

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epclusa 400 mg/100 mg compresse rivestite con film  
Epclusa 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epclusa 400 mg/100 mg compresse rivestite con film

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

Epclusa 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di sofosbuvir e 50 mg di velpatasvir.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Epclusa 400 mg/100 mg compresse rivestite con film

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

Epclusa 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film rosa, di forma ovale, di dimensioni 14 mm x 7 mm, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "S/V" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Epclusa è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (*hepatitis C virus*, HCV), in pazienti di età pari o superiore a 3 anni (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

Negli adulti, la dose raccomandata di Epclusa è di una compressa di 400 mg/100 mg, per via orale una volta al giorno, da assumersi con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni, la dose raccomandata di Epclusa è basata sul peso, come indicato nella Tabella 3.

È disponibile una formulazione in granulato di Epclusa, per il trattamento dell'infezione da HCV cronica nei pazienti pediatrici, di età pari o superiore a 3 anni, che hanno difficoltà a deglutire le

compresse rivestite con film. Per i pazienti con peso < 17 kg, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Epclusa 200 mg/50 mg o 150 mg/37,5 mg granulato.

**Tabella 1: Trattamento e durata raccomandati per adulti indipendentemente dai genotipi di HCV**

Popolazione di pazienti adulti <sup>a</sup>	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 per gli adulti quando ribavirina è somministrata in due dosi giornaliere con il cibo:

**Tabella 2: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata con Epclusa, in adulti con cirrosi scompensata**

Paziente adulto	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 ≥ 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 ≥ 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 adulti 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 adulti con peso < 75 kg e 1.200 mg per pazienti adulti con peso ≥ 75 kg).

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

**Tabella 3: Trattamento e durata raccomandati, con le compresse di Epclusa\*, per pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e < 18 anni, indipendentemente dal genotipo di HCV**

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Posologia delle compresse Epclusa</b>	<b>Dosaggio giornaliero di Sofosbuvir/Velpatasvir</b>	<b>Regime di trattamento raccomandato</b>
≥ 30	una compressa da 400 mg/100 mg, una volta al giorno  oppure  due compresse da 200 mg/50 mg, una volta al giorno	400 mg/100 mg al giorno	Epclusa per 12 settimane
Tra 17 e < 30	una compressa da 200 mg/50 mg una volta al giorno	200 mg/50 mg al giorno	

\* Epclusa è disponibile anche come granulato per i pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni, con infezione da HCV cronica. Per i pazienti con peso < 17 kg fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Epclusa 200 mg/50 mg o 150 mg/37,5 mg granulato.

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 adulti 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*

Nei pazienti anziani, una modifica della dose non è giustificata (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessaria alcuna modifica della dose di Epclusa.

Nei pazienti con compromissione renale severa, i dati sulla sicurezza (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD), che richiede emodialisi, sono limitati. Epclusa può essere utilizzato in questi pazienti senza modifica della dose, quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

*Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classe A, B o C secondo CPT) non è necessaria alcuna modifica 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 e 5.1).

*Popolazione pediatrica*

Nei bambini di età inferiore a 3 anni, la sicurezza e l'efficacia di Epclusa non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Uso orale.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) e/o potenti induttori del citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e ivermectina) (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 con esito rischioso per la vita, sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone. La bradicardia si è generalmente manifestata entro ore o giorni, ma nuovi casi sono stati osservati anche dopo periodi più lunghi, per lo più fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per l'HCV.

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 il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'autovalutazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco, secondo le indicazioni sopra riportate, 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 in concomitanza o di recente con amiodarone, devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

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

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati osservati durante o dopo il trattamento con medicinali 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 monitorati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

#### 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 alternative di trattamento.

### Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e con ESRD che richiede emodialisi, i dati sulla sicurezza sono limitati. Epclusa può essere utilizzato in questi pazienti senza modifica della dose, quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per i pazienti con clearance della creatinina < 50 mL/min, quando Epclusa è usato in associazione con ribavirina, fare riferimento anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina (vedere paragrafo 5.2).

### Uso con induttori moderati della P-gp e/o induttori moderati di CYP

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp e/o induttori moderati di CYP (ad es., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina o rifapentina), 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 mostrato di aumentare l'esposizione a tenofovir, specialmente se utilizzato in associazione 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. Nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale devono essere considerati, in particolare, i potenziali rischi e benefici associati alla co-somministrazione di Epclusa con la compressa ad associazione fissa contenente elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato in associazione con un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es., atazanavir o darunavir). 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.

### Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono manifestare un miglioramento nel controllo del glucosio che, potenzialmente, può causare ipoglicemia sintomatica dopo l'inizio del trattamento antivirale ad azione diretta per il virus dell'epatite C. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e la terapia antidiabetica deve essere modificata qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia antivirale ad azione diretta.

### Cirrosi di Classe C CPT

In pazienti con cirrosi di Classe CPT C, la sicurezza e l'efficacia di Epclusa non sono state valutate (vedere paragrafo 5.1).

## Pazienti sottoposti a trapianto del fegato

In pazienti in post-trapianto di fegato, la sicurezza e l'efficacia di Epclusa nel trattamento di infezioni da HCV, 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.

## Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **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 4 per esempi di interazioni con substrati sensibili alla 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 e/o induttori potenti di CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 (ad es., carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, rifampicina, rifabutina e iperico o erba di S. Giovanni), 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 e/o induttori moderati di CYP (ad es., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina o rifapentina) 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. Con Epclusa, non sono attese interazioni 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

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

### Impatto della terapia con antivirali ad azione diretta (DAA) sui medicinali metabolizzati nel fegato

Durante la terapia con DAA, le alterazioni della funzione epatica, correlate all'eliminazione (*clearance*) del virus dell'HCV, possono influenzare la farmacocinetica dei medicinali che vengono metabolizzati nel fegato (ad es., medicinali immunosoppressori come gli inibitori della calcineurina).

## Interazioni tra Epclusa e altri medicinali

La Tabella 4 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 del medicinale descritte si basano sugli studi condotti con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir e sofosbuvir come farmaci singoli, oppure costituiscono interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con sofosbuvir/velpatasvir. La tabella non è esaustiva.

**Tabella 4: 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%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ</b>					
					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., alluminio o magnesio idrossido; calcio carbonato  (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.
<i>Antagonisti del recettore H<sub>2</sub></i>					
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg)  Famotidina somministrata contemporaneamente a Epclusa <sup>d</sup>  Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</sup>  (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↔	↔		Gli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> 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)		



Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Famotidina (dose singola da 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidina somministrata 12 ore prima di Epclusa <sup>d</sup>  (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Inibitori di pompa protonica</i>					
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg a digiuno) <sup>c</sup>  Omeprazolo somministrato contemporaneamente a Epclusa <sup>d</sup>  Lansoprazolo <sup>c</sup> Rabeprazolo <sup>c</sup> Pantoprazolo <sup>c</sup> Esomeprazolo <sup>c</sup>  (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		La co-somministrazione con inibitori di pompa protonica non è raccomandata. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, Epclusa deve essere somministrato con il cibo e assunto 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) <sup>c</sup>  Omeprazolo somministrato 4 ore dopo Epclusa <sup>d</sup>  (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%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eplusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTILARITMICI</b>					
Amiodarone	Effetto sulle concentrazioni di amiodarone, velpatasvir e sofosbuvir non noto.				La co-somministrazione di amiodarone con un regime contenente sofosbuvir può causare bradicardia severa sintomatica. Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. In caso di co-somministrazione di questo medicinale con Eplusa, si raccomanda un attento monitoraggio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
Digossina	Interazione studiata solo con velpatasvir. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				La co-somministrazione di Eplusa 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 Eplusa.
Digossina (dose singola da 0,25 mg) <sup>f</sup> /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)		
<b>ANTICOAGULANTI</b>					
Dabigatran etexilato  (Inibizione della P-gp)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Quando dabigatran etexilato è somministrato in associazione con Eplusa, si raccomanda il monitoraggio clinico, ricercando segni di sanguinamento e anemia. Un test della 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.				Durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K, si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Eplusa.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>					
Fenitoina Fenobarbital  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-somministrazione di Epclusa con fenobarbital e fenitoina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Velpatasvir  <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir				Epclusa è controindicato con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3).
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxcarbazepina  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Si prevede che la co-somministrazione di Epclusa con oxcarbazepina 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).
<b>ANTIMICOTICI</b>					
Ketoconazolo	Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				Per Epclusa o ketoconazolo, non è necessaria alcuna modifica della dose.
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno)/velpatasvir (dose singola da 100 mg) <sup>d</sup>  (Inibizione di P-gp e CYP)	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)		
Itraconazolo <sup>e</sup> Voriconazolo <sup>e</sup> Posaconazolo <sup>e</sup> Isavuconazolo <sup>e</sup>					

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>					
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>d</sup>  (Induzione di P-gp e CYP)	Effetto sull'esposizione a rifampicina, non studiato.  <i>Effetto atteso:</i> ↔ Rifampicina				La co-somministrazione di Epclusa con rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
	<i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir	↓ 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)		
Rifabutina  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa è controindicato con rifabutina (vedere paragrafo 4.3).
	<i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentina  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				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).
<b>AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA</b>					
Tenofovir disoproxil fumarato	Epclusa ha mostrato di aumentare l'esposizione di tenofovir (inibizione P-gp). Durante il trattamento concomitante con Epclusa e tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, come componenti di vari regimi HIV, l'aumento dell'esposizione di tenofovir (AUC e C <sub>max</sub> ) è stata di circa il 40-80%.  I pazienti trattati in concomitanza con tenofovir disoproxil fumarato e 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).				

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eplclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg/una volta al giorno)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Si prevede che la co-somministrazione di Eplclusa ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato riduca la concentrazione di velpatasvir. La co-somministrazione di Eplclusa con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabina/ <b>rilpivirina</b> / tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg/una volta al giorno)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	Rilpivirina	↔	↔	↔	Per Eplclusa o emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI DELL'HIV</b>					
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) <sup>c, d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Per Eplclusa, atazanavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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 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) <sup>c, d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Per Eplclusa, darunavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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) <sup>c, d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Per Eplclusa, lopinavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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)	

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI</b>					
Raltegravir (400 mg due volte al giorno) <sup>g</sup> + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Per Epclusa, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Per Epclusa o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
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) <sup>c, d</sup>	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	Per Epclusa o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Elvitegravir	↔	↔	↔	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
Dolutegravir (50 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno)	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	Per Epclusa o dolutegravir, non è necessario alcun modifica della dose.
	Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
<b>INTEGRATORI A BASE DI ERBE</b>					
Iperico (Erba di S. Giovanni)  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-somministrazione di Epclusa con iperico è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI</b>					
Atorvastatina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	<i>Effetto osservato:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Per Epclusa o atorvastatina, non è necessaria alcuna modifica della dose.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Rosuvastatina	Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				La co-somministrazione di Epclusa con rosuvastatina aumenta la concentrazione di rosuvastatina, con conseguente aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi inclusa. La rosuvastatina, a dose non superiore a 10 mg, può essere somministrata con Epclusa.
Rosuvastatina (dose singola da 10 mg)/velpatasvir (100 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>  (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				Per Epclusa o pravastatina, non è necessaria alcuna modifica della dose.
Pravastatina (dose singola da 40 mg)/velpatasvir (100 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>  (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 Epclusa, è necessario intraprendere un attento monitoraggio per le reazioni avverse da statine e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di statine.
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>					
Metadone (Terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	R-metadone	↔	↔	↔	Per Epclusa o metadone, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	S-metadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadone	Interazione studiata solo con sofosbuvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir				

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>					
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↔		Per Epclusa o ciclosporina, all'inizio della co-somministrazione, non è necessaria alcuna modifica della dose. In seguito possono essere necessari un attento monitoraggio e una potenziale modifica della dose di ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporina (dose singola da 600 mg) <sup>f</sup> /velpatasvir (dose singola da 100 mg) <sup>d</sup>	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) <sup>f</sup> /sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>d</sup>	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Per Epclusa o tacrolimus, all'inizio della co-somministrazione, non è necessaria alcuna modifica della dose. In seguito possono essere necessari un attento monitoraggio e una potenziale modifica della dose di 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				
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>					
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) <sup>d</sup>	Norelgestromina	↔	↔	↔	Per i contraccettivi orali, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinil estradiolo	↔	↔	↔	
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) <sup>d</sup>	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).

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

### *Velpatasvir*

Gli studi sugli animali hanno mostrato un possibile legame con la 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.

Negli animali, i dati farmacocinetici disponibili 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 ribavirina viene somministrata in associazione con Epclusa, per raccomandazioni dettagliate riguardo gravidanza, contraccezione e allattamento, bisogna fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

## **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

Il profilo di sicurezza di Epclusa è stato determinato in studi clinici raggruppati (*pooled*) di fase 3 su pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 e successivamente all'immissione in commercio. Negli studi clinici con Epclusa non sono state rilevate reazioni avverse al farmaco. Successivamente all'immissione in commercio, sono stati osservati casi di bradicardia severa e blocco cardiaco quando prodotti contenenti SOF sono usati in associazione con amiodarone ed in pazienti con co-infezione da virus dell'epatite C/B, dopo trattamento con DAA è stata osservata la riattivazione di HBV (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse di Epclusa si basa sui dati di sicurezza derivanti da studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tutte le reazioni avverse sono presentate nella Tabella 5. Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 5: Reazioni avverse da farmaci osservate con Epclusa**

Frequenza	Reazione avversa da farmaci
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	vomito <sup>a</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune	eruzione cutanea <sup>b</sup>
Non comune	angioedema <sup>b</sup>

a. Reazione avversa osservata in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 e < 6 anni

b. Reazione avversa identificata nella vigilanza successivamente all'immissione in commercio dei medicinali contenenti sofosbuvir/velpatasvir

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Aritmie cardiache*

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone e/o altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### *Patologie della cute*

Frequenza non nota: sindrome di Stevens-Johnson

#### Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse osservate sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici di Epclusa negli adulti. Nei pazienti pediatriche di età compresa tra 3 e < 6 anni, il vomito è stata una reazione avversa da farmaci molto comune osservata con Epclusa. In pazienti pediatriche, di età pari o superiore a 3 anni, la valutazione della sicurezza di Epclusa si basa sui dati di uno studio clinico in aperto di fase 2 (studio 1143) che ha arruolato 216 pazienti trattati con sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane.

#### 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 adulti sani non sono state osservate reazioni avverse a tali livelli di dose. 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 per i 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: antivirali per uso sistemico; antivirale ad azione diretta, codice ATC: J05AP55

#### 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 modalità d'azione, velpatasvir è diretto contro NS5A.

#### Attività antivirale

I valori della concentrazione efficace 50% (EC<sub>50</sub>) di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di repliconi interi o chimerici codificanti sequenze NS5B e NS5A di ceppi di laboratorio, sono riportati nella Tabella 6. I valori di EC<sub>50</sub> di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di isolati clinici, sono riportati nella Tabella 7.

**Tabella 6: Attività di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di repliconi interi o chimerici in laboratorio**

Genotipo del replicone	Sofosbuvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpatasvir EC <sub>50</sub> , 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	ND	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006-0,009
6e	ND	0,130 <sup>d</sup>

ND = Non disponibile.

- Valore medio da esperimenti multipli sullo stesso replicone di laboratorio.
- Per il test sono stati usati repliconi chimerici stabili 1b portatori di geni NS5B dai genotipi 2b, 5a o 6a.
- Dati ottenuti da vari ceppi di repliconi interi NS5A o repliconi chimerici NS5A portatori di geni NS5A interi che contengono i polimorfismi L31 o M31.
- Dati ottenuti da un replicone chimerico NS5A portatore di amminoacidi 9-184 di NS5A.

**Tabella 7: 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 <sub>50</sub> mediana di sofosbuvir, nM (range)	Numero di isolati clinici	EC <sub>50</sub> 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 associazione 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. In tutti i genotipi dei repliconi analizzati, una ridotta suscettibilità a sofosbuvir è stata associata alla sostituzione primaria S282T dell'NS5B. Nei repliconi dei genotipi da 1 a 6, la mutagenesi sito-specifica della sostituzione S282T 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% (IC<sub>50</sub>).

*In vitro*, repliconi HCV, con suscettibilità ridotta a velpatasvir, sono stati selezionati 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 (*pooled*) di pazienti senza cirrosi o con cirrosi compensata, che hanno ricevuto Epclusa 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 Epclusa + 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. Nel gruppo Epclusa + RBV somministrato per 12 settimane, nessun paziente con infezione HCV di genotipo 2 o 4 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 Epclusa 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*

In tre studi clinici di fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3), sono state condotte analisi per studiare l'associazione tra RAV dell'NS5A pre-esistenti al basale e esiti del trattamento per pazienti senza cirrosi o con cirrosi compensata. Nei tre studi clinici di fase 3, dei 1.035 pazienti trattati con sofosbuvir/velpatasvir, 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 altri pazienti sono stati esclusi per il fallimento del sequenziamento del gene NS5A. Nell'analisi raggruppata (*pooled*) degli studi di fase 3, 380/1.023 (37%) dei pazienti aveva RAV dell'NS5A del virus, in condizioni basali. I pazienti con infezione da HCV, di genotipo 2, 4 e 6, avevano una più alta prevalenza di RAV dell'NS5A (rispettivamente, 70%, 63% e 52%), rispetto ai pazienti infettati con HCV di genotipo 1 (23%), genotipo 3 (16%) e genotipo 5 (18%).

In pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5 e 6, in condizioni basali, le RAV non hanno avuto un impatto rilevante sui tassi di SVR12, come riassunto nella Tabella 8. 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 Epclusa per 12 settimane, come riassunto nella Tabella 9. Nello studio ASTRAL-3, la RAV Y93H è stata rilevata, al basale, nel 9% dei pazienti trattati con Epclusa.

**Tabella 8: 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 9: 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)
Complessivo IC 95%	95,3% (263/274) da 92,9% a 98,0%	91,3% (73/80) da 82,8% a 96,4%	97,9% (190/194) da 92,8% a 98,6%
SVR con Y93H IC 95%	84,0% (21/25) da 63,9% a 95,5%	50,0% (2/4) da 6,8% a 93,2%	90,5% (19/21) da 69,6% a 98,8%
SVR senza Y93H IC 95%	96,4% (242/249) da 94,3% a 98,9%	93,4% (71/76) da 85,3% a 97,8%	98,8% (171/173) da 95,9% a 99,9%

Negli studi di fase 3, al basale, la RAV NI S282T dell'NS5B non è stata rilevata nella sequenza NS5B di nessun paziente. 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), in pazienti con cirrosi scompensata, sono state condotte analisi per studiare l'associazione tra RAV dell'NS5A pre-esistenti al basale ed gli esiti del trattamento. 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, rispettivamente, di genotipo 1, 2, 3 e 4.

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 10.

**Tabella 10: 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, al basale, presentava RAV dell'NS5A e non ha raggiunto la SVR12 aveva, al basale, una sostituzione NS5A Y93H; i dati di farmacocinetica di questo paziente erano compatibili con una non aderenza al trattamento.

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

### Popolazione pediatrica

La presenza di RAV dell'NS5A e dell'NS5B non ha influito sull'esito del trattamento; tutti i pazienti che, al basale, presentavano RAV dell'NS5A (n=29) o dell'NI NS5B (n=6), hanno raggiunto la SVR dopo 12 settimane di trattamento con Epclusa.

### 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 verso 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, in uno studio di fase 3 su pazienti co-infetti da HCV/HIV-1, con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 e in uno studio di fase 2 su pazienti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi, come riassunto nella Tabella 11.

**Tabella 11: 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)
GS-US-342-4062	TN e TE con o senza cirrosi, con ESRD che richiedeva dialisi	Epclusa per 12 settimane (59)

TN = pazienti non trattati in precedenza (*naïve*); TE = pazienti con esperienza di trattamento (inclusi quelli che hanno fallito un regime a base di 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. Negli studi clinici, i valori sierici di HCV RNA sono stati misurati 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'obiettivo primario (*primary endpoint*) 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, in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5, o 6, ha valutato un trattamento di 12 settimane con Epclusa, confrontato con 12 settimane di placebo. 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 (intervallo: da 18 a 82); il 60% dei pazienti era composto da maschi; il 79% da bianchi, il 9% da neri; il 21% aveva, al basale, un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>; le percentuali di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5, o 6 erano, rispettivamente, 53%, 17%, 19%, 5% e 7%; il 69% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); il 74% aveva, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; il 19% aveva una cirrosi compensata; e il 32% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 12 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-1 per genotipo HCV. Nessun paziente nel gruppo placebo ha raggiunto SVR12.

**Tabella 12: 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)
Esiti 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 <sup>a</sup>	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Altro <sup>b</sup>	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, in pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa, confrontato con 12 settimane di trattamento con SOF+RBV. I pazienti erano randomizzati nel 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 (intervallo: da 23 a 81); il 59% dei pazienti era composto da maschi; l'88% da bianchi, il 7% da neri; il 33% aveva, al basale, un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>; il 62% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); l'80% aveva, al basale,



livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; il 14% aveva una cirrosi compensata e il 15% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 13 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-2.

**Tabella 13: SVR12 nello studio ASTRAL-2 (genotipo 2 HCV)**

	<b>Epclusa per 12 settimane (n = 134)</b>	<b>SOF+RBV 12 settimane (n = 132)</b>
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Esiti nei pazienti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/134	0/132
Recidiva <sup>a</sup>	0/133	5% (6/132)
Altro <sup>b</sup>	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, in pazienti con infezione da HCV di genotipo 3, ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa confrontato con 24 settimane di trattamento con SOF+RBV. 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 (intervallo: 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, al basale, un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>; il 61% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); il 70% aveva, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; il 30% aveva una cirrosi compensata e il 26% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 14 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-3.

**Tabella 14: SVR12 nello studio ASTRAL-3 (genotipo 3 HCV)**

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

**Tabella 15: SVR12 per sottogruppi selezionati nello studio ASTRAL-3 (genotipo 3 HCV)**

SVR12	Epclusa 12 settimane		SOF+RBV 24 settimane <sup>a</sup>	
	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 (intervallo: da 40 a 73); il 70% dei pazienti era composto da maschi; il 90% da bianchi, il 6% da neri; il 42% aveva, al basale, un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>. Le percentuali di pazienti con HCV di genotipo 1, 2, 3, 4 o 6 erano, rispettivamente, 78%, 4%, 15%, 3%, e < 1% (1 paziente). 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, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL, il 55% era stato precedentemente trattato; il 90% e il 95% dei pazienti aveva, al basale, rispettivamente, la cirrosi di classe B secondo CPT e un punteggio *Model for End Stage Liver Disease (MELD)* ≤ 15.

La tabella 16 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-4 per genotipo HCV.

**Tabella 16: SVR12 nello studio ASTRAL-4 per genotipo HCV**

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

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 17 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 17: 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)			
<b>Genotipo 1<sup>a</sup></b>	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
<b>Genotipo 1a</b>	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
<b>Genotipo 1b</b>	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
<b>Genotipo 3</b>	43% (6/14)	15% (2 <sup>b</sup> /13)	42% (5 <sup>b</sup> /12)
<b>Altro<sup>d</sup></b>	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 18.

**Tabella 18: Variazioni nei parametri di punteggio CPT dal basale alla 12<sup>ao</sup> e 24<sup>ao</sup> settimana post-trattamento, nei pazienti che raggiungono SVR12, ASTRAL-4**

	Albumina	Bilirubina	INR	Ascite	Encefalopatia
<b>12<sup>ao</sup> Settimana post-trattamento (N=236), % (n/N)</b>					
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 (peggiore)	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
<b>24<sup>ao</sup> Settimana post-trattamento (N=236), % (n/N)</b>					
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 (peggiore)	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% severa  
 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 I202)*

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 (intervallo: 25 - 72); l'86% dei pazienti era di sesso maschile; il 51% era costituito da bianchi, il 45% da neri; il 22% aveva, al basale, un indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 19 pazienti (18%) avevano una cirrosi compensata e il 29% era già stato trattato in precedenza. La conta complessiva media dei CD4+ era di 598 cellule/ $\mu$ L (intervallo: 183 - 1.513 cellule/ $\mu$ L).

La Tabella 19 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-5 per genotipo HCV.

**Tabella 19: 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)
Esiti nei pazienti senza SVR							
Fallimento virologico durante il trattamento	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidiva <sup>a</sup>	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Altro <sup>b</sup>	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotipo

- Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA < LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
- “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 rimbalzo viremico (*rebound*) dell'HIV-1 durante lo studio e la conta dei CD4+ è risultata stabile durante il trattamento.

#### Studi clinici su pazienti con compromissione renale – studio 4062

Lo studio 4062 era uno studio clinico in aperto che ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa su 59 pazienti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi. La percentuale di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 6 o indeterminato, era, rispettivamente, del 42%, 12%, 27%, 7%, 3% e 9%. Al basale, il 29% dei pazienti presentava cirrosi, il 22% era già stato precedentemente trattato, il 32% aveva ricevuto un trapianto di rene, il 92% era sottoposto a emodialisi e l'8% a dialisi peritoneale; la durata media della dialisi era di 7,3 anni (intervallo da 0 a 40 anni). Il tasso di risposta virologica sostenuta (*sustained virological response*, SVR) complessiva era del 95% (56/59); dei tre pazienti che non raggiunsero la SVR12, uno aveva completato il trattamento con Epclusa e ha avuto una recidiva e due non soddisfacevano i requisiti del fallimento virologico.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia di 12 settimane di trattamento con sofosbuvir/velpatasvir in pazienti pediatriche con infezione da virus dell'epatite C (HCV) di età pari o superiore a 3 anni è stata valutata in uno studio clinico di fase 2 in aperto su 214 pazienti con infezione da HCV.

#### Pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni:

Sofosbuvir/velpatasvir è stato valutato in 102 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni, con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4 o 6. Un totale di 80 pazienti (78%) non era stato trattato in precedenza (*naïve*) e 22 pazienti (22%) erano stati precedentemente trattati. L'età mediana era di 15 anni (intervallo: da 12 a 17); il 51% dei pazienti era composto da femmine; il 73% da bianchi, il 9% da neri e l'11% da asiatici; il 14% da ispanici/latini; l'indice di massa corporea medio era di 22,7 kg/m<sup>2</sup> (intervallo: da 12,9 a 48,9 kg/m<sup>2</sup>); il peso medio era di 61 kg (intervallo: da 22 a 147 kg); il 58% aveva, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; le percentuali di soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4 o 6 erano, rispettivamente, del 74%, 6%, 12%, 2% e 6%; nessun paziente presentava cirrosi conclamata. La maggior parte dei pazienti (89%) aveva contratto l'infezione mediante trasmissione verticale.

Il tasso di SVR è stato complessivamente del 95% (97/102), del 93% (71/76) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 e del 100% nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 2 (6/6),

genotipo 3 (12/12), genotipo 4 (2/2) e genotipo 6 (6/6). Un paziente che ha interrotto il trattamento ha avuto una recidiva precoce; gli altri quattro pazienti che non hanno raggiunto SVR12 non soddisfacevano i criteri di fallimento virologico (ad esempio, persi al controllo successivo -*follow-up*-).

#### *Pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni:*

Sofosbuvir/velpatasvir è stato valutato in 71 pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni, con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 e 4. Un totale di 67 pazienti (94%) non erano stati trattati in precedenza (*naïve*) e 4 pazienti (6%) erano stati precedentemente trattati. L'età mediana era di 8 anni (intervallo: da 6 a 11); il 54% dei pazienti era composto da femmine; il 90% da bianchi, il 6% da neri e l'1% da asiatici; il 10% da ispanici/latini; l'indice di massa corporea medio era di 17,4 kg/m<sup>2</sup> (intervallo: da 12,8 a 30,9 kg/m<sup>2</sup>); il peso medio era di 30 kg (intervallo: da 18 a 78 kg); il 48% aveva, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; le percentuali di soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 o 4 erano, rispettivamente, del 76%, 3%, 15% e 6%; nessun paziente presentava cirrosi conclamata. La maggior parte dei pazienti (94%) aveva contratto l'infezione mediante trasmissione verticale.

Il tasso di SVR è stato complessivamente del 93% (66/71), del 93% (50/54) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, del 91% (10/11) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 3 e del 100% nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 2 (2/2) e genotipo 4 (4/4). Un soggetto ha presentato fallimento virologico in corso di trattamento; gli altri quattro pazienti che non hanno raggiunto la SVR12 non soddisfacevano i criteri di fallimento virologico (ad esempio, persi al controllo successivo -*follow-up*-).

#### *Pazienti di età compresa tra 3 e < 6 anni:*

Sofosbuvir/velpatasvir è stato valutato in 41 soggetti mai trattati in precedenza (*naïve*) di età compresa tra 3 e < 6 anni con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 e 4. L'età mediana era di 4 anni (intervallo: da 3 a 5); il 59% dei soggetti era composto da femmine; il 78% da bianchi e il 7% da neri; il 10% da ispanici/latini; l'indice di massa corporea medio era 17,0 kg/m<sup>2</sup> (intervallo: da 13,9 a 22,0 kg/m<sup>2</sup>); il peso medio era 19 kg (intervallo: da 13 a 35 kg); il 49% aveva livelli basali di HCV RNA  $\geq$  800.000 UI/mL; le percentuali di soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 o 4 erano, rispettivamente, del 78%, 15%, 5% e 2%; nessun soggetto presentava cirrosi conclamata. La maggior parte dei soggetti (98%) aveva contratto l'infezione attraverso trasmissione verticale.

Il tasso di SVR è stato complessivamente dell'83% (34/41), dell'88% (28/32) nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, del 50% (3/6) nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 2 e del 100% nei soggetti con genotipo 3 (2/2) e genotipo 4 (1/1). Nessun soggetto ha evidenziato fallimento virologico o ha manifestato una recidiva durante il trattamento. I sette soggetti che non hanno raggiunto SVR12 non soddisfacevano i criteri di fallimento virologico (ad esempio, persi al controllo successivo/*follow-up*).

#### *Anziani*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche di sofosbuvir, 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.

In pazienti con infezione da HCV, sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, allo stato stazionario, la media dell' $AUC_{0-24}$  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. Allo stato stazionario, la  $C_{max}$  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. Nei pazienti con infezione da HCV, l' $AUC_{0-24}$  e la  $C_{max}$  di velpatasvir sono state inferiori, rispettivamente, del 37% e 41%, in confronto ai soggetti sani (n = 331), .

#### *Effetti dell'assunzione di cibo*

La somministrazione di una singola dose di Eplusa con un pasto a contenuto lipidico moderato (~600 kcal, 30% lipidi) o elevato (~800 kcal, 50% lipidi), ha determinato un aumento, rispettivamente, del 34% e del 21% della  $AUC_{0-inf}$  di velpatasvir, e, rispettivamente, un aumento del 31% e del 5% della  $C_{max}$  di velpatasvir, rispetto alle condizioni di digiuno. Il pasto a contenuto lipidico moderato o elevato ha aumentato l' $AUC_{0-inf}$  di sofosbuvir, rispettivamente, del 60% e del 78%, 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, rispettivamente, del 25% e del 37% della sua  $C_{max}$ . Negli studi di fase 3, i tassi di risposta erano simili nei pazienti affetti da HCV che ricevevano Eplusa con o senza cibo. Eplusa può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

#### Distribuzione

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

Velpatasvir è legato per > 99,5% alle proteine plasmatiche umane e, nell'intervallo compreso tra 0,09 µg/mL e 1,8 µg/mL, il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale. In soggetti sani, dopo una dose singola da 100 mg di [ $^{14}C$ ]-velpatasvir, il tasso di radioattività del [ $^{14}C$ ] fra sangue e plasma era compreso nell'intervallo 0,52-0,67.

#### Biotrasformazione

Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato con formazione dell'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. La via di attivazione metabolica comprende l'idrolisi sequenziale della porzione dell'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 dalla fosforilazione da parte della via di biosintesi del nucleotide pirimidinico. La defosforilazione induce la formazione del metabolita nucleosidico GS-331007, che non può essere ri-fosforilato in misura efficace e non possiede, *in vitro*, alcuna attività anti-HCV. 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 di 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. A seguito di una singola dose di 100 mg di [ $^{14}C$ ]-velpatasvir, la maggior parte della radioattività del plasma (> 98%) 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, in

urine, 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. Dopo la somministrazione di Epclusa, l'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 è stata, rispettivamente, di 0,5 e 25 ore.

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

#### Potenziati interazioni farmacologiche *in vitro* di sofosbuvir/velpatasvir

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 farmacologiche con tali trasportatori è limitato principalmente al processo di assorbimento. A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, velpatasvir non è un inibitore dei trasportatori epatici dell'pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) e il polipeptide cotrasportatore 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 all'etnia o al sesso.

##### *Anziani*

In pazienti con infezione da HCV, l'analisi farmacocinetica di popolazione 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 Tabella 20 riassume gli effetti dei vari gradi di compromissione renale (CR) sull'esposizione ai componenti di Epclusa, rispetto a soggetti con funzione renale normale, descritti nel paragrafo seguente.

**Tabella 20: Effetti dei vari gradi di compromissione renale sull'esposizione (AUC) a sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir, rispetto a soggetti con funzione renale normale**

	Soggetti HCV negativi					Soggetti con infezione da HCV	
	CR lieve (eGFR $\geq 50$ e $< 80$ mL/ min/1,73m <sup>2</sup> )	CR moderata (eGFR $\geq 30$ e $< 50$ mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	CR severa (eGFR $< 30$ mL/min /1,73m <sup>2</sup> )	ESRD che richiedeva dialisi		CR severa (eGFR $< 30$ mL/ min/ 1,73m <sup>2</sup> )	ESRD che richiedeva dialisi
				Dosato 1 ora prima della dialisi	Dosato 1 ora dopo la dialisi		
Sofosbuvir	↑1,6 volte	↑2,1 volte	↑2,7 volte	↑1,3 volte	↑1,6 volte	↑~2 volte	↑1,8 volte
GS-331007	↑1,6 volte	↑1,9 volte	↑5,5 volte	↑ $\geq 10$ volte	↑ $\geq 20$ volte	↑~7 volte	↑18 volte
Velpatasvir	-	-	↑1,5 volte	-	-	-	↑1,4 volte

Dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, la farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR  $\geq 50$  e  $< 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderata (eGFR  $\geq 30$  e  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e severa (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi, rispetto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR  $> 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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.

Nei pazienti con infezione da HCV e compromissione renale severa, trattati con sofosbuvir 200 mg e ribavirina (n=10) o con sofosbuvir 400 mg e ribavirina (n=10), per 24 settimane, oppure con ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) per 12 settimane, la farmacocinetica di sofosbuvir e di GS-331007 era in linea con quella osservata nei pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa.

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).

La farmacocinetica di sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir è stata studiata in pazienti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi trattati con Eplusea (n=59) per 12 settimane ed è stata confrontata con la farmacocinetica nei pazienti senza compromissione renale degli studi clinici di fase 2/3 su sofosbuvir/velpatasvir.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti adulti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). Rispetto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC<sub>0-24</sub> di sofosbuvir è aumentata, rispettivamente, del 126% e 143%, in caso di compromissione epatica moderata e severa, mentre l'AUC<sub>0-24</sub> di GS-331007 è aumentata del 18% e 9%. Nei pazienti adulti con infezione da HCV, l'analisi farmacocinetica di popolazione 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 dose singola da 100 mg di velpatasvir in pazienti HCV negativi e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). L'esposizione plasmatica totale a velpatasvir (AUC<sub>inf</sub>) era simile in pazienti con compromissione epatica moderata o severa, rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Nei pazienti adulti con infezione da HCV, l'analisi farmacocinetica di popolazione 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*

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

### *Popolazione pediatrica*

Nei pazienti pediatrici, di età pari o superiore a 3 anni, che ricevevano un dosaggio di sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg o 150 mg/37,5 mg al giorno, per via orale, le esposizioni a sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir erano simili a quelle degli adulti che ricevevano dosi di sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, una volta al giorno, per via orale.

Nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni, la farmacocinetica di sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Sofosbuvir

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

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

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

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

Negli studi di carcinogenicità di 6 mesi su topi transgenici di tipo rasH2 e di 2 anni su ratti, con esposizioni, rispettivamente, fino a 50 e 5 volte superiori rispetto all'esposizione umana, Velpatasvir non è risultato cancerogeno.

Velpatasvir non ha avuto effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. Negli studi di tossicità dello sviluppo su topo e ratto, con velpatasvir, non sono stati osservati effetti teratogeni con AUC di esposizione, rispettivamente, circa 31 e 6 volte più alte, dell'esposizione nell'uomo, alla dose clinica raccomandata. Tuttavia, un possibile effetto teratogeno è stato osservato nei conigli in cui è stato rilevato 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 su comportamento, 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 (E1208)  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Magnesio stearato (E470b)

#### Film di rivestimento

Polivinile alcool (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talco (E553b)  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 28 compresse rivestite con film, con spirale in poliestere.

Confezione da 1 flacone contenente 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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/16/1116/001  
EU/1/16/1116/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 06 luglio 2016

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2021

## **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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epclusa 200 mg/50 mg granulato rivestito in bustina  
Epclusa 150 mg/37,5 mg granulato rivestito in bustina

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epclusa 200 mg/50 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene 200 mg di sofosbuvir e 50 mg di velpatasvir.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni bustina contiene 304 mg di lattosio (come monoidrato).

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene 150 mg di sofosbuvir e 37,5 mg di velpatasvir.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni bustina contiene 228 mg di lattosio (come monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato rivestito.

Epclusa 200 mg/50 mg granulato orale, bustina monodose (ogni bustina contiene 100 granuli per uso orale da 2,0/0,5 mg/granulo)

Granulato rivestito da bianco a biancastro di 2 mm di diametro in bustina.

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulato orale, bustina monodose (ogni bustina contiene 75 granuli per uso orale da 2,0/0,5 mg/granulo)

Granulato rivestito in bustina, da bianco a biancastro, di 2 mm di diametro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Epclusa è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (*hepatitis C virus*, HCV) in pazienti di età pari o superiore a 3 anni (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

Nei pazienti pediatrici, di età pari o superiore a 3 anni, la dose raccomandata di Epclusa è stabilita sulla base del peso (come indicato nella Tabella 3), da assumersi con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Per il trattamento dei pazienti con infezione da HCV cronica, è disponibile una formulazione di Epclusa in compresse. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Epclusa compresse rivestite con film da 400 mg/100 mg o 200 mg/50 mg.

**Tabella 1: Trattamento e durata raccomandati per adulti indipendentemente dai genotipi di HCV**

Popolazione di pazienti adulti <sup>a</sup>	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 per gli adulti quando ribavirina è somministrata in due dosi giornaliere con il cibo:

**Tabella 2: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata con Epclusa, in adulti con cirrosi scompensata**

Paziente adulto	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 ≥ 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 ≥ 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 adulti 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 adulti con peso < 75 kg e 1.200 mg per pazienti adulti con peso ≥ 75 kg).

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

**Tabella 3: Trattamento e durata raccomandati, con Epclusa granulato orale\*, per pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e < 18 anni, indipendentemente dal genotipo di HCV**

Peso corporeo (kg)	Posologia del granulato di Epclusa	Dosaggio giornaliero di sofosbuvir/velpatasvir	Regime di trattamento raccomandato
≥ 30	due bustine di granulato da 200 mg/50 mg, una volta al giorno	400 mg/100 mg al giorno	Epclusa per 12 settimane
Tra 17 e < 30	una bustina di granulato da 200 mg/50 mg, una volta al giorno	200 mg/50 mg al giorno	
< 17	una bustina di granulato da 150 mg/37,5 mg, una volta al giorno	150 mg/37,5 mg al giorno	

\* È disponibile una formulazione di Epclusa in compresse per il trattamento dei pazienti con infezione da HCV cronica. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Epclusa compresse da 400 mg/100 mg o 200 mg/50 mg.

I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 3 ore dall'assunzione, devono assumere una nuova dose 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 dose aggiuntiva 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 adulti 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*

Nei pazienti anziani, una modifica della dose non è giustificata (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, non è necessaria alcuna modifica della dose di Epclusa.

Nei pazienti con compromissione renale severa, i dati sulla sicurezza (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che richiede emodialisi, sono limitati. Epclusa può essere utilizzato in questi pazienti senza modifica della dose, quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

*Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classe A, B o C secondo CPT) non è necessaria alcuna modifica 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 e 5.1).

*Popolazione pediatrica*

Nei bambini di età inferiore a 3 anni, la sicurezza e l'efficacia di Epclusa non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Uso orale.

Epclusa può essere assunto con o senza cibo.

Per facilitare la deglutizione del granulato rivestito orale di Epclusa, è possibile usare del cibo o dell'acqua, come descritto di seguito. In alternativa, il granulato orale di Epclusa può essere deglutito senza cibo o acqua.

### *Assunzione di Epclusa granulato rivestito orale con del cibo per facilitare la deglutizione*

- Per la somministrazione con del cibo, allo scopo di favorire la deglutizione del granulato rivestito, ai pazienti si deve spiegare di versare il granulato rivestito in uno o più cucchiari contenenti un cibo morbido non acido, a temperatura ambiente o inferiore. Ai pazienti si deve spiegare di assumere Epclusa granulato rivestito orale entro 15 minuti, dopo essere stato delicatamente mescolato con il cibo e deglutire l'intero contenuto senza masticarlo, per evitare il gusto amaro. Esempi di cibi non acidi includono sciropo di cioccolato e gelato.

### *Assunzione di Epclusa granulato rivestito orale con acqua per facilitare la deglutizione*

Per la somministrazione con acqua, ai pazienti si deve spiegare di versare direttamente il granulato rivestito in bocca e deglutirlo con acqua. Ai pazienti si deve spiegare di deglutire l'intero contenuto della/e bustina/e senza masticare.

### *Assunzione di Epclusa granulato rivestito orale senza cibo o acqua*

Per la somministrazione senza cibo o acqua, ai pazienti si deve spiegare di versare direttamente il granulato rivestito in bocca e deglutirlo. Ai pazienti si deve spiegare di deglutire l'intero contenuto della/e bustina/e senza masticare (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

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

Medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) e/o potenti induttori del citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e iperico o erba di S. Giovanni) (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 con esito rischioso per la vita, sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone. La bradicardia si è generalmente manifestata entro ore o giorni, ma nuovi casi sono stati osservati anche dopo periodi più lunghi, per lo più fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per l'HCV.

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 il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione, successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'autovalutazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco secondo le indicazioni sopra riportate, 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 in concomitanza o di recente con amiodarone, devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

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

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati osservati durante o dopo il trattamento con medicinali 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 monitorati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

#### 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 alternative di trattamento.

#### Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e con ESRD che richiede emodialisi, i dati sulla sicurezza, sono limitati. Epclusa può essere utilizzato in questi pazienti senza modifica della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per i pazienti con eliminazione (*clearance*) della creatinina < 50 mL/min, quando Epclusa è usato in associazione con ribavirina, fare riferimento anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina (vedere paragrafo 5.2).

#### Uso con induttori moderati della P-gp e/o induttori moderati di CYP

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp e/o induttori moderati di CYP (ad es. efavirenz, modafinil, oxcarbazepina o rifapentina) 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 mostrato di aumentare l'esposizione a tenofovir, specialmente se utilizzato in associazione 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. Nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale devono essere considerati, in particolare, i potenziali rischi e benefici associati alla co-somministrazione di Epclusa con la compressa ad associazione fissa contenente elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato in associazione con un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es., atazanavir o darunavir). 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.

#### Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono manifestare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente, può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento antivirale ad azione diretta per il virus dell'epatite C. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e la terapia antidiabetica deve essere modificata qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia antivirale ad azione diretta.

#### Cirrosi di Classe C CPT

In pazienti con cirrosi di Classe CPT C, la sicurezza e l'efficacia di Epclusa non sono state valutate (vedere paragrafo 5.1).

#### Pazienti sottoposti a trapianto del fegato

In pazienti in post-trapianto di fegato, la sicurezza e l'efficacia di Epclusa nel trattamento di infezioni da HCV, 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.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **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 4 per esempi di interazioni con substrati sensibili alla 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 e/o induttori potenti di CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 (ad es., carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, rifampicina, rifabutina e iperico oerba di S. Giovanni), 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 e/o induttori moderati di CYP (ad es., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina o rifapentina) 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. Con Epclusa, non sono attese interazioni 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

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

#### Impatto della terapia con antivirali ad azione diretta (DAA) sui medicinali metabolizzati nel fegato

Durante la terapia con DAA, le alterazioni della funzione epatica, correlate all'eliminazione (*clearance*) del virus dell'HCV, possono influenzare la farmacocinetica dei medicinali che vengono metabolizzati nel fegato (ad es., medicinali immunosoppressori come gli inibitori della calcineurina).

#### Interazioni tra Epclusa e altri medicinali

La Tabella 4 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 del medicinale descritte si basano sugli studi condotti con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir e sofosbuvir come farmaci singoli, oppure costituiscono interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con sofosbuvir/velpatasvir. La tabella non è esaustiva.

**Tabella 4: 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%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ</b>					
					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., alluminio o magnesio idrossido; calcio carbonato  (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%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Antagonisti del recettore H<sub>2</sub></i>					
Famotidina (dose singola da 40 mg)/sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg)  Famotidina somministrata contemporaneamente a Epclusa <sup>d</sup>  Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</sup>  (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↔	↔		Gli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> 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) <sup>e</sup>  Famotidina somministrata 12 ore prima di Epclusa <sup>d</sup>  (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Inibitori di pompa protonica</i>					
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (dose singola da 400/100 mg a digiuno) <sup>c</sup>  Omeprazolo somministrato contemporaneamente ad Epclusa <sup>d</sup>  Lansoprazolo <sup>c</sup> Rabeprazolo <sup>c</sup> Pantoprazolo <sup>c</sup> Esomeprazolo <sup>c</sup>  (Aumento del pH gastrico)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		La co-somministrazione con inibitori di pompa protonica non è raccomandata. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, Epclusa deve essere somministrato con il cibo e assunto 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) <sup>c</sup>  Omeprazolo somministrato 4 ore dopo Epclusa <sup>d</sup>  (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%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eplusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTILARITMICI</b>					
Amiodarone	Effetto sulle concentrazioni di amiodarone, velpatasvir e sofosbuvir non noto.				La co-somministrazione di amiodarone con un regime contenente sofosbuvir può causare bradicardia severa sintomatica. Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. In caso di co-somministrazione di questo medicinale con Eplusa, si raccomanda un attento monitoraggio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
Digossina	Interazione studiata solo con velpatasvir. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				La co-somministrazione di Eplusa 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 Eplusa.
Digossina (dose singola da 0,25 mg) <sup>f</sup> /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)		
<b>ANTICOAGULANTI</b>					
Dabigatran etexilato  (Inibizione della P-gp)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Quando dabigatran etexilato è somministrato in associazione con Eplusa, si raccomanda il monitoraggio clinico, ricercando segni di sanguinamento e anemia. Un test della 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.				Durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K, si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Eplusa.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>					
Fenitoina Fenobarbital  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-somministrazione di Epclusa con fenobarbital e fenitoina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa è controindicato con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3).
	<i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxcarbazepina  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Si prevede che la co-somministrazione di Epclusa con oxcarbazepina 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).
<b>ANTIMICOTICI</b>					
Ketoconazolo	Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				per Epclusa o ketoconazolo, non è necessaria alcuna modifica della dose.
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno)/velpatasvir (dose singola da 100 mg) <sup>d</sup>  (Inibizione di P-gp e CYP)	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)		
Itraconazolo <sup>e</sup> Voriconazolo <sup>e</sup> Posaconazolo <sup>e</sup> Isavuconazolo <sup>e</sup>					

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>					
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>d</sup>  (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 Epclusa con rifampicina 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)			
Rifabutina  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Velpatasvir  <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir				Epclusa è controindicato con rifabutina (vedere paragrafo 4.3).
	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)			
Rifapentina  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				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).
<b>AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA</b>					
Tenofovir disoproxil fumarato	Epclusa ha mostrato di aumentare l'esposizione a tenofovir (inibizione P-gp). Durante il trattamento concomitante con Epclusa e tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina come componenti di vari regimi HIV, l'aumento dell'esposizione a tenofovir (AUC e C <sub>max</sub> ) è stata di circa il 40-80%.  I pazienti trattati in concomitanza con tenofovir disoproxil fumarato e 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).				

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg/una volta al giorno)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	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	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabina/ <b>rilpivirina</b> / tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg/una volta al giorno)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	Rilpivirina	↔	↔	↔	Per Epclusa o emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI DELL'HIV</b>					
<b>Atazanavir</b> 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) <sup>c, d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Per Epclusa, atazanavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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)	
<b>Darunavir</b> 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) <sup>c, d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Per Epclusa, darunavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	



Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Lopinavir potenziato con ritonavir (4 x 200 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) <sup>c,d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Per Epclusa, lopinavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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>AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI</b>					
Raltegravir (400 mg due volte al giorno) <sup>g</sup> + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) <sup>c,d</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Per Epclusa, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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) <sup>c,d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	per Epclusa o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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)	
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) <sup>c,d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Per Epclusa o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, non è necessaria alcuna modifica della dose .
	Cobicistat	↔	↔	↑ 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	↔	↔	↔	Per Epclusa o dolutegravir, non è necessario alcun modifica della dose.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>INTEGRATORI A BASE DI ERBE</b>					
Iperico (Erba di S. Giovanni)  (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-somministrazione di Epclusa con iperico è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI</b>					
Atorvastatina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	<i>Effetto osservato:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Per Epclusa o atorvastatina, non è necessaria alcuna modifica della dose.
Rosuvastatina	Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				La co-somministrazione di Epclusa con rosuvastatina aumenta la concentrazione di rosuvastatina, con conseguente aumento del rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi. La rosuvastatina, a dose non superiore a 10 mg, può essere somministrata con Epclusa.
Rosuvastatina (dose singola da 10 mg)/velpatasvir (100 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>  (Inibizione di OATP1B e BCRP)	<i>Effetto osservato:</i> Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
Pravastatina	Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir				Per Epclusa o pravastatina, non è necessaria alcuna modifica della dose.
Pravastatina (dose singola da 40 mg)/velpatasvir (100 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>  (Inibizione di OATP1B)	<i>Effetto osservato:</i> Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
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 Epclusa, è necessario intraprendere un attento monitoraggio per le reazioni avverse da statine e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di statine.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) <sup>a,b</sup>				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Epclusa
	Attivo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>					
Metadone (Terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	R-metadone	↔	↔	↔	Per Epclusa o metadone, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	S-metadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadone	Interazione studiata solo con sofosbuvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir				
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>					
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↔		Per Epclusa o ciclosporina, all'inizio della co-somministrazione, non è necessaria alcuna modifica della dose. In seguito possono essere necessari un attento monitoraggio e una potenziale modifica della dose di ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporina (dose singola da 600 mg) <sup>f</sup> /velpatasvir (dose singola da 100 mg) <sup>d</sup>	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		Per Epclusa o ciclosporina, all'inizio della co-somministrazione, non è necessaria alcuna modifica della dose. In seguito possono essere necessari un attento monitoraggio e una potenziale modifica della dose di ciclosporina.
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimus (dose singola da 5 mg) <sup>f</sup> /sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>d</sup>	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Per Epclusa o tacrolimus, all'inizio della co-somministrazione, non è necessaria alcuna modifica della dose. In seguito possono essere necessari un attento monitoraggio e una potenziale modifica della dose di 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				
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>					
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) <sup>d</sup>	Norelgestromina	↔	↔	↔	Per i contraccettivi orali, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinil estradiolo	↔	↔	↔	
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) <sup>d</sup>	Norelgestromina	↔	↔	↔	Per i contraccettivi orali, non è necessaria alcuna modifica della dose.
	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).

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

##### *Velpatasvir*

Gli studi sugli animali hanno mostrato un possibile legame con la 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, i metaboliti di sofosbuvir o velpatasvir siano escreti nel latte materno.

Negli animali, i dati farmacocinetici disponibili 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 ribavirina viene somministrata in associazione con Epclusa, per raccomandazioni dettagliate riguardo gravidanza, contraccezione ed allattamento, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

#### **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

Il profilo di sicurezza di Epclusa è stato determinato in studi clinici raggruppati (*pooled*) di fase 3 su pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 e successivamente all'immissione in commercio. Negli studi clinici con Epclusa, non sono state osservate reazioni avverse da farmaci.

Successivamente all'immissione in commercio, sono stati osservati casi di bradicardia severa e blocco cardiaco quando prodotti contenenti SOF sono usati in associazione con amiodarone ed in pazienti con co-infezione da HCV/HBV, dopo trattamento con DAA è stata osservata la riattivazione di HBV (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse di Epclusa si basa sui dati di sicurezza derivanti da studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tutte le reazioni avverse sono presentate nella Tabella 5. Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 5: Reazioni avverse al farmaco rilevate con Epclusa**

Frequenza	Reazione avversa al farmaco
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	vomito <sup>a</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune	eruzione cutanea <sup>b</sup>
Non comune	angioedema <sup>b</sup>

a. Reazione avversa osservata in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 e < 6 anni

b. Reazione avversa identificata nella vigilanza successivamente all'immissione in commercio dei medicinali contenenti sofosbuvir/velpatasvir

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Aritmie cardiache*

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone e/o altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### *Patologie della cute*

Frequenza non nota: sindrome di Stevens-Johnson

#### Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse osservate sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici di Epclusa negli adulti. Nei pazienti pediatriche di età compresa tra 3 e < 6 anni, il vomito è stata una reazione avversa da farmaci molto comune osservata con Epclusa. In pazienti pediatriche di età pari o superiore a 3 anni, la valutazione della sicurezza di Epclusa si basa sui dati di uno studio clinico in aperto di fase 2 (studio 1143) che ha arruolato 216 pazienti trattati con sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane.

#### 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 adulti sani non sono state osservate reazioni avverse a tali livelli di dose. 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: antivirali per uso sistemico; antivirale ad azione diretta, codice ATC: J05AP55

#### 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% (EC<sub>50</sub>) di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di repliconi interi o chimerici codificanti sequenze NS5B e NS5A di ceppi di laboratorio sono riportati nella Tabella 6. I valori di EC<sub>50</sub> di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di isolati clinici sono riportati nella Tabella 7.

**Tabella 6: Attività di sofosbuvir e velpatasvir nei confronti di repliconi interi o chimerici in laboratorio**

Genotipo del replicone	Sofosbuvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpatasvir EC <sub>50</sub> , 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	ND	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006-0,009
6e	ND	0,130 <sup>d</sup>

ND = Non disponibile.

- Valore medio da esperimenti multipli sullo stesso replicone di laboratorio.
- Per il test sono stati usati repliconi chimerici stabili 1b portatori di geni NS5B dai genotipi 2b, 5a o 6a.
- Dati ottenuti da vari ceppi di repliconi interi NS5A o repliconi chimerici NS5A portatori di geni NS5A interi che contengono i polimorfismi L31 o M31.
- Dati ottenuti da un replicone chimerico NS5A portatore di amminoacidi 9-184 di NS5A.

**Tabella 7: 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 <sub>50</sub> mediana di sofosbuvir, nM (range)	Numero di isolati clinici	EC <sub>50</sub> 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 associazione 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. In tutti i genotipi dei repliconi analizzati, una ridotta suscettibilità a sofosbuvir è stata associata alla sostituzione primaria S282T dell'NS5B. Nei repliconi dei genotipi da 1 a 6, la mutagenesi sito-specifica della sostituzione S282T 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% (IC<sub>50</sub>).

*In vitro*, repliconi HCV con suscettibilità ridotta a velpatasvir sono stati selezionati 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 (*pooled*) di pazienti senza cirrosi o con cirrosi compensata che hanno ricevuto Eplusa 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 Epclusa + 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. Nel gruppo Epclusa + RBV somministrato per 12 settimane, nessun paziente con infezione HCV di genotipo 2 o 4 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 Epclusa 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*

In tre studi clinici di fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3), 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. Nei tre studi clinici di fase 3, dei 1.035 pazienti trattati con sofosbuvir/velpatasvir, 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 altri pazienti sono stati esclusi per il fallimento del sequenziamento del gene NS5A. Nell'analisi raggruppata (*pooled*) degli studi di fase 3, 380/1.023 (37%) dei pazienti aveva RAV dell'NS5A del virus, in condizioni basali. I pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, 4 e 6, avevano una più alta prevalenza di RAV dell'NS5A (rispettivamente, 70%, 63% e 52%) rispetto ai pazienti infettati con HCV di genotipo 1 (23%), genotipo 3 (16%) e genotipo 5 (18%).

In pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5 e 6, in condizioni basali, le RAV non hanno avuto un impatto rilevante sui tassi di SVR12, come riassunto nella Tabella 8. 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 Epclusa per 12 settimane, come riassunto nella Tabella 9. Nello studio ASTRAL-3, la RAV Y93H è stata rilevata, al basale, nel 9% dei pazienti trattati con Epclusa.



**Tabella 8: 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 9: 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)
Complessivo IC 95%	95,3% (263/274) da 92,9% a 98,0%	91,3% (73/80) da 82,8% a 96,4%	97,9% (190/194) da 92,8% a 98,6%
SVR con Y93H IC 95%	84,0% (21/25) da 63,9% a 95,5%	50,0% (2/4) da 6,8% a 93,2%	90,5% (19/21) da 69,6% a 98,8%
SVR senza Y93H IC 95%	96,4% (242/249) da 94,3% a 98,9%	93,4% (71/76) da 85,3% a 97,8%	98,8% (171/173) da 95,9% a 99,9%

Negli studi di fase 3, al basale, la RAV NI S282T dell'NS5B non è stata rilevata nella sequenza NS5B nessun paziente. 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), in pazienti con cirrosi scompensata, sono state condotte analisi per studiare l'associazione tra RAV dell'NS5A pre-esistenti al basale ed esiti del trattamento. 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, rispettivamente, di genotipo 1, 2, 3 e 4.

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 10.

**Tabella 10: 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, al basale, presentava RAV dell'NS5A e non ha raggiunto la SVR12 aveva, al basale, una sostituzione NS5A Y93H; i dati di farmacocinetica di questo paziente erano compatibili con una non aderenza al trattamento.

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

## Popolazione pediatrica

La presenza di RAV dell'NS5A e dell'NS5B non ha influito sull'esito del trattamento; tutti i pazienti che, al basale, presentavano RAV dell'NS5A (n=29) o dell'NI NS5B (n=6) hanno raggiunto la SVR dopo 12 settimane di trattamento con Epclusa.

## 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 verso 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, in uno studio di fase 3 su pazienti co-infetti da HCV/HIV-1, con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 e in uno studio di fase 2 su pazienti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi, come riassunto nella Tabella 11.

**Tabella 11: 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)
GS-US- 342-4062	TN e TE con o senza cirrosi, con ESRD che richiedeva dialisi	Epclusa per 12 settimane (59)

TN = pazienti non trattati in precedenza (*naïve*) al trattamento; TE = pazienti con esperienza di trattamento (inclusi quelli che hanno fallito un regime a base di 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. Negli studi clinici, i valori sierici di HCV RNA sono stati misurati 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'obiettivo primario (*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, in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5, o 6, ha valutato un trattamento di 12 settimane con Epclusa confrontato con 12 settimane di placebo. 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 (intervallo: da 18 a 82); il 60% dei pazienti era composto da maschi; il 79% da bianchi, il 9% da neri; il 21% aveva, al basale, un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>; le percentuali di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 4, 5, o 6 erano, rispettivamente, 53%, 17%, 19%, 5% e 7%; il 69% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); il 74% aveva, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; il 19% aveva una cirrosi compensata; e il 32% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 12 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-1 per genotipo HCV. Nessun paziente nel gruppo placebo ha raggiunto SVR12.

**Tabella 12: 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)
Esiti 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 <sup>a</sup>	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Altro <sup>b</sup>	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, in pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa, confrontato con 12 settimane di trattamento con SOF+RBV. I pazienti erano randomizzati nel 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 (intervallo: da 23 a 81); il 59% dei pazienti era composto da maschi; l'88% da bianchi, il 7% da neri; il 33% aveva, al basale, un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>; il 62% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); l'80% aveva, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; il 14% aveva una cirrosi compensata e il 15% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 13 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-2.

**Tabella 13: SVR12 nello studio ASTRAL-2 (genotipo 2 HCV)**

	<b>Epclusa per 12 settimane (n = 134)</b>	<b>SOF+RBV 12 settimane (n = 132)</b>
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Esiti nei pazienti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/134	0/132
Recidiva <sup>a</sup>	0/133	5% (6/132)
Altro <sup>b</sup>	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, in pazienti con infezione da HCV di genotipo 3, ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa confrontato con 24 settimane di trattamento con SOF+RBV. 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 (intervallo: 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, al basale, un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>; il 61% aveva alleli IL28B non-CC (CT o TT); il 70% aveva, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; il 30% aveva una cirrosi compensata e il 26% era stato precedentemente trattato.

La Tabella 14 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-3.

**Tabella 14: SVR12 nello studio ASTRAL-3 (genotipo 3 HCV)**

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

**Tabella 15: SVR12 per sottogruppi selezionati nello studio ASTRAL-3 (genotipo 3 HCV)**

SVR12	Epclusa 12 settimane		SOF+RBV 24 settimane <sup>a</sup>	
	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 (intervallo: da 40 a 73); il 70% dei pazienti era composto da maschi; il 90% da bianchi, il 6% da neri; il 42% aveva, al basale, un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>. Le percentuali di pazienti con HCV di genotipo 1, 2, 3, 4 o 6 erano, rispettivamente, 78%, 4%, 15%, 3%, e < 1% (1 paziente). 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, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL, il 55% era stato precedentemente trattato; il 90% e il 95% dei pazienti aveva, al basale, rispettivamente, la cirrosi di classe B secondo CPT e un punteggio *Model for End Stage Liver Disease (MELD)* ≤ 15.

La tabella 16 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-4 per genotipo HCV.

**Tabella 16: SVR12 nello studio ASTRAL-4 per genotipo HCV**

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

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 17 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 17: 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)			
<b>Genotipo 1<sup>a</sup></b>	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
<b>Genotipo 1a</b>	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
<b>Genotipo 1b</b>	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
<b>Genotipo 3</b>	43% (6/14)	15% (2 <sup>b</sup> /13)	42% (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Altro<sup>d</sup></b>	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 18.

**Tabella 18: 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
<b>12<sup>o</sup> settimana post-trattamento (N=236), % (n/N)</b>					
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
<b>24<sup>o</sup> settimana post-trattamento (N=236), % (n/N)</b>					
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% severa  
 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 I202)*

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 (intervallo: 25 - 72); l'86% dei pazienti era di sesso maschile; il 51% era costituito da bianchi, il 45% da neri; il 22% aveva, al basale, un indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 19 pazienti (18%) avevano una cirrosi compensata e il 29% era già stato trattato in precedenza. La conta complessivamedia dei CD4+ era di 598 cellule/ $\mu$ L (intervallo: 183 - 1.513 cellule/ $\mu$ L).

La Tabella 19 presenta la SVR12 per lo studio ASTRAL-5 per genotipo HCV.

**Tabella 19: 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)
Esiti nei pazienti senza SVR							
Fallimento virologico durante il trattamento	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidiva <sup>a</sup>	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Altro <sup>b</sup>	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotipo

- Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA < LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
- “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 rimbalzo viremico (*rebound*) dell'HIV-1 durante lo studio e la conta dei CD4+ è risultata stabile durante il trattamento.

#### *Studi clinici su pazienti con compromissione renale – studio 4062*

Lo studio 4062 era uno studio clinico in aperto che ha valutato 12 settimane di trattamento con Epclusa su 59 pazienti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi. La percentuale di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 6 o indeterminato era, rispettivamente, del 42%, 12%, 27%, 7%, 3% e 9%. Al basale, il 29% dei pazienti presentava cirrosi, il 22% era già stato precedentemente trattato, il 32% aveva ricevuto un trapianto di rene, il 92% era sottoposto a emodialisi e l'8% a dialisi peritoneale; la durata media della dialisi era di 7,3 anni (intervallo da 0 a 40 anni). Il tasso di risposta virologica sostenuta (*sustained virological response*, SVR) complessiva era del 95% (56/59); dei tre pazienti che non raggiunsero la SVR12, uno aveva completato il trattamento con Epclusa e ha avuto una recidiva e due non soddisfacevano i requisiti del fallimento virologico.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia di 12 settimane di trattamento con sofosbuvir/velpatasvir in pazienti pediatriche con infezione da virus dell'epatite C (HCV) di età pari o superiore a 3 anni è stata valutata in uno studio clinico di fase 2 in aperto su 214 pazienti con infezione da HCV.

#### *Pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni:*

Sofosbuvir/velpatasvir è stato valutato in 102 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4 o 6. Un totale di 80 pazienti (78%) non era stato trattato in precedenza (*naïve*) e 22 pazienti (22%) erano stati precedentemente trattati. L'età mediana era di 15 anni (intervallo: da 12 a 17); il 51% dei pazienti era composto da femmine; il 73% da bianchi, il 9% da neri e l'11% da asiatici; il 14% da ispanici/latini; l'indice di massa corporea medio era di 22,7 kg/m<sup>2</sup> (intervallo: da 12,9 a 48,9 kg/m<sup>2</sup>); il peso medio era di 61 kg (intervallo: da 22 a 147 kg); il 58% aveva, al basale, livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; le percentuali di soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4 o 6 erano, rispettivamente, del 74%, 6%, 12%, 2% e 6%; nessun paziente presentava cirrosi conclamata. La maggior parte dei pazienti (89%) aveva contratto l'infezione mediante trasmissione verticale.

Il tasso di SVR è stato complessivamente del 95% (97/102), del 93% (71/76) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 e del 100% nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 2 (6/6),

genotipo 3 (12/12), genotipo 4 (2/2) e genotipo 6 (6/6). Un paziente che ha interrotto il trattamento ha avuto una recidiva precoce; gli altri quattro pazienti che non hanno raggiunto SVR12 non soddisfacevano i criteri di fallimento virologico (ad esempio, persi al controllo successivo *-follow-up-*).

#### *Pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni:*

Sofosbuvir/velpatasvir è stato valutato in 71 pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 e 4. Un totale di 67 pazienti (94%) non erano stati trattati in precedenza (*naïve*) e 4 pazienti (6%) erano stati precedentemente trattati. L'età mediana era di 8 anni (intervallo: da 6 a 11); il 54% dei pazienti era composto da femmine; il 90% da bianchi, il 6% da neri e l'1% da asiatici; il 10% da ispanici/latini; l'indice di massa corporea media era di 17,4 kg/m<sup>2</sup> (intervallo: da 12,8 a 30,9 kg/m<sup>2</sup>); il peso medio era di 30 kg (intervallo: da 18 a 78 kg); il 48%, al basale, aveva livelli di HCV RNA di almeno 800.000 UI/mL; le percentuali di soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 o 4 erano, rispettivamente, del 76%, 3%, 15% e 6%;, nessun paziente presentava cirrosi conclamata. La maggior parte dei pazienti (94%) aveva contratto l'infezione mediante trasmissione verticale.

Il tasso di SVR è stato complessivamente del 93% (66/71), del 93% (50/54) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, del 91% (10/11) nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 3 e del 100% nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 2 (2/2) e genotipo 4 (4/4). Un soggetto ha presentato fallimento virologico in corso di trattamento; gli altri quattro pazienti che non hanno raggiunto la SVR12 non soddisfacevano i criteri di fallimento virologico (ad esempio, persi al controllo successivo *-follow-up-*).

#### *Pazienti di età compresa tra 3 e < 6 anni:*

Sofosbuvir/velpatasvir è stato valutato in 41 soggetti mai trattati in precedenza (*naïve*) di età compresa tra 3 e < 6 anni con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 e 4. L'età mediana era di 4 anni (intervallo: da 3 a 5); il 59% dei soggetti era composto da femmine; il 78% da bianchi e il 7% da neri; il 10% da ispanici/latini; l'indice di massa corporea medio era 17,0 kg/m<sup>2</sup> (intervallo: da 13,9 a 22,0 kg/m<sup>2</sup>); il peso medio era 19 kg (intervallo: da 13 a 35 kg); il 49% aveva livelli di HCV RNA basale  $\geq$  800.000 UI/mL; le percentuali di soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 o 4 erano, rispettivamente, del 78%, 15%, 5% e 2%; nessun soggetto presentava cirrosi conclamata. La maggior parte dei soggetti (98%) aveva contratto l'infezione attraverso trasmissione verticale.

Il tasso di SVR è stato complessivamente dell'83% (34/41), dell'88% (28/32) nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1, del 50% (3/6) nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 2 e del 100% nei soggetti con genotipo 3 (2/2) e genotipo 4 (1/1). Nessun soggetto ha evidenziato fallimento virologico o ha manifestato una recidiva durante il trattamento. I sette soggetti che non hanno raggiunto SVR12 non soddisfacevano i criteri di fallimento virologico (ad esempio, persi al controllo successivo *-follow-up-*).

#### *Anziani*

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

## **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.



In pazienti con infezione da HCV, sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, allo stato stazionario, la media dell' $AUC_{0-24}$  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. Allo stato stazionario, la  $C_{max}$  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. Nei pazienti con infezione da HCV, l' $AUC_{0-24}$  e la  $C_{max}$  di velpatasvir sono state inferiori, rispettivamente, del 37% e 41%, in confronto ai soggetti sani (n = 331).

#### Effetti dell'assunzione di cibo

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, rispettivamente, un aumento del 31% e del 5% della  $C_{max}$  di velpatasvir, rispetto alle condizioni di digiuno. Il pasto a contenuto lipidico moderato o elevato ha aumentato l' $AUC_{0-inf}$  di sofosbuvir, rispettivamente, del 60% e del 78%, 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, rispettivamente, del 25% e del 37% della sua  $C_{max}$ . Negli studi di fase 3, i tassi di risposta 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, nell'intervallo compreso tra 1 µg/mL e 20 µg/mL, il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale. Il legame di GS-331007 alle proteine plasmatiche umane è risultato minimo. In soggetti sani, dopo una dose singola di 400 mg di [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir, il tasso di radioattività del [ $^{14}C$ ] fra sangue e plasma è stato di circa 0,7.

Velpatasvir è legato per > 99,5% alle proteine plasmatiche umane e, nell'intervallo compreso tra 0,09 µg/mL e 1,8 µg/mL, il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale. In soggetti sani, dopo una dose singola di 100 mg di [ $^{14}C$ ]-velpatasvir, il tasso di radioattività del [ $^{14}C$ ] fra sangue e plasma era compreso nell'intervallo 0,52-0,67.

#### Biotrasformazione

Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato con formazione dell'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. La via di attivazione metabolica comprende l'idrolisi sequenziale della porzione dell'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 dalla fosforilazione da parte della via di biosintesi del nucleotide pirimidinico. 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. A seguito di una singola dose di 100 mg di [ $^{14}C$ ]-velpatasvir, la maggior parte della radioattività del plasma (> 98%) 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. Dopo la somministrazione di Epclusa, l'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 è stata, rispettivamente, di 0,5 e 25 ore.

Dopo una singola dose orale da 100 mg di [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, il recupero totale medio della [<sup>14</sup>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 monoidrossilato (5,9%) e da velpatasvir desmetilato (3,0%). Questi dati indicano che l'escrezione biliare del medicinale immodificato era la via principale di eliminazione di velpatasvir. A seguito di somministrazione di Epclusa, l'emivita terminale mediana di velpatasvir 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.

#### Potenziali di interazioni farmacologiche *in vitro* di sofosbuvir/velpatasvir

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 farmacologiche con tali trasportatori è limitato principalmente al processo di assorbimento. A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, velpatasvir non è un inibitore dei trasportatori epatici della 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 all'etnia o al sesso.

##### *Anziani*

In pazienti con infezione da HCV, l'analisi farmacocinetica di popolazione 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 Tabella 20 riassume gli effetti dei vari gradi di compromissione renale (CR) sull'esposizione ai componenti di Epclusa rispetto a soggetti con funzione renale normale, descritti nel paragrafo seguente.

**Tabella 20: Effetti dei vari gradi di compromissione renale sull'esposizione (AUC) a sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir, rispetto a soggetti con funzione renale normale**

	Soggetti HCV negativi					Soggetti con infezione da HCV	
	CR lieve (eGFR $\geq 50$ e <80 mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	CR moderata (eGFR $\geq 30$ e <50 mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	CR severa (eGFR <30 mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	ESRD che richiedeva dialisi		CR severa (eGFR <30 mL/ min/ 1,73m <sup>2</sup> )	ESRD che richiedeva dialisi
				Dosato 1 ora prima della dialisi	Dosato 1 ora dopo la dialisi		
Sofosbuvir	↑1,6 volte	↑2,1 volte	↑2,7 volte	↑1,3 volte	↑1,6 volte	↑~2 volte	↑1,8 volte
GS-331007	↑1,6 volte	↑1,9 volte	↑5,5 volte	↑ $\geq 10$ volte	↑ $\geq 20$ volte	↑~7 volte	↑18 volte
Velpatasvir	-	-	↑1,5 volte	-	-	-	↑1,4 volte

Dopo una dose singola di 400 mg di sofosbuvir, la farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR  $\geq 50$  e < 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderata (eGFR  $\geq 30$  e < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi, rispetto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR > 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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.

Nei pazienti con infezione da HCV e compromissione renale severa trattati con sofosbuvir 200 mg e ribavirina (n=10) o con sofosbuvir 400 mg e ribavirina (n=10) per 24 settimane, oppure con ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) per 12 settimane, la farmacocinetica di sofosbuvir e di GS-331007 era in linea con quella osservata nei pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa.

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).

La farmacocinetica di sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir è stata studiata in pazienti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi trattati con Eplclusa (n=59) per 12 settimane ed è stata confrontata con la farmacocinetica nei pazienti senza compromissione renale degli studi clinici di fase 2/3 su sofosbuvir/velpatasvir.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti adulti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). Rispetto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC<sub>0-24</sub> di sofosbuvir è aumentata, rispettivamente, del 126% e 143%, in caso di compromissione epatica moderata e severa, mentre l'AUC<sub>0-24</sub> di GS-331007 è aumentata del 18% e 9%. Nei pazienti adulti con infezione da HCV, l'analisi farmacocinetica di popolazione 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 dose singola da 100 mg di velpatasvir in pazienti HCV negativi e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). L'esposizione plasmatica totale a velpatasvir (AUC<sub>inf</sub>) era simile in pazienti con compromissione epatica moderata o severa, rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Nei pazienti adulti con infezione da HCV l'analisi farmacocinetica di popolazione 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*

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

### *Popolazione pediatrica*

Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni che ricevevano un dosaggio di sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg o 150 mg/37,5 mg una volta al giorno per via orale, le esposizioni a sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir erano simili a quelle degli adulti che ricevevano dosi di sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg una volta al giorno, per via orale.

Nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni, la farmacocinetica di sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Sofosbuvir

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

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

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

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

Negli studi di carcinogenicità di 6 mesi su topi transgenici di tipo rasH2 e di 2 anni su ratti con esposizioni, rispettivamente, fino a 50 e 5 volte superiori rispetto all'esposizione umana, Velpatasvir non è risultato cancerogeno.

Velpatasvir non ha avuto effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. Negli studi di tossicità dello sviluppo su topo e ratto, con velpatasvir, non sono stati osservati effetti teratogeni con AUC di esposizione, rispettivamente, circa 31 e 6 volte più alte dell'esposizione nell'uomo, alla dose clinica raccomandata. Tuttavia, un possibile effetto teratogeno è stato osservato nei conigli in cui è stato rilevato 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 del granulato

Copovidone (E1208)  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Magnesio stearato (E470b)

#### Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (E1521)  
Copolimero di metacrilato butilato basico (E1205)  
Talco (E553b)  
Acido stearico (E570)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Acido L-tartarico (E334)

### **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**

Bustine con film di poliestere/alluminio/polietilene in scatole. Ogni scatola contiene 28 bustine.

### **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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/16/1116/004

EU/1/16/1116/003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 06 luglio 2016

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2021

**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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo prodotto in accordo con i requisiti per la presentazione degli PSUR 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.

## **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).