1.200 mg per i pazienti ≥ 75 kg) è stata somministrata in due dosi divise quando usata in associazione con sofosbuvir negli studi ASTRAL-2 e ASTRAL-3 o in associazione con Epclusa nello studio ASTRAL-4. Modifiche alle dosi di ribavirina sono state effettuate secondo le modalità prescrittive di ribavirina. I valori sierici di HCV RNA sono stati misurati negli studi clinici mediante il COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (versione 2.0), con un limite inferiore di quantificazione (lower limit of quantification, LLOQ) di 15 UI/mL. La risposta virologica sostenuta (SVR12), definita come HCV RNA inferiore a LLOQ a 12 settimane dopo la fine del trattamento, era l'endpoint primario per determinare il tasso di cura dell'HCV.

Studi clinici in pazienti senza cirrosi e pazienti con cirrosi compensata

Adulti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5 e 6 – ASTRAL-1 (studio 1138)

Lo studio ASTRAL-1, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa confrontato con 12 settimane di placebo in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5, o 6. I pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4 o 6 erano randomizzati in rapporto 5:1 al trattamento con Epclusa per 12 settimane o placebo per 12 settimane. I pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 erano arruolati nel gruppo Epclusa. La randomizzazione era stratificata per genotipo HCV (1, 2, 4, 6 e indeterminato) e per presenza o assenza di cirrosi.

Le caratteristiche demografiche e basali erano bilanciate tra il gruppo Epclusa e il gruppo placebo. Dei 740 pazienti trattati, l'età mediana era 56 anni (range: da 18 a 82); il 60% dei pazienti era composto da maschi; il 79% da bianchi, il 9% da neri; il 21% aveva un indice di massa corporea al basale di almeno

30 kg/m²; le percentuali di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5, o 6 erano 53%, 17%, 19%, 5% e 7%, rispettivamente; il 69% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); il 74% aveva livelli di HCV RNA al basale di almeno 800.000 UI/mL; il 19% aveva una cirrosi compensata; e il 32% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 10 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-1 per genotipo HCV. Nessun paziente nel gruppo placebo ha raggiunto SVR12.

Tabella 10: SVR12 nello studio ASTRAL-1 per genotipo HCV

	Epclusa per 12 settimane (n = 624)							
	Totale (tutti i 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)	Totale (n = 328)				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Risultati nei pazienti senza SVR12								
Fallimento virologico durante il trattamento	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recidiva ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Altro ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotipo

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA < LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico.

Adulti affetti da HCV di genotipo 2 – ASTRAL-2 (studio 1139)

Lo studio ASTRAL-2, randomizzato, in aperto, ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa confrontato con 12 settimane di trattamento con SOF+RBV in pazienti con infezione da HCV di genotipo 2. I pazienti erano randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con Epclusa per 12 settimane o SOF+RBV per 12 settimane. La randomizzazione era stratificata secondo la presenza o l'assenza di cirrosi e precedente trattamento (naïve al trattamento vs precedente trattamento).

Le caratteristiche demografiche e basali erano bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Dei 266 pazienti trattati, l'età mediana era 58 anni (range: da 23 a 81); il 59% dei pazienti era composto da maschi; l'88% da bianchi, il 7% da neri; il 33% aveva un indice di massa corporea al basale di almeno 30 kg/m²; il 62% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); l'80% aveva livelli di HCV RNA al basale di almeno 800.000 UI/mL; il 14% aveva una cirrosi compensata e il 15% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 11 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-2.

Tabella 11: SVR12 nello studio ASTRAL-2 (genotipo 2 HCV)

	Epclusa per 12 settimane (n = 134)	SOF+RBV 12 settimane (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/134	0/132
Recidiva ^a	0/133	5% (6/132)
Altro ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA < LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico.

Il trattamento con Epclusa per 12 settimane ha mostrato una superiorità statistica ($p = 0,018$) sul trattamento con SOF+RBV per 12 settimane (differenza di trattamento +5,2%; intervallo di confidenza al 95%: da +0,2% a +10,3%).

Adulti affetti da HCV di genotipo 3 – ASTRAL-3 (studio 1140)

Lo studio ASTRAL-3, randomizzato, in aperto, ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa confrontato con 24 settimane di trattamento con SOF+RBV in pazienti con infezione da HCV di genotipo 3. I pazienti erano randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con Epclusa per 12 settimane o SOF+RBV per 24 settimane. La randomizzazione era stratificata secondo la presenza o l'assenza di cirrosi e precedente trattamento (naïve al trattamento vs precedente trattamento).

Le caratteristiche demografiche e basali erano bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Dei 552 pazienti trattati, l'età mediana era 52 anni (range: da 19 a 76); il 62% dei pazienti era composto da maschi; l'89% da bianchi, il 9% da asiatici; l'1% da neri; il 20% aveva un indice di massa corporea al basale di almeno 30 kg/m²; il 61% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); il 70% aveva livelli di HCV RNA al basale di almeno 800.000 UI/mL; il 30% aveva una cirrosi compensata e il 26% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 12 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-3.

Tabella 12: SVR12 nello studio ASTRAL-3 (genotipo 3 HCV)

	Epclusa per 12 settimane (n = 277)	SOF+RBV 24 settimane (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/277	< 1% (1/275)
Recidiva ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Altro ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA < LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico.

Il trattamento con Epclusa per 12 settimane ha mostrato una superiorità statistica ($p < 0,001$) rispetto al trattamento con SOF+RBV per 24 settimane (differenza di trattamento +14,8%; intervallo di confidenza al 95%: da +9,6% a +20,0%).

La SVR12 per sottogruppi selezionati è riportata nella Tabella 13.

Tabella 13: SVR12 per sottogruppi selezionati nello studio ASTRAL-3 (genotipo 3 HCV)

	Epclusa 12 settimane		SOF+RBV 24 settimane^a	
	Naïve al trattamento (n = 206)	Precedentemente trattati (n = 71)	Naïve al trattamento (n = 201)	Precedentemente trattati (n = 69)
Senza cirrosi	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Con cirrosi	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Cinque pazienti per cui mancava lo stato di cirrosi nel gruppo SOF+RBV 24 settimane sono stati esclusi da questa analisi di sottogruppo.

Studi clinici in pazienti con cirrosi scompensata– ASTRAL-4 (studio 1137)

Nello studio ASTRAL-4, randomizzato, in aperto, in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 e cirrosi di classe B secondo CPT, i pazienti erano randomizzati in rapporto 1:1:1 al trattamento con Epclusa per 12 settimane, Epclusa + RBV per 12 settimane o Epclusa per 24 settimane. La randomizzazione era stratificata per genotipo di HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 e indeterminato).

Le caratteristiche demografiche e basali erano bilanciate tra i gruppi di trattamento. Dei 267 pazienti trattati, l'età mediana era 59 anni (range: da 40 a 73); il 70% dei pazienti era composto da maschi; il 90% da bianchi, il 6% da neri; il 42% aveva un indice di massa corporea al basale di almeno 30 kg/m². Le percentuali di pazienti con HCV di genotipo 1, 2, 3, 4 o 6 erano 78%, 4%, 15%, 3%, e < 1% (1 paziente), rispettivamente. Nessun paziente con infezione da HCV di genotipo 5 è stato arruolato. Il 76% dei pazienti aveva gli alleli IL28B non-CC (CT o TT); il 56% aveva livelli di HCV RNA al basale di almeno 800.000 UI/mL, il 55% era stato precedentemente trattato; il 90% e il 95% dei pazienti aveva la cirrosi di classe B secondo CPT e un punteggio Model for End Stage Liver Disease (MELD) ≤ 15 al basale, rispettivamente.

La tabella 14 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-4 per genotipo HCV.

Tabella 14: SVR12 nello studio ASTRAL-4 per genotipo HCV

	Epclusa 12 settimane (n = 90)	Epclusa + RBV 12 settimane (n = 87)	Epclusa 24 settimane (n = 90)
SVR12 complessiva	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Genotipo 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Genotipo 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Genotipo 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Genotipo 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Genotipo 2, 4 e 6	100% (8/8) ^a	100% (6/6) ^b	86% (6/7) ^c

a. n = 4 per il genotipo 2 e n = 4 per il genotipo 4

b. n = 4 per il genotipo 2 e n = 2 per il genotipo 4

c. n = 4 per il genotipo 2, n = 2 per il genotipo 4 e n = 1 per il genotipo 6.

La Tabella 15 presenta i risultati virologici per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 o 3 nello studio ASTRAL-4.

Nessun paziente con infezione da HCV di genotipo 2, 4 o 6 ha sperimentato fallimento virologico.

Tabella 15: Risultato virologico per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 e 3 nello studio ASTRAL-4

	Epclusa per 12 settimane	Epclusa + RBV per 12 settimane	Epclusa per 24 settimane
Fallimento virologico (ricaduta e fallimento durante il trattamento)			
Genotipo 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotipo 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotipo 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotipo 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^b /12)
Altro^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Nessun paziente con infezione da HCV di genotipo 1 ha manifestato un fallimento virologico durante il trattamento.

b. Un paziente ha manifestato un fallimento virologico in trattamento; i dati di farmacocinetica di questo paziente erano compatibili con una non-aderenza al trattamento.

c. Un paziente ha presentato un fallimento virologico in trattamento.

d. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico.

Le variazioni nei parametri trovati nel sistema di punteggio CPT in pazienti che hanno raggiunto SVR12 in ASTRAL-4 (tutti e 3 i regimi) sono mostrate nella Tabella 16.

Tabella 16: Variazioni nei parametri di punteggio CPT dal basale alle settimane 12 e 24 post-trattamento nei pazienti che raggiungono SVR12, ASTRAL-4

	Albumina	Bilirubina	INR	Ascite	Encefalopatia
Settimana 12 post-trattamento (N=236), % (n/N)					
Punteggio diminuito (miglioramento)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Nessuna variazione	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Punteggio aumentato (peggioramento)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Nessuna valutazione	7	7	7	7	7
Settimana 24 post-trattamento (N=236), % (n/N)					
Punteggio diminuito (miglioramento)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Nessuna variazione	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Punteggio aumentato (peggioramento)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Nessuna valutazione	23	23	23	23	23

Nota: Frequenza al basale dell'ascite era: 20% nessuna, 77% lieve/moderata, 3% grave
 Frequenza al basale dell'encefalopatia era: 38% nessuna, 62% grado 1-2.

Studi clinici in pazienti con co-infezione da HCV/HIV-1 – ASTRAL-5 (studio 1202)

Lo studio ASTRAL-5 ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 o 4, co-infetti da HIV-1 (erano ammessi anche i genotipi 5 e 6 di HCV, ma non sono stati inclusi pazienti di questo tipo). I pazienti assumevano una terapia antiretrovirale stabile per l'HIV-1, che includeva emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o abacavir/lamivudina, somministrati con un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (atazanavir, darunavir o lopinavir), rilpivirina, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/cobicistat.

Tra i 106 pazienti trattati, l'età mediana era di 57 anni (range: 25 - 72); l'86% dei pazienti era di sesso maschile; il 51% era costituito da bianchi, il 45% da neri; il 22% aveva un indice di massa corporea al basale ≥ 30 kg/m²; 19 pazienti (18%) avevano una cirrosi compensata e il 29% era già stato trattato in precedenza. La conta media globale dei CD4+ era di 598 cellule/ μ L (range: 183 -1.513 cellule/ μ L).

La Tabella 17 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-5 per genotipo HCV.

Tabella 17: SVR12 nello studio ASTRAL-5 per genotipo HCV

	Epclusa per 12 settimane (n = 106)						
	Totale (tutti i 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)	Totale (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Risultati nei pazienti senza SVR							
Fallimento virologico durante il trattamento	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidiva ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Altro ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotipo

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA < LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico.

La SVR12 è stata raggiunta da 19/19 pazienti con cirrosi. Nessun paziente ha presentato un rialzo viremico (*rebound*) dell'HIV-1 durante lo studio e la conta dei CD4+ è risultata stabile durante il trattamento.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Epclusa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'epatite C cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Anziani

Gli studi clinici su Epclusa includevano 156 pazienti con età pari o superiore a 65 anni (il 12% del numero totale dei pazienti negli studi clinici di fase 3). Le percentuali di risposta osservate nei pazienti di età ≥ 65 anni sono state simili a quelle dei pazienti < 65 in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche di sofosbuvir, di GS-331007 e velpatasvir sono state determinate in soggetti adulti sani e in pazienti affetti da epatite C cronica. Dopo somministrazione orale di Epclusa, sofosbuvir è stato assorbito rapidamente e il picco di concentrazione plasmatica mediano è stato osservato 1 ora dopo la somministrazione. Il picco di concentrazione plasmatica mediano di GS-331007 è stato osservato 3 ore dopo la somministrazione. Il picco di concentrazione plasmatica mediano di velpatasvir è stato osservato 3 ore dopo la somministrazione.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV, la media dell' AUC_{0-24} allo stato stazionario di sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428), e velpatasvir (n = 1.425) è stata, rispettivamente, di 1.260, 13.970 e 2.970 ng•h/mL. La C_{max} allo stato stazionario di sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir è stata, rispettivamente, di 566, 868 e 259 ng/mL. L' AUC_{0-24} e la C_{max} di sofosbuvir e GS-331007 sono state simili in soggetti adulti sani e pazienti con infezione da HCV. In confronto ai soggetti sani (n = 331), l' AUC_{0-24} e la C_{max} di velpatasvir sono state inferiori, rispettivamente, del 37% e 41% nei pazienti con infezione da HCV.

Effetti dell'assunzione di cibo

Rispetto alle condizioni di digiuno, la somministrazione di una singola dose di Epclusa con un pasto a contenuto lipidico moderato (~600 kcal, 30% lipidi) o elevato (~800 kcal, 50% lipidi) ha determinato un aumento del 34% e del 21% della AUC_{0-inf} di velpatasvir, rispettivamente, e un aumento del 31% e

del 5% della C_{max} di velpatasvir, rispettivamente. Il pasto a contenuto lipidico moderato o elevato ha aumentato l' AUC_{0-inf} di sofosbuvir del 60% e del 78%, rispettivamente, ma non ha avuto effetti rilevanti sulla C_{max} di sofosbuvir. Il pasto a contenuto lipidico moderato o elevato non ha alterato la AUC_{0-inf} di GS-331007, ma ha determinato una diminuzione del 25% e del 37% della sua C_{max} , rispettivamente. I tassi di risposta negli studi di fase 3 erano simili nei pazienti affetti da HCV che ricevevano Epclusa con o senza cibo. Epclusa può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Distribuzione

Sofosbuvir è legato per il 61-65% circa alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 $\mu\text{g/mL}$ e 20 $\mu\text{g/mL}$. Il legame di GS-331007 alle proteine plasmatiche umane è risultato minimo. Dopo una dose singola da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [^{14}C] è stato di circa 0,7.

Velpatasvir è legato per > 99,5% alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 0,09 $\mu\text{g/mL}$ e 1,8 $\mu\text{g/mL}$. Dopo una dose singola da 100 mg di [^{14}C]-velpatasvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [^{14}C] è stato compreso tra 0,52 e 0,67.

Biotrasformazione

Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato a formare l'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. La via di attivazione metabolica comprende l'idrolisi sequenziale del residuo estere carbossilico, catalizzata dagli enzimi umani catepsina A (CatA) o carbossilesterasi 1 (CES1) e il clivaggio del fosforamidato da parte della proteina HINT1 (histidine triad nucleotide-binding protein 1) seguito da fosforilazione da parte della via di biosintesi del pirimidin nucleotide. La defosforilazione induce la formazione del metabolita nucleosidico GS-331007, che non può essere ri-fosforilato in misura efficace e non possiede alcuna attività anti-HCV *in vitro*. Sofosbuvir e GS-331007 non sono substrati o inibitori degli enzimi UGT1A1 o CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6. Dopo una dose orale singola da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, GS-331007 è stato responsabile per circa > 90% dell'esposizione totale sistemica.

Velpatasvir è un substrato di CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 con turnover lento. In seguito a una singola dose da 100 mg di [^{14}C]-velpatasvir, la maggior parte (> 98%) della radioattività del plasma era dovuta al medicinale immodificato. Velpatasvir monossidrossilato e desmetilato erano i soli metaboliti identificati nel plasma umano. La forma immodificata di velpatasvir è la forma principale presente nelle feci.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, il recupero totale medio della [^{14}C]-radioattività è stato superiore al 92%, di cui l'80%, il 14% e il 2,5% circa, rispettivamente, nelle urine, nelle feci e nell'aria espirata. La maggior parte della dose di sofosbuvir recuperata nelle urine era costituita da GS-331007 (78%), mentre il 3,5% è stato recuperato sotto forma di sofosbuvir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-331007. L'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 dopo la somministrazione di Epclusa è stata, rispettivamente, di 0,5 e 25 ore.

Dopo una singola dose orale da 100 mg di [^{14}C]-velpatasvir, il recupero totale medio della [^{14}C]-radioattività è stato del 95%, di cui il 94% e lo 0,4%, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. Velpatasvir immodificato era la specie principale presente nelle feci e costituiva in media il 77% della dose somministrata, seguito da velpatasvir monossidrossilato (5,9%) e da velpatasvir desmetilato (3,0%). Questi dati indicano che l'eliminazione biliare del medicinale immodificato era la via principale di eliminazione di velpatasvir. L'emivita terminale mediana di velpatasvir in seguito a somministrazione di Epclusa era di circa 15 ore.

Linearità/Non linearità

L'AUC di velpatasvir aumenta in maniera pressoché proporzionale alla dose nell'intervallo compreso tra 25 mg e 150 mg. Le AUC di sofosbuvir e GS-331007 sono pressoché proporzionali alla dose nell'intervallo compreso tra 200 mg e 1.200 mg.

Potenziale di interazione *in vitro* di sofosbuvir/velpatasvir su altri medicinali

Sofosbuvir e velpatasvir sono substrati dei trasportatori dei farmaci P-gp e della BCRP, al contrario di GS-331007. Velpatasvir è inoltre un substrato di OATP1B. *In vitro*, è stato osservato un lento turnover metabolico di velpatasvir tramite CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4.

Velpatasvir è un inibitore del trasportatore dei farmaci P-gp, di BCRP, di OATP1B1 e di OATP1B3 e il suo coinvolgimento nelle interazioni tra farmaci con questi trasportatori è limitato principalmente al processo di assorbimento. In concentrazioni clinicamente rilevanti nel plasma, velpatasvir non è un inibitore delle proteine coinvolte nel trasporto dei sali biliari epatici, ossia la pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) e il polipeptide co-trasportatore del sodio taurocolato (NTCP), di OATP2B1, OATP1A2 o del trasportatore di cationi organici (OCT) 1, dei trasportatori renali OCT2, OAT1, OAT3, della proteina associata alla resistenza multifarmaco 2 (MRP2) o della proteina di estrusione multifarmaco e tossine (MATE) 1, o del CYP o degli enzimi uridina glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1.

Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori dei trasportatori dei farmaci P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. GS-331007 non è un inibitore di OAT1, OCT2 e MATE1.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

Etnia e sesso

Per sofosbuvir, GS-331007 o velpatasvir non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute alla razza o al sesso.

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che, nella fascia d'età analizzata (18-82 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a sofosbuvir, GS-331007 o velpatasvir.

Compromissione renale

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in pazienti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR ≥ 50 e < 80 mL/min/1,73 m²), moderata (eGFR ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) e severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir. Rispetto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR > 80 mL/min/1,73 m²), l'AUC_{0-inf} di sofosbuvir è aumentata del 61%, 107% e 171%, rispettivamente in caso di compromissione renale lieve, moderata e severa, mentre l'AUC_{0-inf} di GS-331007 è aumentata del 55%, 88% e 451%. Nei pazienti con ESRD, l'AUC_{0-inf} di sofosbuvir è aumentata del 28% quando sofosbuvir è stato somministrato 1 ora prima dell'emodialisi ed è aumentata del 60% quando somministrato 1 ora dopo l'emodialisi, rispettivamente. L'AUC_{0-inf} di GS-331007 nei pazienti con ESRD ai quali è stato somministrato sofosbuvir 1 ora prima o 1 ora dopo l'emodialisi è aumentata di almeno 10 volte e 20 volte, rispettivamente. GS-331007 viene rimosso con successo tramite emodialisi, con un coefficiente di estrazione di circa il 53%. Dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di velpatasvir è stata studiata con una dose singola da 100 mg di velpatasvir in pazienti HCV negativi con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min secondo Cockcroft-Gault). Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, l'AUC_{inf} di velpatasvir era aumentata del 50% nei soggetti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e

C secondo CPT). Rispetto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC₀₋₂₄ di sofosbuvir è aumentata del 126% e 143%, rispettivamente in caso di compromissione epatica moderata e severa, mentre l'AUC₀₋₂₄ di GS-331007 è aumentata del 18% e 9%. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (inclusa la cirrosi scompensata) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007.

La farmacocinetica di velpatasvir è stata studiata con una singola dose da 100 mg di velpatasvir in pazienti HCV negativi e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). Rispetto ai soggetti con funzione epatica normale, l'esposizione plasmatica totale a velpatasvir (AUC_{inf}) era simile in pazienti con compromissione epatica moderata o severa. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (inclusa la cirrosi scompensata) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a velpatasvir (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

Il peso corporeo non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a sofosbuvir o velpatasvir secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir nei pazienti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sofosbuvir

Non è stato possibile rilevare l'esposizione a sofosbuvir in studi su roditori, probabilmente a causa di un'elevata attività dell'esterasi ed è stata invece utilizzata l'esposizione al metabolita principale GS-331007 per stimare i margini di esposizione.

Sofosbuvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel topo *in vivo*. Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti con sofosbuvir nel ratto e nel coniglio. Sofosbuvir non ha effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole nel ratto nello studio sullo sviluppo pre e post natale.

Sofosbuvir non si è dimostrato cancerogeno nello studio di cancerogenicità di due anni su topo e ratto a esposizioni di GS-331007 fino a 15 e 9 volte, rispettivamente, più alte di quella umana.

Velpatasvir

Velpatasvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test *in vivo* del micronucleo nel ratto.

Sono attualmente in corso studi di cancerogenicità con velpatasvir.

Velpatasvir non ha avuto effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. Negli studi di tossicità dello sviluppo sul topo e sul ratto, non sono stati osservati effetti teratogeni con esposizioni AUC di circa 31 e 6 volte più alte, rispettivamente, dell'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Tuttavia, un possibile effetto teratogeno è stato identificato nei conigli in cui è stato osservato un aumento del totale delle malformazioni viscerali in animali esposti ad AUC fino a 0,7 volte più alte dell'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. La rilevanza per l'uomo di questo dato non è nota. Velpatasvir non ha avuto effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione, o sullo sviluppo della prole del ratto nello studio pre e post natale a esposizioni AUC circa 5 volte più alte dell'esposizione umana alla dose clinica raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Copovidone
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Polivinil alcool
Biossido di titanio
Glicole polietilenico
Talco
Ossido di ferro rosso

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Eplusa sono disponibili in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenenti 28 compresse rivestite con film con spirale in poliestere.

Sono disponibili i seguenti formati per la commercializzazione: scatola esterna contenente 1 flacone con 28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1116/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di valutare la ricorrenza di carcinoma epatocellulare associato all'assunzione di Epclusa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla sicurezza utilizzando dati derivanti da un gruppo ben definito di pazienti, in base ad un protocollo concordato. Il protocollo finale dovrà essere presentato entro il:	secondo trimestre del 2021

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTATURA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epclusa 400 mg/100 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir/velpatasvir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir e 100 mg di velpatasvir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1116/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Epclusa [Solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN: