

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epclusa 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir και 100 mg velpatasvir.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, σχήματος διαμαντιού, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 20 mm x 10 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7916» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Epclusa ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Epclusa θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με λοίμωξη από HCV.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Epclusa είναι ένα δισκίο, λαμβανόμενο από του στόματος, άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

### Πίνακας 1: Συνιστώμενη θεραπεία και διάρκεια για όλους τους γονότυπους HCV

Πληθυσμός ασθενών <sup>a</sup>	Θεραπεία και διάρκεια
Ασθενείς χωρίς κίρρωση και ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa για 12 εβδομάδες  Η προσθήκη ριμπαβιρίνης μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 και αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 5.1.)
Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση	Epclusa + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες

a. Περιλαμβάνει ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και ασθενείς με υποτροπιάζουσα λοίμωξη από HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.4.).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει ριμπαβιρίνη.

Η ακόλουθη δοσολογία συνιστάται στις περιπτώσεις όπου η ριμπαβιρίνη διαιρείται σε δύο ημερήσιες δόσεις και χορηγείται με τροφή:

**Πίνακας 2: Οδηγίες για τη δοσολογία ριμπαβιρίνης όταν χορηγείται μαζί με το Erclusa σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση**

<b>Ασθενής</b>	<b>Δόση ριμπαβιρίνης</b>
Κίρρωση κατηγορίας B στην CPT (Child-Pugh-Turcotte) πριν από μεταμόσχευση:	1.000 mg ανά ημέρα για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για εκείνους που ζυγίζουν ≥ 75 kg
Κίρρωση κατηγορίας C στην CPT πριν από μεταμόσχευση  Κίρρωση κατηγορίας B ή C στην CPT μετά από μεταμόσχευση	Δόση έναρξης 600 mg, που μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι ένα μέγιστο 1.000/1.200 mg (1.000 mg για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg), αν είναι καλά ανεκτή. Αν η δόσης έναρξης δεν είναι καλά ανεκτή, η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως ενδείκνυται κλινικά με βάση τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Αν η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 και αντιρροπούμενη κίρρωση (πριν ή μετά από τη μεταμόσχευση), η συνιστώμενη δόση ριμπαβιρίνης είναι 1.000/1.200 mg (1.000 mg για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg).

Για τροποποιήσεις της δόσης της ριμπαβιρίνης, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει ριμπαβιρίνη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν επισυμβεί έμετος εντός 3 ωρών από τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ληφθεί ένα πρόσθετο δισκίο του Erclusa. Εάν επισυμβεί έμετος πάνω από 3 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν απαιτείται επιπρόσθετη δόση του Erclusa (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Erclusa και είναι εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να πάρουν το δισκίο το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Εάν είναι μετά από 18 ώρες, τότε οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να περιμένουν και να πάρουν την επόμενη δόση του Erclusa τη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην πάρουν διπλή δόση του Erclusa.

*Ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A*  
Μπορεί να εξεταστεί η θεραπεία με Erclusa + ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ηλικιωμένοι*

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Erclusa για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Erclusa δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση (βλ. Παράγραφο 5.2).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Erclusa για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία A, B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Erclusa αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT, αλλά όχι σε ασθενείς με κίρρωση Κατηγορίας C στην CPT (βλ. Παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Erclusa σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν το δισκίο ολόκληρο με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Λόγω της πικρής γεύσης, συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να μη μασιέται ή συνθλίβεται.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### Χρήση με ισχυρούς επαγωγείς της P-gp και του CYP

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) ή του κυτοχρώματος P450 (CYP) (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, υπερικό [βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*, St. John's wort], καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη). Η συγχορήγηση θα μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα και θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας του Epclusa (βλ. παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Epclusa δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν sofosbuvir.

#### Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το sofosbuvir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο άμεσης δράσης αντικό (ΑΔΑ), χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αμιοδαρόνη, με ή χωρίς άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα. Ο μηχανισμός δεν είναι τεκμηριωμένος.

Η ταυτόχρονη χρήση της αμιοδαρόνης περιορίστηκε κατά την κλινική ανάπτυξη του sofosbuvir σε συνδυασμό με τη χορήγηση ΑΔΑ. Τα περιστατικά είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, συνεπώς η αμιοδαρόνη θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Epclusa όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με Epclusa. Οι ασθενείς που έχουν προσδιορισθεί ότι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για βραδυαρρυθμία θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς επί 48 ώρες σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιοδαρόνης, σε κατάλληλη παρακολούθηση θα πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιοδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Epclusa.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Epclusa σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη με ή χωρίς άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα θα πρέπει επίσης να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και θα πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

#### Ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του sofosbuvir/velpatasvir για τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή η οποία περιείχε άλλον αναστολέα NS5A. Ωστόσο, με βάση παραλλαγές συσχετιζόμενες με την αντοχή (RAV) στον NS5A, οι οποίες τυπικά παρατηρούνται σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγές που περιείχαν άλλον αναστολέα NS5A, η *in vitro* φαρμακολογία του velpatasvir και οι εκβάσεις της θεραπείας με sofosbuvir/velpatasvir σε πρωτοθεραπευόμενους με NS5A ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη οι οποίοι είχαν ενταχθεί στις μελέτες ASTRAL, μπορεί να εξεταστεί η θεραπεία με Epclusa + RBV για 24 εβδομάδες για ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή που περιείχε NS5A και οι οποίοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου κλινικής εξέλιξης της νόσου και οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Epclusa για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια του Epclusa δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση. Όταν το Epclusa χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλ. Παράγραφο 5.2).

### Χρήση με μέτριους επαγωγείς της P-gp ή του CYP

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gp ή του CYP (π.χ. οξκαρβαζεπίνη, μοδαφινίλη ή efavirenz) δύναται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Epclusa. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το Epclusa (βλ. παράγραφο 4.5).

### Χρήση με ορισμένες αντιρετροϊκές αγωγές για τον HIV

Το Epclusa έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir, ιδίως όταν χρησιμοποιείται μαζί με αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Epclusa και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση του Epclusa με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή το tenofovir disoproxil fumarate χορηγούμενο σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Epclusa ταυτόχρονα με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή με το tenofovir disoproxil fumarate και έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση.

### Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV με αντιικά άμεσης δράσης, οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με αντιικά άμεσης δράσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιείται η αντιδιαβητική θεραπευτική τους αγωγή. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης.

### Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HCV/HBV (ιός της ηπατίτιδας Β)

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

### Κίρρωση κατηγορίας C στην CPT

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Epclusa δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με κίρρωση κατηγορίας C στην CPT (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

#### Ασθενείς με μόσχευμα ήπατος

Δεν έχει αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eprclusa στη θεραπεία της λοίμωξης από HCV σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Η θεραπεία με το Eprclusa σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2) θα πρέπει να καθοδηγείται από μια αξιολόγηση των ενδεχόμενων οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Καθώς το Eprclusa περιέχει sofosbuvir και velpatasvir, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν προσδιοριστεί με αυτές τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά μπορεί να συμβούν με το Eprclusa.

#### Δυναμικό του Eprclusa να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας του μεταφορέα φαρμάκων P-gp, της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και OATP1B3. Η συγχορήγηση του Eprclusa μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να αυξήσει την έκθεση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων. Βλέπε Πίνακα 3 για παραδείγματα αλληλεπιδράσεων με ευαίσθητα υποστρώματα των P-gp (διγοξίνη), BCRP (ροσουβαστατίνη) και OATP (παραβαστατίνη).

#### Δυναμικό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το Eprclusa

Το sofosbuvir και το velpatasvir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων P-gp και BCRP. Το velpatasvir είναι επίσης υπόστρωμα του μεταφορέα φαρμάκων OATP1B. Παρατηρήθηκε χαμηλός μεταβολικός ρυθμός του velpatasvir *in vitro* από τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4. Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gp ή των CYP2B6, CYP2C8 ή CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, υπερικό, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του sofosbuvir/velpatasvir. Αντενδείκνυται η χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το Eprclusa (βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gp ή του CYP (π.χ. οξκαρβαζεπίνη, μοδαφινίλη ή efavirenz) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Eprclusa. Η συγχορήγηση μαζί με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται μαζί για το Eprclusa (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gp ή την BCRP μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στο πλάσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τα OATP, CYP2B6, CYP2C8 ή το CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του velpatasvir στο πλάσμα. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με το Eprclusa μεσολαβούμενες από αναστολείς των P-gp, BCRP, OATP ή CYP450· το Eprclusa μπορεί να συγχορηγείται μαζί με αναστολείς των P-gp, BCRP, OATP και CYP.

#### Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Eprclusa.

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Eprclusa και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Πίνακας 3 παρέχει έναν κατάλογο τεκμηριωμένων ή δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων (όπου το 90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] της αναλογίας των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων [geometric least-squares mean, GLSM] ήταν μέσα σε «↔», εκτεινόταν πάνω από «↑» ή εκτεινόταν κάτω από «↓» τα προκαθορισμένα όρια αλληλεπίδρασης). Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είτε με το sofosbuvir/velpatasvir ή το velpatasvir και το sofosbuvir ως ξεχωριστοί παράγοντες είτε είναι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες μπορεί να συμβούν με το sofosbuvir/velpatasvir. Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

**Πίνακας 3: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Eprclusa και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ</b>					
					Η διαλυτότητα του velpatasvir μειώνεται καθώς αυξάνεται το pH. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH αναμένεται να μειώσουν τη συγκέντρωση του velpatasvir.
<i>Αντιόξινα</i>					
π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου· ανθρακικό ασβέστιο  (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Συνιστάται μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης των αντιόξινων και του Eprclusa.
<i>Ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων</i>					
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση) <sup>γ</sup>  Φαμοτιδίνη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Eprclusa <sup>δ</sup>  Σιμετιδίνη <sup>ε</sup> Νιζατιδίνη <sup>ε</sup> Ρανιτιδίνη <sup>ε</sup>  (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir	↔	↔		Οι ανταγωνιστές των H <sub>2</sub> -υποδοχέων μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα με ή σε απόσταση από το Eprclusa σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει δόσεις συγκρίσιμες με τη φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση) <sup>γ</sup>  Φαμοτιδίνη χορηγούμενη 12 ώρες πριν από το Eprclusa <sup>δ</sup>  (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Erclusa
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i>					
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση σε κατάσταση νηστείας) <sup>γ</sup>	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μαζί με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Αν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση, τότε το Erclusa θα πρέπει να χορηγείται με τροφή και να λαμβάνεται 4 ώρες πριν από τον αναστολέα της αντλίας πρωτονίων σε μέγιστες δόσεις συγκρίσιμες με ομεπραζόλη 20 mg.
Ομεπραζόλη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Erclusa <sup>δ</sup>	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Λανσοπραζόλη <sup>ε</sup> Ραβεπραζόλη <sup>ε</sup> Παντοπραζόλη <sup>ε</sup> Εσομεπραζόλη <sup>ε</sup>					
(Αύξηση στο γαστρικό pH)					
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg εφάπαξ δόση μετά από φαγητό) <sup>γ</sup>	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
Ομεπραζόλη χορηγούμενη 4 ώρες μετά το Erclusa <sup>δ</sup>	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
(Αύξηση στο γαστρικό pH)					
<b>ANTIAPPYΘMIKA</b>					
Αμιοδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Είναι άγνωστη η επίδραση στις συγκεντρώσεις της αμιοδαρόνης, του velpatasvir και του sofosbuvir.				Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Erclusa (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
Διγοξίνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir				Η συγχορήγηση του Erclusa με διγοξίνη δύναται να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων της διγοξίνης όταν συγχορηγείται με το Erclusa.
Διγοξίνη (0,25 mg εφάπαξ δόση) <sup>στ</sup> / velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση)  (Αναστολή της P-gp)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir <i>Αναμένεται:</i> ↔ Velpatasvir  <i>Παρατηρήθηκε:</i> Διγοξίνη				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		



Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>					
Ετεξιλική δαβιγατράνη  (Αναστολή της P-gr)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↑ Δαβιγατράνη ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, αναζήτηση σημείων αιμορραγίας και αναιμίας, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με το Eprclusa. Μια δοκιμασία πήξης βοηθά να αναγνωριστούν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω αυξημένης έκθεσης στη δαβιγατράνη.
Ανταγωνιστές της βιταμίνης K	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.				Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Eprclusa.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>					
Καρβαμαζεπίνη Φαιντοΐνη Φαινοβαρβιτάλη  (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Το Eprclusa αντενδείκνυται μαζί με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαιντοΐνη, ισχυρούς επαγωγείς της P-gr και του CYP (βλ. παράγραφο 4.3).
Οξκαρβαζεπίνη  (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Η συγχορήγηση του Eprclusa με οξκαρβαζεπίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir και του velpatasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Eprclusa. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Eprclusa
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMYKHHTIASIKA</b>					
Κετοκοναζόλη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή της κετοκοναζόλης.
Κετοκοναζόλη (200 mg δύο φορές ημερησίως)/velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) <sup>δ</sup>	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην κετοκοναζόλη. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Κετοκοναζόλη				
(Αναστολή της P-gr και των CYP)  Ιτρακοναζόλη <sup>ε</sup> Βορικοναζόλη <sup>ε</sup> Ποσακοναζόλη <sup>ε</sup> Ισαβουκοναζόλη <sup>ε</sup>	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
<b>ANTIMYKOBAKTHPIAKA</b>					
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) <sup>δ</sup>	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην ριφαμπικίνη. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Ριφαμπικίνη				Το Eprclusa αντενδείκνυται μαζί με την ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα της P-gr και του CYP (βλ. παράγραφο 4.3).
(Επαγωγή της P-gr και των CYP)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην ριφαμπικίνη. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Ριφαμπικίνη				
(Επαγωγή της P-gr και των CYP)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Ριφαμπουτίνη Ριφαπεντίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Το Eprclusa αντενδείκνυται μαζί με την ριφαμπουτίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα της P-gr και του CYP (βλ. παράγραφο 4.3).  Η συγχρόνηση του Eprclusa με ριφαπεντίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir και του velpatasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Eprclusa. Δεν συνιστάται η συγχρόνηση (βλ. παράγραφο 4.4).
(Επαγωγή της P-gr και των CYP)					

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ</b>					
Tenofovir disoproxil fumarate	Το Eprclusa έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir (αναστολή της P-gr). Η αύξηση της έκθεσης στο tenofovir (AUC και C <sub>max</sub> ) ήταν περίπου 40-80% κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με Eprclusa και tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine στο πλαίσιο διαφόρων αγωγών για τον HIV.  Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα tenofovir disoproxil fumarate και Eprclusa θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil fumarate. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του προϊόντος που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (600/200/300 mg/άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>γ, δ</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Η συγχορήγηση του Eprclusa με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του velpatasvir. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Eprclusa μαζί με αγωγές που περιέχουν efavirenz (βλ. παράγραφο 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)	
Emtricitabine/ριλιπιβρίνη/tenofovir disoproxil fumarate (200/25/300mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>γ, δ</sup>	Ριλιπιβρίνη	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή της emtricitabine/ριλιπιβρίνης/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ HIV</b>					
Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300/100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>γ, δ</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa, του atazanavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	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 ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>γ, δ</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa, του darunavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa	
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		
<b>Lopinavir</b> ενισχυμένο με ritonavir (4x200 mg/50 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>γ, δ</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa, του lopinavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.	
	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>ΑΝΤΙΪΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΡΑΣΗΣ</b>						
<b>Raltegravir</b> (400 mg δυο φορές ημερησίως) <sup>ε</sup> + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>γ, δ</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa, του raltegravir ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate</b> (150/150/200 mg/10 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>γ, δ</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή του elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate.	
	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)		
<b>Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate</b> (150/150/200 mg/300 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>γ, δ</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή του elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
<b>Dolutegravir</b> (50 mg άπαξ ημερησίως)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή του dolutegravir.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ</b>					
Υπερικό  (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.  <i>Αναμένεται:</i>  ↓ Sofosbuvir  ↓ Velpatasvir</p>				Το Eprclusa αντενδείκνυται μαζί με υπερικό, έναν ισχυρό επαγωγέα της P-gr και του CYP (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>					
Ροσουβαστατίνη	<p>Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir  <i>Αναμένεται:</i>  ↔ Sofosbuvir</p>				<p>Η συγχορήγηση του Eprclusa με ροσουβαστατίνη αυξάνει τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης, η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης. Η ροσουβαστατίνη, σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει τα 10 mg, μπορεί να χορηγείται μαζί με το Eprclusa.</p>
<p>Ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως)<sup>δ</sup></p> <p>(Αναστολή του OATP1B και του BCRP)</p>	<p><i>Παρατηρήθηκε:</i>  Ροσουβαστατίνη</p>	<p>↑  2,6  (2,3,  2,9)</p>	<p>↑  2,7  (2,5,  2,9)</p>		
<p>Πραβαστατίνη</p> <p>(Αναστολή του OATP1B)</p>	<p>Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir  <i>Αναμένεται:</i>  ↔ Sofosbuvir</p>				<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprclusa ή της πραβαστατίνης.</p>
<p>Πραβαστατίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως)<sup>δ</sup></p> <p>(Αναστολή του OATP1B)</p>	<p><i>Παρατηρήθηκε:</i>  Πραβαστατίνη</p>	<p>↑  1,3  (1,1,  1,5)</p>	<p>↑  1,4  (1,2,  1,5)</p>		
Άλλες στατίνες	<p><i>Αναμένεται:</i>  ↑ Στατίνες</p>				<p>Αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Όταν συγχρηγούνται με το Eprclusa, θα πρέπει να αναλαμβάνεται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών και να εξετάζεται η περίπτωση μειωμένης δόσης στατινών εάν απαιτείται.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Eprelusa
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>					
Μεθαδόνη (Θεραπεία συντήρησης μεθαδόνης [30 έως 130 mg ημερησίως])/sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) <sup>δ</sup>	R-μεθαδόνη	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprelusa ή της μεθαδόνης.
	S-μεθαδόνη	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Μεθαδόνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το sofosbuvir Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>					
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) <sup>στ</sup>	Κυκλοσπορίνη	↔	↔		Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprelusa ή της κυκλοσπορίνης.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση) <sup>στ</sup> /velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) <sup>δ</sup>	Κυκλοσπορίνη	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση) <sup>στ</sup> /sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) <sup>δ</sup>	Τακρόλιμους	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Eprelusa ή του τακρόλιμους.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Τακρόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στο velpatasvir. Αναμένεται: ↔ Velpatasvir				

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) <sup>α,β</sup>				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eprclusa
	Ενεργό	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>					
Νοργεστιμάτη/αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) <sup>δ</sup>	Νορελγεστρομίνη	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
	Νοργεστρέλη	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Αιθινυλοιστραδιόλη	↔	↔	↔	
Νοργεστιμάτη/αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ velpatasvir (100 mg άπαξ ημερησίως) <sup>δ</sup>	Νορελγεστρομίνη	↔	↔	↔	
	Νοργεστρέλη	↔	↔	↔	
	Αιθινυλοιστραδιόλη	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

α. Αναλογία μέσων (90% CI) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των φαρμάκων που συγχορηγούνται με ένα φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης μεμονωμένα ή σε συνδυασμό και με τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης. Καμία επίδραση = 1,00.

β. Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.

γ. Χορηγούμενο ως Eprclusa.

δ. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 70-143%.

ε. Πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν σε κατηγορία στην οποία θα μπορούσαν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.

στ. Όριο βιοϊσοδυναμίας/ισοδυναμίας 80-125%.

ζ. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 50-200%.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση του sofosbuvir, του velpatasvir ή του Eprclusa στις έγκυες γυναίκες.

##### Sofosbuvir

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθούν πλήρως τα όρια έκθεσης που επιτεύχθηκαν για το sofosbuvir στον αρουραίο σε σχέση με την αντίστοιχη έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

##### Velpatasvir

Μελέτες σε ζώα έδειξαν πιθανή σύνδεση με την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, δεν συνιστάται η χρήση του Eprclusa κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir, οι μεταβολίτες του sofosbuvir ή το velpatasvir απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του velpatasvir και των μεταβολιτών του sofosbuvir στο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Eprclusa δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται ανθρώπινα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Eprclusa στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις του sofosbuvir ή του velpatasvir στη γονιμότητα.

Εάν η ριμπαβιρίνη συγχωρηγείται με το Eprclusa, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για λεπτομερείς συστάσεις σχετικά με την κύηση, την αντισύλληψη και τον θηλασμό.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Eprclusa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Eprclusa βασίστηκε σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινική μελέτη Φάσης 3 από ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 (με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση), συμπεριλαμβανομένων 1.035 ασθενών που έλαβαν Eprclusa για 12 εβδομάδες.

Η αναλογία των ασθενών που διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0,2% και η αναλογία των ασθενών που παρουσίασαν οποιαδήποτε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 3,2% για ασθενείς που έλαβαν το Eprclusa επί 12 εβδομάδες. Σε κλινικές μελέτες, η κεφαλαλγία, η κόπωση και η ναυτία ήταν οι πλέον συχνές (επίπτωση  $\geq 10\%$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και αναφέρθηκαν από ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το Eprclusa για 12 εβδομάδες. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ανέφεραν με παρόμοια συχνότητα αυτές και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Eprclusa.

##### Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Το προφίλ ασφαλείας του Eprclusa αξιολογήθηκε σε μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης κατά την οποία ασθενείς με κίρρωση Κατηγορίας Β στην CPT έλαβαν Eprclusa για 12 εβδομάδες (n = 90), Eprclusa + RBV για 12 εβδομάδες (n = 87) ή Eprclusa για 24 εβδομάδες (n = 90). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με τα αναμενόμενα κλινικά επακόλουθα της μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου ή το γνωστό προφίλ τοξικότητας της ριμπαβιρίνης για ασθενείς που έλαβαν το Eprclusa σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Μεταξύ των 87 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Eprclusa + RBV για 12 εβδομάδες, μειώσεις της αιμοσφαιρίνης σε λιγότερο από 10 g/dl και 8,5 g/dl κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάστηκαν στο 23% και στο 7% των ασθενών, αντίστοιχα. Η ριμπαβιρίνη διακόπηκε στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Eprclusa + RBV για 12 εβδομάδες λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών.

##### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

###### *Καρδιακές αρρυθμίες*

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το sofosbuvir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο άμεσης δράσης αντικό (ΑΔΑ), χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αμιοδαρόνη και/ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).



#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι υψηλότερες τεκμηριωμένες δόσεις του sofosbuvir και του velpatasvir ήταν μια εφάπαξ δόση των 1.200 mg και μία εφάπαξ δόση των 500 mg, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες με υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα συγκεκριμένα επίπεδα δόσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε συχνότητα και σοβαρότητα με εκείνες που αναφέρθηκαν στις ομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων/εκθέσεων δεν είναι γνωστές.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Epclusa. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Epclusa συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη του sofosbuvir, GS-331007, με ποσοστό εξαγωγής 53%. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απομάκρυνση του velpatasvir καθώς το velpatasvir συνδέεται σε υψηλό βαθμό στην πρωτεΐνη πλάσματος.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άμεσης δράσης αντικό, κωδικός ATC: J05AP55

#### Μηχανισμός δράσης

Το sofosbuvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της HCV NS5B RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή. Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο που υπόκειται σε ενδοκυτταρικό μεταβολισμό για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό ανάλογο ουριδίνης (GS-461203), το οποίο μπορεί να ενσωματωθεί στο HCV RNA από την NS5B πολυμεράση και λειτουργεί ως τερματιστής αλύσου. Το GS-461203 (ο ενεργός μεταβολίτης του sofosbuvir) δεν είναι ούτε αναστολέας των πολυμερασών του ανθρώπινου DNA και RNA ούτε αναστολέας της πολυμεράσης του μιτοχονδριακού RNA.

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας του HCV που στοχεύει την πρωτεΐνη HCV NS5A, η οποία είναι απαραίτητη τόσο για την αντιγραφή του RNA όσο και για τη συγκρότηση βιρίων του HCV. *In vitro* μελέτες επιλογής αντοχής και διασταυρούμενης αντοχής υποδεικνύουν ότι το velpatasvir στοχεύει την NS5A ως τρόπο δράσης του.

#### Αντιική δράση

Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης ( $EC_{50}$ ) του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι των πλήρους μήκους ή των χιμαιρικών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν τις αλληλουχίες των NS5B και NS5A από τα εργαστηριακά στελέχη παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι τιμές  $EC_{50}$  του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι κλινικών απομονωμάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 4: Η δράση του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι των πλήρους μήκους ή των χμαιοικικών εργασηριακών ρεπλικονίων**

Γονότυπος ρεπλικονίου	Sofosbuvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>α</sup>	Velpatasvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>α</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 <sup>γ</sup>
2b	15 <sup>β</sup>	0,002-0,006 <sup>γ</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	Δ/δ	0,004
5a	15 <sup>β</sup>	0,021-0,054 <sup>δ</sup>
6a	14 <sup>β</sup>	0,006-0,009
6e	Δ/δ	0,130 <sup>δ</sup>

Δ/δ = Δεν διατίθεται.

α. Η μέση τιμή από πολλαπλά πειράματα του ίδιου εργασηριακού ρεπλικονίου.

β. Σταθερά χμαιοικά ρεπλικόνια 1b που φέρουν γονίδια NS5B από γονότυπο 2b, 5a ή 6a χρησιμοποιήθηκαν για δοκιμές.

γ. Δεδομένα από διάφορα στελέχη των ρεπλικονίων NS5A πλήρους μήκους ή χμαιοικών ρεπλικονίων του NS5A που φέρουν γονίδια NS5A πλήρους μήκους, τα οποία περιέχουν τους πολυμορφισμούς L31 ή M31.

δ. Δεδομένα από κάποιο χμαιοικό ρεπλικόνιο του NS5A που φέρει τα αμινοξέα 9-184 του NS5A.

**Πίνακας 5: Η δράση του sofosbuvir και του velpatasvir έναντι παροδικών ρεπλικονίων που περιέχουν NS5A ή NS5B από κλινικά απομονώματα**

Γονότυπος ρεπλικονίου	Ρεπλικόνια που περιέχουν NS5B από κλινικά απομονώματα		Ρεπλικόνια που περιέχουν NS5A από κλινικά απομονώματα	
	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC <sub>50</sub> του sofosbuvir, nM (εύρος)	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC <sub>50</sub> του velpatasvir, nM (εύρος)
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	Δ/δ	Δ/δ	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	Δ/δ	Δ/δ	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	Δ/δ	Δ/δ	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	Δ/δ	Δ/δ	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	Δ/δ	Δ/δ	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	Δ/δ	Δ/δ	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	Δ/δ	Δ/δ	15	0,024 (0,005-0,433)

Δ/δ = Δεν διατίθεται.

Η παρουσία 40% ανθρώπινου ορού δεν είχε καμία επίδραση στην αντι-HCV δράση του sofosbuvir αλλά μείωσε την αντι-HCV δράση του velpatasvir κατά 13 φορές έναντι των ρεπλικονίων HCV γονότυπου 1a.

Η αξιολόγηση του sofosbuvir σε συνδυασμό με το velpatasvir δεν κατέδειξε καμία ανταγωνιστική επίδραση στη μείωση των επιπέδων του HCV RNA σε κύτταρα ρεπλικονίων.

### Αντοχή

#### *Σε καλλιέργεια κυττάρων*

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a και 6a. Μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση S282T της NS5B σε όλους τους γονότυπους ρεπλικονίων που εξετάστηκαν. Η κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιγένεση της υποκατάστασης S282T στα ρεπλικόνια των γονότυπων 1 έως 6 επέφερε κατά 2 έως 18 φορές μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir και μείωσε την ικανότητα ικής αντιγραφής κατά 89% έως 99% σε σύγκριση με τον αντίστοιχο μη μεταλλαγμένο τύπο. Σε βιοχημικούς προσδιορισμούς, η ικανότητα του δραστικού τριφωσφορικού του sofosbuvir (GS-461203) να αναστέλλει την ανασυνδυασμένη πολυμεράση NS5B από τους γονότυπους 1b, 2a, 3a και 4a που εκφράζουν την υποκατάσταση S282T, μειώθηκε σε σύγκριση με την ικανότητά του να αναστέλλει την ανασυνδυασμένη πολυμεράση NS5B

του μη μεταλλαγμένου τύπου, όπως φαίνεται από την αύξηση κατά 8,5 έως 24 φορές στην ανασταλτική συγκέντρωση 50% (IC<sub>50</sub>).

Η *in vitro* επιλογή ρεπλικονίων HCV με μειωμένη ευαισθησία στο *velpatasvir* πραγματοποιήθηκε σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a και 6a. Παραλλαγές επιλέχθηκαν στις θέσεις 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 και 93 που συσχετίζονται με την αντοχή στο NS5A. Οι παραλλαγές που συσχετίζονται με την αντοχή (RAV) που επιλέχθηκαν σε 2 ή περισσότερους γονότυπους ήταν F28S, L31I/V και Y93H. Η κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιγένεση γνωστών NS5A RAV, κατέδειξε ότι οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο *velpatasvir* είναι οι M28G, A92K και Y93H/N/R/W στον γονότυπο 1a, ο A92K στον γονότυπο 1b, οι C92T και Y93H/N στον γονότυπο 2b, ο Y93H στον γονότυπο 3, καθώς και οι L31V και P32A/L/Q/R στον γονότυπο 6. Καμία μεμονωμένη υποκατάσταση που δοκιμάστηκε στους γονότυπους 2a, 4a ή 5a δεν επέφερε μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο *velpatasvir*. Συνδυασμοί τέτοιων παραλλαγών συχνά κατέδειξαν μεγαλύτερες μειώσεις στην ευαισθησία στο *velpatasvir* από ότι μια RAV από μόνη της.

#### *Σε κλινικές μελέτες*

##### *Μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση που έλαβαν Epclusa για 12 εβδομάδες σε τρεις μελέτες Φάσης 3, 12 ασθενείς (2 με γονότυπο 1 και 10 με γονότυπο 3) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας. Ένας επιπλέον ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 κατά την έναρξη εμφάνισε εκ νέου λοίμωξη από HCV γονότυπου 1a σε ιολογική αποτυχία και αποκλείστηκε από την ιολογική ανάλυση. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2, 4, 5 ή 6 δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Από τους 2 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονοτύπου 1, ο ένας ασθενής είχε ιό με εμφάνιση του Y93N της NS5A RAV και ο άλλος ασθενής είχε ιό με εμφάνιση των L31I/V και Y93H των NS5A RAVs κατά την ιολογική αποτυχία. Αμφότεροι οι ασθενείς κατά την έναρξη είχαν ιό που φιλοξενούσε NS5A RAVs. Καμία RAV για τον νουκλεοσιδικό αναστολέα (NI) NS5B δεν παρατηρήθηκε κατά την αποτυχία στους 2 ασθενείς.

Από τους 10 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονοτύπου 3, ο Y93H παρατηρήθηκε και στους 10 ασθενείς κατά την αποτυχία (6 είχαν εμφάνιση του Y93H μετά τη θεραπεία και 4 ασθενείς είχαν τον Y93H κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία). Δεν παρατηρήθηκε καμία NS5B NI RAV κατά την αποτυχία στους 10 ασθενείς.

##### *Μελέτες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση*

Σε μια μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που έλαβαν Epclusa + RBV για 12 εβδομάδες, 3 ασθενείς (1 με γονότυπο 1 και 2 με γονότυπο 3) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 ή 4 στην ομάδα Epclusa + RBV 12 εβδομάδων δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Ο 1 ασθενής ιολογικής αποτυχίας με λοίμωξη HCV γονοτύπου 1 δεν είχε NS5A ή NS5B RAVs κατά την αποτυχία.

Από τους 2 ασθενείς ιολογικής αποτυχίας γονοτύπου 3, ο ένας εμφάνισε το Y93H της NS5A RAV κατά την αποτυχία. Ένας άλλος ασθενής είχε ιό με το Y93H κατά την έναρξη και ιολογική αποτυχία, ενώ ανέπτυξε και χαμηλά επίπεδα (< 5%) των N142T και E237G των NS5B NI RAVs κατά την αποτυχία. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

Στη μελέτη αυτή, 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Epclusa για 12 ή 24 εβδομάδες χωρίς ριμπαβιρίνη είχαν εμφανιζόμενη NS5B S282T σε χαμηλά επίπεδα (< 5%) μαζί με το L159F.

### Επίδραση των παραλλαγών του HCV που συσχετίζονται με την ανοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας

*Μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση*

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας για ασθενείς χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση σε τρεις κλινικές μελέτες Φάσης 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 και ASTRAL-3). Από τους 1.035 ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir στις τρεις κλινικές μελέτες Φάσης 3, οι 1.023 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των NS5A RAVs· 7 ασθενείς αποκλείστηκαν αφού κανένας δεν πέτυχε παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR12) ούτε είχε ιολογική αποτυχία, ενώ 5 επιπλέον ασθενείς αποκλείστηκαν καθώς απέτυχε η αλληλούχιση του γονιδίου NS5A. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, ο ιός των 380/1.023 (37%) ασθενών είχε NS5A RAVs κατά την έναρξη. Ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπων 2, 4 και 6 είχαν υψηλότερο επιπολασμό των NS5A RAVs (70%, 63% και 52% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (23%), γονότυπου 3 (16%) και γονότυπου 5 (18%).

Οι RAVs κατά την έναρξη δεν είχαν κανέναν σχετικό αντίκτυπο στα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 και 6, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6. Ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 κατά την έναρξη και την NS5A RAV Y93H, είχαν χαμηλότερο ποσοστό SVR12 από τους ασθενείς χωρίς Y93H μετά τη θεραπεία με το Eprclusa για 12 εβδομάδες, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 7. Στη μελέτη ASTRAL-3, η Y93H RAV ανιχνεύθηκε κατά την έναρξη στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Eprclusa.

**Πίνακας 6: Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη κατά γονότυπο HCV (μελέτες ASTRAL-1, ASTRAL-2 και ASTRAL-3)**

	Eprclusa 12 εβδομάδες			
	Γονότυπος 1	Γονότυπος 3	Γονότυποι 2, 4, 5 ή 6	Σύνολο
Με οποιαδήποτε NS5A RAV κατά την έναρξη	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

**Πίνακας 7: Η SVR12 σε ασθενείς με και χωρίς Y93H κατά την έναρξη, 1% οριακή τιμή (Ορισμός Πληθυσμού Ανάλυσης Ανοχής) ASTRAL 3**

	Eprclusa 12 εβδομάδες		
	Όλα τα άτομα (n=274)	Κιρρωτικοί (n=80)	Μη κιρρωτικοί (n=197)
Συνολικά	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% CI	92,9% έως 98,0%	82,8% έως 96,4%	92,8% έως 98,6%
SVR με Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% CI	63,9% έως 95,5%	6,8% έως 93,2%	69,6% έως 98,8%
SVR χωρίς Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% CI	94,3% έως 98,9%	85,3% έως 97,8%	95,9% έως 99,9%

Η NS5B NI RAV S282T δεν ανιχνεύθηκε στην αλληλουχία NS5B κατά την έναρξη σε κανέναν ασθενή στις μελέτες Φάσης 3. Η SVR12 επιτεύχθηκε και στους 77 ασθενείς που είχαν NS5B NI RAV κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων των N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I και S282G+V321I.

*Μελέτες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (κατηγορίας B στην CPT)*

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας για ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σε μια μελέτη Φάσης 3 (ASTRAL-4). Από τους 87 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Eprclusa + RBV, 85 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των NS5A RAVs· 2 ασθενείς

αποκλείστηκαν αφού κανένας δεν πέτυχε SVR12 ούτε είχε ιολογική αποτυχία. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Eprclusa + RBV για 12 εβδομάδες, το 29% (25/85) των ασθενών είχαν ιό με NS5A RAVs κατά την έναρξη: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) και 50% (1/2) για ασθενείς με HCV γονότυπου 1, 2, 3 και 4, αντιστοίχως.

Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη στην ομάδα του Eprclusa + RBV 12 εβδομάδων για τη μελέτη αυτή παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Η SVR12 σε ασθενείς με ή χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη κατά γονότυπο HCV (μελέτη ASTRAL-4)**

	Eprclusa + RBV 12 εβδομάδες			
	Γονότυπος 1	Γονότυπος 3	Γονότυποι 2 ή 4	Σύνολο
Με οποιαδήποτε NS5A RAV κατά την έναρξη	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Χωρίς NS5A RAVs κατά την έναρξη	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Ο μοναδικός ασθενής με γονότυπο 3 ο οποίος είχε NS5A RAVs κατά την έναρξη και δεν πέτυχε SVR12, είχε υποκατάσταση Y93H της NS5A κατά την έναρξη· τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

Τρεις ασθενείς στην ομάδα του Eprclusa + RBV 12 εβδομάδων είχαν NS5B NI RAV κατά την έναρξη (N142T και L159F) ενώ και οι τρεις ασθενείς πέτυχαν την SVR12.

#### Διασταυρούμενη αντοχή

*In vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η πλειοψηφία των NS5A RAVs που προσδίδουν αντοχή στο ledipasvir και το daclatasvir παρέμειναν ευαίσθητα στο velpatasvir. Το velpatasvir ήταν πλήρως δραστικό έναντι της συσχετιζόμενης με την αντοχή στο sofosbuvir υποκατάστασης S282T στην NS5B ενώ όλες οι συσχετιζόμενες με την αντοχή στο velpatasvir υποκαταστάσεις στην NS5A ήταν πλήρως ευαίσθητες στο sofosbuvir. Τόσο το sofosbuvir όσο και το velpatasvir ήταν πλήρως δραστικά έναντι υποκαταστάσεων που συσχετίζονται με αντοχή σε άλλες κατηγορίες αντιικών άμεσης δράσης με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς NS5B και αναστολείς πρωτεάσης NS3. Η αποτελεσματικότητα του Eprclusa δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως αποτύχει στη θεραπεία με άλλες αγωγές που περιλαμβάνουν αναστολέα NS5A.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Eprclusa αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6, με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση, μία μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6 με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και μία μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1 και λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9: Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με Eprclusa σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6**

Μελέτη	Πληθυσμός	Σκέλη μελέτης (Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία)
ASTRAL-1	Γονότυπος 1, 2, 4, 5 και 6 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Eprclusa 12 εβδομάδες (624) Εικονικό φάρμακο 12 εβδομάδες (116)
ASTRAL-2	Γονότυπος 2 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Eprclusa 12 εβδομάδες (134) SOF+RBV 12 εβδομάδες (132)
ASTRAL-3	Γονότυπος 3 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Eprclusa 12 εβδομάδες (277) SOF+RBV 24 εβδομάδες (275)
ASTRAL-4	Γονότυπος 1, 2, 3, 4, 5 και 6 TN και TE, με μη αντιρροπούμενη κίρρωση κατηγορίας B στην CPT	Eprclusa 12 εβδομάδες (90) Eprclusa + RBV 12 εβδομάδες (87) Eprclusa 24 εβδομάδες (90)

Μελέτη	Πληθυσμός	Σκέλη μελέτης (Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία)
ASTRAL-5	Γονότυπος 1, 2, 3, 4, 5 και 6 TN και TE, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση, με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1	Eprclusa 12 εβδομάδες (106)

TN = πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς· TE = ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είχαν αποτύχει σε αγωγή βασισμένη σε πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη με ή χωρίς αναστολέα πρωτεάσης HCV)

Η δόση της ριμπαβιρίνης ήταν με βάση το βάρος (1.000 mg ημερησίως χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις για ασθενείς < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς ≥ 75 kg) και χορηγούνταν σε δύο διαιρεμένες δόσεις όταν χρησιμοποιούνταν σε συνδυασμό με sofosbuvir στις μελέτες ASTRAL-2 και ASTRAL-3 ή σε συνδυασμό με Eprclusa στη μελέτη ASTRAL-4. Οι αναπροσαρμογές της δόσης της ριμπαβιρίνης πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης της ριμπαβιρίνης. Οι τιμές HCV RNA στον ορό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με χρήση της δοκιμασίας COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (έκδοση 2.0), με χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) 15 IU/ml. Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR12), η οποία ορίστηκε ως HCV RNA χαμηλότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, ήταν το κύριο τελικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV.

*Κλινικές μελέτες σε ασθενείς χωρίς κίρρωση και ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση*

*Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 και 6 – ASTRAL-1 (μελέτη 1138)*

Η ASTRAL-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Eprclusa σε σύγκριση με 12 εβδομάδες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 ή 6. Οι ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 4 ή 6 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 5:1 για θεραπεία με το Eprclusa για 12 εβδομάδες ή με το εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 5 εντάχθηκαν στην ομάδα του Eprclusa. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον γονότυπο HCV (1, 2, 4, 6 και απροσδιόριστο) καθώς και την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων του Eprclusa και του εικονικού φαρμάκου. Από τους 740 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη (εύρος: 18 έως 82), 60% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 79% ήταν λευκοί, 9% ήταν μαύροι, 21% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, οι αναλογίες των ασθενών με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 4, 5 ή 6 ήταν 53%, 17%, 19%, 5% και 7% αντίστοιχα, 69% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 74% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 19% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και 32% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 10 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-1 κατά γονότυπους HCV. Κανένας ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν πέτυχε SVR12.

**Πίνακας 10: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-1 κατά γονότυπο HCV**

	Eprclusa 12 εβδομάδες (n = 624)							
	Σύνολο (όλοι οι 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)	Σύνολο (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)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12								
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41

	Eprclusa 12 εβδομάδες (n = 624)							
	Σύνολο (όλοι οι 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)	Σύνολο (n = 328)				
Υποτροπή <sup>α</sup>	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Άλλο <sup>β</sup>	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = γονότυπος

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

#### Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 – ASTRAL-2 (μελέτη 1139)

Η ASTRAL-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Eprclusa σε σύγκριση με 12 εβδομάδες θεραπείας με SOF+RBV σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για θεραπεία με το Eprclusa για 12 εβδομάδες ή με το SOF+RBV για 12 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και προηγούμενη λήψη θεραπείας (πρωτοθεραπευόμενοι έναντι αυτών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Από τους 266 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 23 έως 81), 59% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 88% ήταν λευκοί, 7% ήταν μαύροι, 33% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, 62% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 80% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 14% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και 15% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-2.

#### Πίνακας 11: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-2 (HCV γονότυπου 2)

	Eprclusa 12 εβδομάδες (n = 134)	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/134	0/132
Υποτροπή <sup>α</sup>	0/133	5% (6/132)
Άλλο <sup>β</sup>	1% (1/134)	2% (2/132)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η θεραπεία με Eprclusa για 12 εβδομάδες κατέδειξε τη στατιστική ανωτερότητα (p = 0,018) έναντι της θεραπείας με SOF+RBV για 12 εβδομάδες (διαφορά θεραπείας +5,2%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: +0,2% έως +10,3%).

#### Ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 – ASTRAL-3 (μελέτη 1140)

Η ASTRAL-3 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με το Eprclusa σε σύγκριση με 24 εβδομάδες θεραπείας με SOF+RBV σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για θεραπεία με το Eprclusa για 12 εβδομάδες ή με το SOF+RBV για 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και προηγούμενη λήψη θεραπείας (πρωτοθεραπευόμενοι έναντι αυτών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Από τους 552 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν

52 έτη (εύρος: 19 έως 76), 62% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 89% ήταν λευκοί, 9% ήταν Ασιάτες, 1% ήταν μαύροι, 20% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>, 61% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 70% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 30% είχαν αντιροπούμενη κίρρωση και 26% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-3.

**Πίνακας 12: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-3 (HCV γονότυπου 3)**

	<b>Epclusa 12 εβδομάδες (n = 277)</b>	<b>SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 275)</b>
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/277	< 1% (1/275)
Υποτροπή <sup>α</sup>	4% (11/276)	14% (38/272)
Άλλο <sup>β</sup>	1% (2/277)	5% (15/275)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η θεραπεία με Epclusa για 12 εβδομάδες κατέδειξε τη στατιστική ανωτερότητα ( $p < 0,001$ ) σε σύγκριση με τη θεραπεία με SOF+RBV για 24 εβδομάδες (διαφορά θεραπείας +14,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: +9,6% έως +20,0%).

Η SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

**Πίνακας 13: Η SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες στη μελέτη ASTRAL-3 (HCV γονότυπου 3)**

	<b>Epclusa 12 εβδομάδες</b>		<b>SOF+RBV 24 εβδομάδες<sup>α</sup></b>	
	<b>Πρωτοθεραπευόμενοι (n = 206)</b>	<b>Που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (n = 71)</b>	<b>Πρωτοθεραπευόμενοι (n = 201)</b>	<b>Που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (n = 69)</b>
Χωρίς κίρρωση	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Με κίρρωση	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

α. Πέντε ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης στην ομάδα SOF+RBV 24 εβδομάδων αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη ανάλυση υποομάδων.

#### *Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη κίρρωση– ASTRAL-4 (μελέτη 1137)*

Η ASTRAL-4 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 και κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για θεραπεία με το Epclusa για 12 εβδομάδες, Epclusa + RBV για 12 εβδομάδες ή Epclusa για 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον γονότυπο HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 και απροσδιόριστο).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Από τους 267 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος: 40 έως 73), 70% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 90% ήταν λευκοί, 6% ήταν μαύροι, 42% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη τουλάχιστον 30 kg/m<sup>2</sup>. Οι αναλογίες των ασθενών με HCV γονότυπο 1, 2, 3, 4 ή 6 ήταν 78%, 4%, 15%, 3% και < 1% (1 ασθενής), αντίστοιχα. Δεν εντάχθηκε κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 5. 76% των ασθενών είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), 56% κατά την έναρξη είχαν επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/ml, 55% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, 90% και 95% των ασθενών είχαν κίρρωση Κατηγορίας B στην CPT και βαθμολογία μοντέλου για ηπατική νόσο τελικού σταδίου (Model for End Stage Liver Disease, MELD) ≤ 15% κατά την έναρξη, αντίστοιχα.

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-4 κατά γονότυπο HCV.



**Πίνακας 14: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-4 κατά γονότυπο HCV**

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

α. n = 4 για γονότυπο 2 και n = 4 για γονότυπο 4

β. n = 4 για γονότυπο 2 και n = 2 για γονότυπο 4

γ. n = 4 για γονότυπο 2, n = 2 για γονότυπο 4 και n = 1 για γονότυπο 6.

Ο Πίνακας 15 παρουσιάζει την ιολογική έκβαση για ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 ή 3 στη μελέτη ASTRAL-4.

Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2, 4 ή 6 δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

**Πίνακας 15: Ιολογική έκβαση για ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και 3 στη μελέτη ASTRAL-4**

	<b>Epclusa 12 εβδομάδες</b>	<b>Epclusa + RBV 12 εβδομάδες</b>	<b>Epclusa 24 εβδομάδες</b>
Ιολογική αποτυχία (υποτροπή και αποτυχία υπό θεραπεία)			
<b>Γονότυπος 1<sup>α</sup></b>	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
<b>Γονότυπος 1a</b>	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
<b>Γονότυπος 1b</b>	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
<b>Γονότυπος 3</b>	43% (6/14)	15% (2 <sup>β</sup> /13)	42% (5 <sup>γ</sup> /12)
<b>Άλλο<sup>δ</sup></b>	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

α. Κανένας ασθενής με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 δεν είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία.

β. Ένας ασθενής είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία: τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

γ. Ένας ασθενής είχε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία.

δ. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Οι μεταβολές στις παραμέτρους που περιλαμβάνονται στο σύστημα βαθμολογίας CPT σε ασθενείς που πέτυχαν SVR12 στην ASTRAL-4 (και με τις 3 αγωγές) απεικονίζονται στον Πίνακα 16.

**Πίνακας 16: Μεταβολές στις παραμέτρους της βαθμολογίας CPT από την έναρξη έως τις εβδομάδες 12 και 24 μετά τη θεραπεία σε ασθενείς που πέτυχαν SVR12, ASTRAL-4**

	<b>Λευκοματίνη</b>	<b>Χολερυθρίνη</b>	<b>INR</b>	<b>Ασκίτης</b>	<b>Εγκεφαλοπάθεια</b>
<b>Εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία (N=236), % (n/N)</b>					
Μειωμένη βαθμολογία (Βελτίωση)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Καμία μεταβολή	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Αυξημένη βαθμολογία (Επιδείνωση)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Καμία αξιολόγηση	7	7	7	7	7

	Λευκοματίνη	Χολερυθρίνη	INR	Ασκίτης	Εγκεφαλοπάθεια
<b>Εβδομάδα 24 μετά τη θεραπεία (N=236), % (n/N)</b>					
Μειωμένη βαθμολογία (Βελτίωση)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Καμία μεταβολή	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Αυξημένη βαθμολογία (Επιδείνωση)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Καμία αξιολόγηση	23	23	23	23	23

Σημείωση: Η συχνότητα εμφάνισης ασκίτη από την έναρξη ήταν: 20% καμία, 77% ήπια/μέτρια, 3% σοβαρή.  
Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλοπάθειας από την έναρξη ήταν: 38% καμία, 62% βαθμού 1-2.

*Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ΗCV/HIV-1 – ASTRAL-5 (μελέτη 1202)*  
Η ASTRAL-5 αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με Eprclusa σε ασθενείς με λοίμωξη από ΗCV γονότυπου 1, 2, 3 ή 4 οι οποίοι είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον HIV-1 (επιτράπηκαν οι γονότυποι 5 και 6, χωρίς όμως να συμπεριληφθούν τέτοιοι ασθενείς). Οι ασθενείς ακολουθούσαν σταθερή αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV-1 στην οποία συμπεριλαμβάνονταν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή abacavir/lamivudine χορηγούμενα μαζί με έναν ενισχυμένο με ritonavir αναστολέα πρωτεάσης (atazanavir, darunavir ή lopinavir), rilpivirine, raltegravir ή emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/elvitegravir/cobicistat.

Από τους 106 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (εύρος: 25 έως 72), 86% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 51% ήταν λευκοί, 45% ήταν μαύροι, 22% είχαν δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 19 ασθενείς (18%) είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και 29% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η μέση συνολική μέτρηση των CD4+ ήταν 598 κύτταρα/μL (εύρος: 183–1.513 κύτταρα/μL).

Ο Πίνακας 17 παρουσιάζει την SVR12 για τη μελέτη ASTRAL-5 κατά γονότυπο ΗCV.

**Πίνακας 17: Η SVR12 στη μελέτη ASTRAL-5 κατά γονότυπο ΗCV**

	Eprclusa 12 εβδομάδες (n = 106)						
	Σύνολο (όλοι οι 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)	Σύνολο (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR							
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Υποτροπή <sup>α</sup>	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Άλλο <sup>β</sup>	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = γονότυπος

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με ΗCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας.

Η SVR12 επιτεύχθηκε στους 19/19 ασθενείς με κίρρωση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης κανένας ασθενής δεν παρουσίασε υποτροπή του HIV-1, ενώ οι μετρήσεις των CD4+ ήταν σταθερές κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Epclusa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### *Ηλικιωμένοι*

Οι κλινικές μελέτες του Epclusa συμπεριέλαβαν 156 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (12% του συνολικού αριθμού ασθενών στις κλινικές μελέτες Φάσης 3). Τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν για ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών ήταν παρόμοια με εκείνα των νεότερων ασθενών ηλικίας  $< 65$  ετών, σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir αξιολογήθηκαν σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Μετά την από του στόματος χορήγηση του Epclusa, το sofosbuvir απορροφήθηκε ταχέως και η ανώτατη διάμεση συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρήθηκε 1 ώρα μετά τη δόση. Η διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα παρατηρήθηκε 3 ώρες μετά τη δόση. Οι διάμεσες ανώτατες συγκεντρώσεις του velpatasvir παρατηρήθηκαν στις 3 ώρες μετά τη δόση.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, η  $AUC_{0-24}$  διάμεσης σταθεροποιημένης κατάστασης για το sofosbuvir ( $n = 982$ ), το GS-331007 ( $n = 1.428$ ) και το velpatasvir ( $n = 1.425$ ) ήταν 1.260, 13.970 και 2.970 ng•h/ml, αντίστοιχα. Η  $C_{max}$  σταθεροποιημένης κατάστασης για το sofosbuvir, το GS-331007 και το velpatasvir ήταν 566, 868 και 259 ng/ml, αντίστοιχα. Η  $AUC_{0-24}$  και η  $C_{max}$  του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν παρόμοιες σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV. Σε σχέση με υγιή άτομα ( $n = 331$ ), η  $AUC_{0-24}$  και η  $C_{max}$  του velpatasvir ήταν κατά 37% χαμηλότερη και 41% χαμηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

### *Επιδράσεις της τροφής*

Σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, η χορήγηση εφάπαξ δόσης του Epclusa με γεύμα με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά (~600 kcal, 30% λίπος) ή με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λίπος) οδήγησε σε αύξηση κατά 34% και 21% της  $AUC_{0-inf}$  του velpatasvir αντίστοιχα και αύξηση κατά 31% και 5% της  $C_{max}$  του velpatasvir, αντίστοιχα. Το γεύμα με μέτρια ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησε την  $AUC_{0-inf}$  του sofosbuvir κατά 60% και 78% αντίστοιχα, αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την  $C_{max}$  του sofosbuvir. Το γεύμα με μέτρια ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά δεν άλλαξε την  $AUC_{0-inf}$  του GS-331007, αλλά οδήγησε σε μείωση της  $C_{max}$  του GS-331007 κατά 25% και 37%. αντίστοιχα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στις μελέτες Φάσης 3 ήταν παρόμοια σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV οι οποίοι έλαβαν το Epclusa με ή χωρίς τροφή. Το Epclusa μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

### Κατανομή

Το sofosbuvir συνδέεται κατά περίπου 61-65% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 µg/ml έως 20 µg/ml. Η σύνδεση του GS-331007 με πρωτεΐνες ήταν ελάχιστη στο ανθρώπινο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [ $^{14}C$ ]-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,7.

Το velpatasvir συνδέεται σε ποσοστό  $> 99,5\%$  στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 0,09 µg/ml έως 1,8 µg/ml. Μετά από εφάπαξ δόση 100 mg [ $^{14}C$ ]-velpatasvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [ $^{14}C$ ]-ραδιενέργειας κυμάνθηκε μεταξύ 0,52 και 0,67.

### Βιομετασχηματισμός

Το sofosbuvir μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό νουκλεοσιδικό ανάλογο GS-461203. Η οδός μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει τη διαδοχική υδρόλυση της καρβοξυλεστερικής ομάδας που καταλύεται από την ανθρώπινη καθεψίνη A (CatA) ή καρβοξυλεστεράση 1 (CES1) και τη διάσπαση του φωσφοραμιδικού από το νουκλεοτιδίο της πρωτεΐνης δέσμευσης τριάδας ιστιδίνης 1 (HINT1) ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση μέσω της οδού βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων της τυριμιδίνης. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη GS-331007 που δεν μπορεί να επαναφωσφορυλωθεί αποτελεσματικά και δεν έχει αντι-HCV δραστικότητα *in vitro*. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι υποστρώματα ή αναστολείς των ενζύμων UGT1A1 ή CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, το GS-331007 αντιπροσώπευε περίπου ποσοστό > 90% της ολικής συστηματικής έκθεσης.

Το velpatasvir είναι υπόστρωμα των CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4 με χαμηλό μεταβολικό ρυθμό. Μετά από εφάπαξ δόση των 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, το μεγαλύτερο μέρος (> 98%) της ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν από το μητρικό φάρμακο. Το μονοϋδροξυλιωμένο και το απομεθυλιωμένο velpatasvir ήταν οι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα. Το αμετάβλητο velpatasvir είναι το κύριο είδος που είναι παρόν στα κόπρανα.

### Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [<sup>14</sup>C]-ραδιενέργειας ήταν μεγαλύτερη από 92%, αποτελούμενη από περίπου 80%, 14% και 2,5% ανάκτηση στα ούρα, στα κόπρανα και στον εκπνεόμενο αέρα, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης του sofosbuvir που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν GS-331007 (78%) ενώ το 3,5% ανακτήθηκε ως sofosbuvir. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι η κύρια οδός αποβολής για τον GS-331007. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του sofosbuvir και του GS-331007 μετά τη χορήγηση του Eprelusa ήταν 0,5 και 25 ώρες, αντίστοιχα.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [<sup>14</sup>C]-ραδιενέργειας ήταν μεγαλύτερη από 95%, αποτελούμενη από περίπου 94% και 0,4% ανάκτηση από τα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Το αμετάβλητο velpatasvir ήταν το κύριο είδος στα κόπρανα καθώς αντιπροσώπευε μια μέση τιμή 77% της χορηγούμενης δόσης, ακολουθούμενη από το μονοϋδροξυλιωμένο velpatasvir (5,9%) και το απομεθυλιωμένο velpatasvir (3,0%). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χολική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου ήταν μια κύρια οδός αποβολής για το velpatasvir. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του velpatasvir μετά τη χορήγηση του Eprelusa ήταν περίπου 15 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η AUC του velpatasvir αυξάνεται κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο προς τη δόση στο εύρος δόσης 25 mg έως 150 mg. Οι AUC του sofosbuvir και του GS-331007 είναι σχεδόν ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης 200 mg έως 1.200 mg.

### *In vitro* δυναμικό αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων για το sofosbuvir/velpatasvir

Το sofosbuvir και το velpatasvir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων P-gp και BCRP, ενώ το GS-331007 δεν είναι. Το velpatasvir είναι επίσης υπόστρωμα του OATP1B. Παρατηρήθηκε χαμηλός μεταβολικός ρυθμός του velpatasvir, *in vitro*, από τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4.

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, OATP1B1 και OATP1B3, ενώ η συμμετοχή του στις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με αυτούς τους μεταφορείς περιορίζεται κυρίως στη διαδικασία της απορρόφησης. Το velpatasvir, σε κλινικά σχετική συγκέντρωση πλάσματος, δεν είναι ένας αναστολέας της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP) των ηπατικών μεταφορέων, της πρωτεΐνης που λειτουργεί ως συμμεταφορέας ταυροχολικού νατρίου (NTCP), του OATP2B1, του OATP1A2 ή του μεταφορέα οργανικού κατιόντος (OCT) 1, των νεφρικών μεταφορέων OCT2, OAT1, OAT3, της πρωτεΐνης που συσχετίζεται με την πολυφαρμακευτική αντοχή 2 (MRP2) ή την πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1 ή των ενζύμων του CYP ή της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης ουριδίνης (UGT) 1A1.

Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 και OCT1. Ο GS-331007 δεν είναι αναστολέας των OAT1, OCT2 και MATE1.

#### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

##### *Φυλή και φύλο*

Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής ή φύλου για το sofosbuvir, τον GS-331007 ή το velpatasvir.

##### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV έδειξε ότι εντός του ηλικιακού εύρους (18 έως 82 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir, τον GS-331007 ή το velpatasvir.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν σε HCV αρνητικούς ασθενείς με ήπια ( $eGFR \geq 50$  και  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), μέτρια ( $eGFR \geq 30$  και  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir. Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $eGFR > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), η AUC<sub>0-inf</sub> του sofosbuvir ήταν 61%, 107% και 171% υψηλότερη στην ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η AUC<sub>0-inf</sub> του GS-331007 ήταν 55%, 88% και 451% υψηλότερη, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η AUC<sub>0-inf</sub> του sofosbuvir ήταν 28% υψηλότερη όταν το sofosbuvir δοσολογήθηκε 1 ώρα πριν την αιμοδιύλιση σε σύγκριση με 60% υψηλότερη όταν δοσολογήθηκε 1 ώρα μετά την αιμοδιύλιση, αντίστοιχα. Η AUC<sub>0-inf</sub> του GS-331007 σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου στους οποίους χορηγήθηκε sofosbuvir 1 ώρα πριν ή 1 ώρα μετά την αιμοδιύλιση ήταν τουλάχιστον κατά 10 φορές και 20 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα. Ο GS-331007 απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εξαγωγής περίπου 53%. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir, μια 4ωρη αιμοδιύλιση αφαίρεσε το 18% της δόσης sofosbuvir που χορηγήθηκε (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του velpatasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg velpatasvir σε HCV αρνητικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $eGFR < 30$  ml/min κατά Cockcroft-Gault). Σε σχέση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η AUC<sub>inf</sub> του velpatasvir ήταν 50% υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν μετά τη χορήγηση δόσης 7 ημερών 400 mg sofosbuvir σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC<sub>0-24</sub> του sofosbuvir ήταν 126% και 143% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η AUC<sub>0-24</sub> του GS-331007 ήταν 18% και 9% υψηλότερη, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στο GS-331007.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του velpatasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg velpatasvir σε HCV αρνητικούς ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η ολική έκθεση πλάσματος (AUC<sub>inf</sub>) στο velpatasvir ήταν παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο velpatasvir (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Σωματικό βάρος*

Το σωματικό βάρος δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir ή το velpatasvir σύμφωνα με φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Sofosbuvir

Η έκθεση στο sofosbuvir σε μελέτες σε τρωκτικά δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί πιθανώς λόγω της υψηλής δραστηριότητας της εστεράσης και χρησιμοποιήθηκε αντί αυτής η έκθεση στον κύριο μεταβολίτη GS-331007 προκειμένου να εκτιμηθούν τα όρια έκθεσης.

Το sofosbuvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε ποντικούς. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του sofosbuvir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του αρουραίου και του κουνελιού. Το sofosbuvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου.

Το sofosbuvir δεν ήταν καρκινογόνο στις μελέτες για την καρκινογόνο δράση του GS-331007 διάρκειας 2 ετών σε ποντικούς και αρουραίους, σε εκθέσεις έως 15 και 9 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο.

### Velpatasvir

Το velpatasvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Το velpatasvir δεν ήταν καρκινογόνο στη διάρκεια 6 μηνών μελέτη σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2 και σε μελέτες για την καρκινογόνο δράση σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, σε εκθέσεις τουλάχιστον 50 και 5 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο, αντίστοιχα.

Το velpatasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι και τη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του velpatasvir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του ποντικού και του αρουραίου, σε εκθέσεις AUC περίπου 31 και 6 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Ωστόσο, αναφέρθηκε πιθανή τερατογόνα επίδραση στα κουνέλια όπου διαπιστώθηκε αύξηση των συνολικών σπλαγχνικών ανωμαλιών σε εκτεθειμένα ζώα, σε εκθέσεις AUC έως 0,7 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Το velpatasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου σε εκθέσεις AUC περίπου 5 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη κλινική δόση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη

Διοξείδιο του τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία Eprelusa παρέχονται σε φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με πολυεστερικό σπείρωμα.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1116/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Ιουλίου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Για την αξιολόγηση της επανεμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος συνδεδεμένου με το EpcUSA, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει μια διερευνητική μελέτη ασφάλειας χρησιμοποιώντας δεδομένα προερχόμενα από κούρτη καλά ορισμένης ομάδας ασθενών, με βάση συμφωνημένο πρωτόκολλο, και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί έως το:	2ο Τρίμηνο 2021

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Epclusa 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir και 100 mg velpatasvir.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1116/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Erclusa [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Erclusa 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία sofosbuvir/velpatasvir

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Erclusa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Erclusa
3. Πώς να πάρετε το Erclusa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Erclusa
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Erclusa και ποια είναι η χρήση του

Το Erclusa είναι ένα φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες sofosbuvir και velpatasvir σε ένα μεμονωμένο δισκίο. Χορηγείται για τη θεραπεία μιας χρόνιας (μακροχρόνιας) ιογενούς λοίμωξης του ήπατος που ονομάζεται ηπατίτιδας C σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.

Οι δραστικές ουσίες στο φάρμακο αυτό δρουν μαζί αποκλείοντας δύο διαφορετικές πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός για να αναπτυχθεί και να αναπαραχθεί, επιτρέποντας τη μόνιμη εξάλειψη της λοίμωξης από το σώμα.

Το Erclusa λαμβάνεται μερικές φορές μαζί με ένα άλλο φάρμακο, τη ριμπαβιρίνη.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που θα παίρνετε μαζί με το Erclusa. Εάν έχετε οποιοδήποτε απορίες σχετικά με τα φάρμακά σας, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Erclusa

##### Μην πάρετε το Erclusa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο sofosbuvir, velpatasvir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

→ Εάν κάτι τέτοιο ισχύει στην περίπτωσή σας, **μην πάρετε το Erclusa και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

- **Εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:**
  - **ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη** (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
  - **υπερικό** (βαλσαμόχορτο/St. John's wort/*Hypericum perforatum* – φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
  - **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν:

- **έχετε ηπατικά προβλήματα** εκτός από ηπατίτιδα C, για παράδειγμα
  - **εάν έχετε** σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της **ηπατίτιδας Β**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά,
  - **εάν κάνατε μεταμόσχευση ήπατος**
- **έχετε νεφρικά προβλήματα**, δεδομένου ότι το Erclusa δεν έχει ελεγχθεί πλήρως σε ασθενείς με μερικά σοβαρά νεφρικά προβλήματα,
- **λαμβάνετε θεραπεία για λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Erclusa εάν:

- λαμβάνετε επί του παρόντος ή έχετε λάβει τους τελευταίους μήνες αμιοδαρόνη για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού (εάν έχετε λάβει αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας).
- πάσχετε από διαβήτη. Ενδέχεται να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος ή/και προσαρμογή των αντιδιαβητικών σας φαρμάκων μετά την έναρξη λήψης του Erclusa. Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) μετά την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα όπως το Erclusa.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα παλμών
- λιποθυμία

### Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Erclusa. Αυτό γίνεται έτσι ώστε:

- Ο γιατρός σας να μπορέσει να αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε το Erclusa και για πόσο χρονικό διάστημα.
- Ο γιατρός σας να μπορέσει να επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία σας έχει λειτουργήσει και δεν έχετε πλέον τον ιό της ηπατίτιδας C.

### Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Erclusa σε παιδιά και εφήβους δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

### Άλλα φάρμακα και Erclusa

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Eprclusa.**

- **Μην πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει sofosbuvir, μία από τις δραστικές ουσίες του Eprclusa.**

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- **αμιοδαρόνη** για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού,
- **ριφαπεντίνη** (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
- **οξκαρβαζεπίνη** (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),
- **tenofovir disoproxil fumarate** ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV,
- **efavirenz** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV,
- **διγοξίνη** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων,
- **δαβιγατράνη** που χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος,
- **μοδαφινίλη** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των διαταραχών ύπνου,
- **ροσουβοστατίνη** ή **άλλες στατίνες** που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.

Η λήψη του Eprclusa μαζί με οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε. Αυτή η αλλαγή θα μπορούσε να αφορά το Eprclusa ή κάποιο άλλο φάρμακο που παίρνετε.

- **Συμβουλευτείτε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό** εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **στομαχικών ελκών, αισθήματος καύσου ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης**, καθώς μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του velpatasvir στο αίμα σας. Σε αυτά περιλαμβάνονται:
  - αντιόξινα (όπως υδροξείδιο του αργιλίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο). Πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Eprclusa.
  - αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (όπως ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραβεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη). Το Eprclusa πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή 4 ώρες προτού χρησιμοποιήσετε αναστολέα αντλίας πρωτονίων.
  - ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων (όπως φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη). Αν χρειάζεστε υψηλές δόσεις αυτών των φαρμάκων, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αντί αυτών διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του velpatasvir στο αίμα σας. Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας είτε θα σας χορηγήσει διαφορετικό φάρμακο για στομαχικά έλκη, αίσθημα καύσου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, είτε θα σας υποδείξει πώς και πότε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Κύηση και αντισύλληψη**

Οι επιδράσεις του Eprclusa κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστές. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ορισμένες φορές το Eprclusa χρησιμοποιείται μαζί με ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Είναι επομένως πολύ σημαντικό εσείς (ή η σύντροφός σας) να μη μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας ή για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πρέπει να διαβάσετε την παράγραφο «Κύηση» στο φύλλο οδηγιών χρήσης της

ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Ρωτήστε τον γιατρό σας για μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης που είναι κατάλληλη για σας και τη σύντροφό σας.

### **Θηλασμός**

**Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Erclusa.** Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir ή το velpatasvir, οι δύο δραστικές ουσίες του Erclusa, περνούν στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Erclusa δεν θα πρέπει να επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

## **3. Πώς να πάρετε το Erclusa**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Συνιστώμενη δόση**

Η συνιστώμενη δόση είναι **ένα δισκίο μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες.**

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ή χωρίς τροφή. Μην μασάτε, συνθλίβετε ή διαιρείτε το δισκίο, καθώς έχει πολύ πικρή γεύση.

**Εάν παίρνετε αντιόξινο,** πάρτε το τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Erclusa.

**Εάν παίρνετε αναστολέα της αντλίας πρωτονίων,** πάρτε το Erclusa μαζί με τροφή 4 ώρες προτού χρησιμοποιήσετε αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

**Εάν κάνετε εμετό αφότου πάρετε το Erclusa,** μπορεί να επηρεαστεί η ποσότητα του Erclusa στο αίμα σας. Κάτι τέτοιο μπορεί να κάνει το Erclusa να δρα λιγότερο καλά.

- Εάν κάνετε εμετό μέσα σε **λιγότερο από 3 ώρες** αφότου πάρετε το Erclusa, πάρτε ένα άλλο δισκίο.
- Εάν κάνετε εμετό **περισσότερο από 3 ώρες** αφότου πάρετε το Erclusa, δεν χρειάζεται να πάρετε ένα άλλο δισκίο μέχρι το επόμενο προγραμματισμένο δισκίο σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Erclusa από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή με το κοντινότερο τμήμα επειγόντων περιστατικών αμέσως για συμβουλές. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Erclusa**

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μια δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν τυχόν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόσος χρόνος έχει περάσει αφότου πήρατε για τελευταία φορά το Erclusa:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Erclusa, πρέπει να πάρετε το δισκίο το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη σας ώρα.
- **Εάν έχουν περάσει 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Erclusa, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα).

### **Μην σταματήσετε να παίρνετε το Erclusa**

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν σας πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο θεραπείας για να δώσετε στο φάρμακο τις καλύτερες πιθανότητες να θεραπεύσει τη λοίμωξή σας από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

→Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας.

##### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πώς να φυλάσσετε το Erclusa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

##### Τι περιέχει το Erclusa

- **Οι δραστικές ουσίες είναι** sofosbuvir και velpatasvir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir και 100 mg velpatasvir.
- **Τα άλλα συστατικά είναι**  
*Πυρήνας δισκίου:*  
Κοποβιδόνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο  
*Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:*  
Πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, κόκκινο οξείδιο του σιδήρου

##### Εμφάνιση του Erclusa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ, σχήματος διαμαντιού δισκία χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7916» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο είναι μήκους 20 mm και πλάτους 10 mm.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.