

EPCLUSA®

(sofosbuvir/velpatasvir)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Comprimidos revestidos 400 mg/100 mg

BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EPCLUSA®

sofosbuvir+velpatasvir

APRESENTAÇÃO

Epclusa® é apresentado em frascos contendo 28 comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido contém 400 mg de sofosbuvir e 100 mg de velpatasvir.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

sofosbuvir400 mg
velpatasvir.....100 mg

Excipientes: copovidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio. O filme de revestimento do comprimido contém: álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epclusa é indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Eficácia e segurança clínica

A eficácia de Epclusa foi avaliada em três estudos de Fase 3 em pacientes com infecção por VHC de genótipo 1 a 6 com ou sem cirrose compensada, um estudo de Fase 3 em pacientes com infecção por VHC de genótipo 1 a 6 com cirrose descompensada, e um estudo de Fase 3 em pacientes coinfectados pelos vírus VHC/HIV-1 com infecção por VHC de genótipos 1 a 6. Os desenhos dos estudos são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Desenhos dos estudos realizados com Eplusa em pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Estudo	População	Braço do estudo (Número de pacientes tratados)
ASTRAL-1	Genótipo 1, 2, 4, 5 e 6 Pacientes sem e com experiência* a tratamento, sem cirrose ou com cirrose compensada	Eplusa 12 semanas (624) Placebo 12 semanas (116)
ASTRAL-2	Genótipo 2 Pacientes sem e com experiência a tratamento, sem cirrose ou com cirrose compensada	Eplusa 12 semanas (134) SOF+RBV 12 semanas (132)
ASTRAL-3	Genótipo 3 Pacientes sem e com experiência a tratamento, sem cirrose ou com cirrose compensada	Eplusa 12 semanas (277) SOF+RBV 24 semanas (275)
ASTRAL-4	Genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6 Pacientes sem e com experiência a tratamento, com cirrose descompensada de Classe B de CPT	Eplusa 12 semanas (90) Eplusa + RBV 12 semanas (87) Eplusa 24 semanas (90)
ASTRAL-5	Genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6 Pacientes sem e com experiência a tratamento, sem ou com cirrose compensada, coinfestado VHC e HIV-1	Eplusa 12 semanas (106)

*pacientes com experiência a tratamento (incluindo aqueles que falharam um regime à base de peg-interferona alfa + ribavirina com ou sem inibidor da protease do VHC). SOF=sofosbuvir, RBV=ribavirina, CPT=Child Pugh Turcotte

A dose de ribavirina foi baseada no peso (1.000 mg diários administrados em duas doses divididas em pacientes < 75 kg e 1.200 mg em pacientes com ≥ 75 kg) e administrada em duas doses divididas quando utilizada em associação com sofosbuvir nos estudos ASTRAL-2 e ASTRAL-3 ou em associação com Eplusa no estudo ASTRAL-4. Foram efetuados ajustes à dose de ribavirina de acordo com as informações de prescrição da ribavirina. Os valores de RNA VHC no soro foram determinados durante os estudos clínicos utilizando o teste COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (versão 2.0) com um limite inferior de quantificação

(LIQ) de 15 UI/ml. Utilizou-se a resposta virológica sustentada (RVS12), definida como um valor de RNA VHC inferior ao LIQ às 12 semanas após terminar o tratamento, como critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC.

Estudos clínicos em pacientes sem cirrose e pacientes com cirrose compensada

Adultos infectados pelo VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 e 6 – ASTRAL-1 (estudo 1138)

ASTRAL-1 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa comparativamente a 12 semanas de placebo em pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6. Pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 1, 2, 4 ou 6 foram randomizados numa razão de 5:1 para o tratamento com Epclusa durante 12 semanas ou com placebo durante 12 semanas. Pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 5 foram incluídos no grupo de Epclusa. A randomização foi estratificada por genótipo de VHC (1, 2, 4, 6 e indeterminado) e pela presença ou ausência de cirrose.

As características iniciais e demográficas eram equilibradas entre o grupo de Epclusa e o de placebo. Dos 740 pacientes tratados, a idade mediana era de 56 anos (intervalo: 18 a 82); 60% dos pacientes eram do sexo masculino; 79% eram de raça branca, 9% eram de raça negra; 21% apresentavam índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m²; as proporções de pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6 eram de 53%, 17%, 19%, 5% e 7%, respectivamente; 69% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); 74% tinham níveis de RNA VHC no início do estudo de pelo menos 800.000 UI/ml; 19% tinham cirrose compensada; e 32% tinham experiência a tratamento prévio.

A Tabela 2 apresenta a RVS12 e o desfecho virológico para pacientes sem RVS12 para o estudo ASTRAL-1 por genótipos do VHC, e a Tabela 3 apresenta o RVS12 por genótipo do VHC e estado da cirrose. Nenhum paciente no grupo de placebo obteve RVS12.

Tabela 2: RVS12 e desfecho virológico no estudo ASTRAL-1 por genótipo de VHC

	Epclusa 12 semanas							
	(n = 624)							
	Total (todos GTs) (n = 624)	GT-1			GT-2	GT-4	GT-5	GT-6
	GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)	(n = 104)	(n = 116)	(n = 35)	(n = 41)	
RVS12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Resultados em pacientes sem RVS12								

	Epclusa 12 semanas							
	(n = 624)							
	Total (todos GTs) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
GT-1a (n = 210)		GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)					
Falha virológica sob tratamento	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recidiva ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Outros ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genótipo

a. O denominador nas recidivas é o número de pacientes com RNA VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui pacientes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falha virológica.

Table 3: RVS12 no estudo ASTRAL-1 por genótipo do VHC e estado da cirrose

	Epclusa 12 semanas							
	(n = 624)							
	Total (todos GTs) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
GT-1a (n = 210)		GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)					
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)
SVR12 com cirrose	99% (120/121)	100% (49/49)	96% (23/24)	99% (72/73)	100% (10/10)	100% (27/27)	100% (5/5)	100% (6/6)
SVR12 sem cirrose	99% (496/501)	97% (157/161)	100% (94/94)	98% (251/255)	100% (93/93)	100% (89/89)	97% (28/29)	100% (35/35)

GT = genótipo

2 pacientes não tinham disponíveis o estado da cirrose.

Adultos infectados pelo VHC de genótipo 2 – ASTRAL-2 (estudo 1139)

ASTRAL-2 foi um estudo aberto, randomizado que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa comparativamente com 12 semanas de tratamento com SOF+RBV em pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 2. Os pacientes foram randomizados numa razão de 1:1 para o tratamento com Epclusa durante 12 semanas ou com SOF+RBV durante 12 semanas. A randomização foi estratificada em função da presença ou ausência de cirrose e da experiência de tratamento (sem experiência de tratamento *versus* com experiência de tratamento).

As características iniciais e demográficas eram equilibradas nos dois grupos de tratamento. Dos 266 pacientes tratados, a idade mediana era de 58 anos (intervalo: 23 a 81); 59% dos pacientes eram do sexo masculino; 88% eram de raça branca, 7% eram de raça negra; 33% apresentavam índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m²; 62% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); 80% tinham níveis de RNA VHC no início do estudo de pelo menos 800.000 UI/ml; 14% tinham cirrose compensada e 15% tinham experiência a tratamento.

A Tabela 4 apresenta a RVS12 e o desfecho virológico para o estudo ASTRAL-2.

Tabela 4: RVS12 e o desfecho virológico no estudo ASTRAL-2 (VHC de genótipo 2)

	Epclusa 12 semanas (n = 134)	SOF+RBV 12 semanas (n = 132)
RVS12	99% (133/134)	94% (124/132)
Resultados em pacientes sem RVS12		
Falha virológica sob tratamento	0/134	0/132
Recidiva ^a	0/133	5% (6/132)
Outros ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. O denominador nas recidivas é o número de pacientes com RNA VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui pacientes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falha virológica.

O tratamento com Epclusa durante 12 semanas demonstrou superioridade estatística ($p = 0,018$) sobre o tratamento com SOF+RBV durante 12 semanas (diferença entre tratamentos de +5,2%; intervalo de confiança de 95%: +0,2% a +10,3%).

Adultos infectados pelo VHC de genótipo 3 – ASTRAL-3 (estudo 1140)

ASTRAL-3 foi um estudo aberto, randomizado que avaliou 12 semanas de tratamento com Epclusa comparativamente com 24 semanas de tratamento com SOF+RBV em pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 3. Os pacientes foram randomizados

numa razão de 1:1 para o tratamento com Epclusa durante 12 semanas ou com SOF+RBV durante 24 semanas. A randomização foi estratificada em função da presença ou ausência de cirrose e de tratamento anterior (sem experiência a tratamento *versus* com experiência a tratamento).

As características iniciais e demográficas eram equilibradas nos dois grupos de tratamento. Dos 552 pacientes tratados, a idade mediana era de 52 anos (intervalo: 19 a 76); 62% dos pacientes eram do sexo masculino; 89% eram de raça branca, 9% eram de raça asiática, 1% eram de raça negra; 20% apresentavam índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m²; 61% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); 70% tinham níveis de RNA VHC no início do estudo de pelo menos 800.000 UI/ml; 30% tinham cirrose compensada e 26% tinham experiência a tratamento.

A Tabela 5 apresenta a RVS12 e o desfecho virológico para o estudo ASTRAL-3.

Tabela 5: RVS12 e o desfecho virológico no estudo ASTRAL-3 (VHC de genótipo 3)

	Epclusa 12 semanas (n = 277)	SOF+RBV 24 semanas (n = 275)
RVS12	95% (264/277)	80% (221/275)
Resultados em pacientes sem RVS12		
Falha virológica sob tratamento	0/277	< 1% (1/275)
Recidiva ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Outros ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. O denominador nas recidivas é o número de pacientes com RNA VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui pacientes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falha virológica.

O tratamento com Epclusa durante 12 semanas demonstrou superioridade estatística ($p < 0,001$) sobre o tratamento com SOF+RBV durante 24 semanas (diferença entre tratamentos de +14,8%; intervalo de confiança de 95%: +9,6% a +20,0%).

As RVS12 em subgrupos selecionados são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: RVS12 para subgrupos selecionados no estudo ASTRAL-3 (VHC de genótipo 3)

RVS12	Epclusa 12 semanas		SOF+RBV 24 semanas ^a	
	Sem experiência a tratamento (n = 206)	Com experiência a tratamento (n = 71)	Sem experiência a tratamento (n = 201)	Com experiência a tratamento (n = 69)
Sem cirrose	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Com cirrose	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Foram excluídos desta análise de subgrupos cinco pacientes em que faltava o estado de cirrose no grupo SOF+RBV 24 semanas.

Estudos clínicos em pacientes com cirrose descompensada– ASTRAL-4 (estudo 1137)

ASTRAL-4 foi um estudo aberto, randomizado em pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e cirrose de Classe B de CPT. Os pacientes foram randomizados numa razão de 1:1:1 para o tratamento com Epclusa durante 12 semanas, Epclusa + RBV durante 12 semanas ou Epclusa durante 24 semanas. A randomização foi estratificada por genótipo de VHC (1, 2, 3, 4, 5, 6 e indeterminado).

As características iniciais e demográficas eram equilibradas nos grupos de tratamento. Dos 267 pacientes tratados, a idade mediana era de 59 anos (intervalo: 40 a 73); 70% dos pacientes eram do sexo masculino; 90% eram de raça branca; 6% eram de raça negra; 42% tinham índice de massa corporal no início do estudo de pelo menos 30 kg/m². As proporções de pacientes com VHC de genótipo 1, 2, 3, 4 ou 6 eram de 78%, 4%, 15%, 3% e < 1% (1 paciente), respectivamente. Não foram incluídos pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 5. 76% dos pacientes tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); 56% tinham níveis de RNA VHC iniciais de pelo menos 800.000 UI/ml, 55% tinham experiência a tratamento; 90% e 95% dos pacientes tinham cirrose de Classe B de CPT e uma pontuação de modelo de doença hepática em fase terminal (MELD) ≤ 15 no início do estudo, respectivamente.

A Tabela 7 apresenta a RVS12 para o estudo ASTRAL-4 por genótipo de VHC.

Tabela 7: RVS12 no estudo ASTRAL-4 por genótipo de VHC

	Genótipo							
	Total (Todos os genótipos)	GT-1a	GT-1b	GT-1 Total	GT-2	GT-3	GT-4	GT-6
Epclusa por 12 Semanas								
RVS12	75/90 (83,3 %)	44/50 (88,0 %)	16/18 (88,9 %)	60/68 (88,2 %)	4/4 (100,0 %)	7/14 (50,0 %)	4/4 (100,0 %)	0
Epclusa + RBV por 12 Semanas								
RVS12	82/87 (94,3 %)	51/54 (94,4 %)	14/14 (100,0 %)	65/68 (95,6 %)	4/4 (100,0 %)	11/13 (84,6 %)	2/2 (100,0 %)	0
Epclusa por 24 Semanas								
RVS12	77/90 (85,6 %)	51/55 (92,7 %)	14/16 (87,5 %)	65/71 (91,5 %)	3/4 (75,0 %)	6/12 (50,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)

GT = genótipo

Nenhum paciente com infecção pelo VHC de genótipo 5 ou 6 foi tratado com Epclusa + RBV por 12 semanas.

A Tabela 8 apresenta o resultado virológico de pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 1 ou 3 no estudo ASTRAL-4.

Nenhum paciente com infecção pelo VHC de genótipo 2 ou 4 tratado com Epclusa + RBV apresentou falha virológica.

Tabela 8: Resultado virológico de pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 1 e 3 no estudo ASTRAL-4

	Epclusa 12 semanas	Epclusa + RBV 12 semanas	Epclusa 24 semanas
Falha virológica (recidiva e falha sob tratamento)			
Genótipo 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genótipo 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genótipo 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genótipo 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Outros^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Nenhum paciente com infecção pelo VHC de genótipo 1 teve falha virológica sob tratamento.

b. Um paciente teve falha virológica sob tratamento; os dados farmacocinéticos deste paciente eram consistentes com falta de adesão ao tratamento.

- c. Um paciente teve falha virológica sob tratamento.
 d. Outros inclui pacientes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falha virológica.

As alterações observadas nos parâmetros no sistema de pontuação de CPT em pacientes que obtiveram uma RVS12 no estudo ASTRAL-4 (todos os 3 regimes) são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Alterações nos parâmetros da pontuação de CPT desde o início do estudo até às semanas 12 e 24 pós-tratamento em pacientes que obtiveram RVS12, no estudo ASTRAL-4

	Albumina	Bilirrubina	Índice normalizado internacional (INR International normalised ratio)	Ascite	Encefalopatia
Semana 12 pós-tratamento (N=236), % (n/N)					
Redução da pontuação (Melhoria)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Sem alteração	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Aumento da pontuação (Agravamento)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Sem avaliação	7	7	7	7	7
Semana 24 pós-tratamento (N=236), % (n/N)					
Redução da pontuação (Melhoria)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Sem alteração	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Aumento da pontuação (Agravamento)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Sem avaliação	23	23	23	23	23

Nota: A frequência de ascite no início do estudo era: 20% nenhuma, 77% leve/moderada, 3% grave.
 A frequência de encefalopatia no início do estudo era: 38% nenhuma, 62% grau 1-2.

Estudos clínicos em pacientes coinfetados pelos vírus VHC/HIV-1 – ASTRAL-5 (estudo 1202)

ASTRAL-5 (estudo aberto, braço único) avaliou o tratamento com EPCLUSA por 12 semanas em pacientes com infecção pelo VHC de genótipo 1, 2, 3, 4 e coinfetados com vírus HIV-1 (VHC genótipo 5 e 6 foram permitidos, mas nenhum paciente foi incluído). Pacientes estavam em terapia antiretroviral HIV-1 estável que incluíam entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila ou abacavir/lamivudina administrados com ritonavir potencializado com atazanavir, ritonavir potencializado com darunavir, ritonavir pontencializado com lopinavir, rilpivirina, raltegravir ou elvitegravir/cobicistate.

Dos 106 pacientes tratados, a idade mediana era de 57 anos (intervalo:25 a 72); 86% dos pacientes era do sexo masculino; 51% eram brancos; 45% negros; 22% tinham índice de massa corporal inicial de no mínimo 30 Kg/m²; 19 pacientes(18%) tinham cirrose compensada; e 29% já haviam tido exposição anterior a tratamento. A média global da contagem de CD4+ foi 598 células/μL (intervalo: 183-1513 células/ μL).

A tabela 10 apresenta a RVS12 e o desfecho virológico para pacientes sem RVS12 no estudo ASTRAL-5 para genótipos VHC

Tabela 10: RVS12 e desfecho virológico para os genótipos do VHC no estudo ASTRAL-5

	EPCLUSA 12 semanas						
	(N=106)						
	Total (todos GTs) (N=106)	GT -1			GT -2 (N=11)	GT -3 (N=12)	GT -4 (N=5)
GT -1a (N=66)		GT -1b (N=12)	Total (N=78)				
RVS12	95% (101/106)	96% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Resultado para pacientes sem RVS12							
Falha virológica no tratamento	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recidiva ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Outros ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	(0/5)

GT = genótipo

a O denominador nas recidivas é o número de pacientes com RNA VHC < LLOQ da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui pacientes que não obtiveram uma RVS e não se enquadram nos critérios de falha virológica

A RVS12 foi obtida por 19/19 pacientes com cirrose. Nenhum paciente apresentou recaída pelo vírus HIV-1, e as contagens de CD4+ foram estáveis durante o tratamento.

Estudo clínico em pacientes que falharam previamente à terapia com um regime contendo NS5A (Estudo 1553)

O estudo 1553 (estudo de fase 2, aberto, braço único) avaliou 24 semanas de Eplclusa+RBV em pacientes com infecção crônica do VHC que não atingiram a RVS no estudo anterior da Gilead para tratamento do VHC.

Dos 69 pacientes, a idade mediana foi de 57 anos (faixa: 31 a 74); 77% dos pacientes eram homens; 88% eram brancos, 4% negros; 29% apresentavam índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²; as proporções de pacientes infectados com genótipo 1, 2 or 3 foram 54%, 20%, 26%, respectivamente; 67% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); 78% tinham níveis de RNA do VHC no início do estudo de pelo menos 800.000 UI/mL; 18 pacientes (26%) tinham cirrose compensada. Todos os pacientes foram previamente tratados com 4 a 12 semanas com sofosbuvir e velpatasvir, isoladamente (39%), com RBV (20%) ou voxilaprevir (um inibidor da protease NS3/4A, 41%).

A tabela 11 apresenta a RVS12 e o desfecho virológico para pacientes sem a RVS12 no estudo 1553 por genótipo do VHC.

Table 11: RVS 12 e desfecho virológico no Estudo 1553 por genótipo de VHC

	EPCLUSA + RBV 24 semanas					
	(N=69)					
	Total (all GTs) (N=69)	GT -1			GT -2 (N=14)	GT -3 (N=18)
GT -1a (N=32)		GT -1b (N=5)	Total (N=37)			
RVS12	91% (63/69)	97% (31/32)	100% (5/5)	97% (36/37)	93% (13/14)	78% (14/18)
Falha virológica no tratamento	3% (2/69)	3% (1/32)	0/5	3% (1/37)	0/14	6% (3/18)
Recidiva ^a	5% (3/67)	0/31	0/5	0/36	7% (1/14)	12% (2/17)

Outros ^b	1% (1/69)	0/32	0/5	0/37	0/14	6% (1/18)

GT = genótipo

a. O denominador da recaída é o número de pacientes com RNA do VHC <LLOQ (limite inferior de quantificação) na sua última avaliação em tratamento.

b. Outros incluem pacientes que não atingiram a RVS12 e não preencheram os critérios de falha virológica.

Idosos

Estudos clínicos de Epclusa incluíram 156 pacientes com idade igual ou superior a 65 (12% do número total de pacientes nos estudos clínicos de Fase 3). As taxas de resposta observadas em pacientes com idade ≥ 65 anos foram semelhantes às dos pacientes com < 65 nos grupos de tratamento.

Referências

- ASTRAL-1: J.J. Feld, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
- ASTRAL-2 and ASTRAL-3: G.R. Foster, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2608-17.
- ASTRAL-4: M.P. Curry, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2618-28.
- ASTRAL-5: D. Wyles, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis.* 2017 Jul 1;65(1):6-12.
- Study 1553: E.J. Gane, et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology.* 2017 Oct;66(4):1083-1089.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

- Mecanismo de ação

O sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da RNA polimerase NS5B do VHC, RNA dependente, que é essencial para a replicação viral. O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleotídeo que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS 461203), que pode ser incorporado no RNA do VHC pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. O GS

461203 (o metabólito ativo do sofosbuvir) não é um inibidor das DNA e RNA polimerases humanas, nem é um inibidor da RNA polimerase mitocondrial.

O velpatasvir é um inibidor do VHC dirigido à proteína NS5A do VHC, que é essencial para a replicação do RNA e para a agregação de vírions do VHC. Estudos in vitro de seleção de resistência e de resistência cruzada indicam que o modo de ação do velpatasvir tem como alvo a NS5A.

- Atividade antiviral

Os valores da concentração efetiva 50% (CE₅₀) de sofosbuvir e velpatasvir contra replicons de comprimento completo ou quiméricos que codificam sequências da NS5B e NS5A das cepas laboratoriais são apresentados na Tabela 12. Os valores da CE₅₀ de sofosbuvir e velpatasvir contra isolados clínicos são apresentados na Tabela 13.

Tabela 12: Atividade de sofosbuvir e velpatasvir contra replicons laboratoriais de comprimento completo ou quiméricos

Genótipo dos replicons	CE ₅₀ do sofosbuvir, nM ^a	CE ₅₀ do velpatasvir, nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	ND	0,130 ^d

ND = Não disponível

a. Valor médio de múltiplas experiências de replicons do mesmo laboratório.

b. Para os testes, foram utilizados replicons quiméricos 1b estáveis portadores de genes da NS5A dos genótipos 2b, 5a ou 6a.

c. Dados de várias cepas de replicons de comprimento completo da NS5A ou replicons quiméricos da NS5A portadores de genes da NS5A de comprimento completo que contêm polimorfismos L31 ou M31.

d. Dados de um replicon quimérico da NS5A portador dos aminoácidos 9-184 da NS5A.

Tabela 13: Atividade do sofosbuvir e velpatasvir contra replicons transitórios contendo NS5A ou NS5B de isolados clínicos

Genótipo dos replicons	Replicons de isolados clínicos contendo NS5B		Replicons de isolados clínicos contendo NS5A	
	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do velpatasvir, nM (intervalo)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = Não disponível

A presença de 40% de soro humano não teve qualquer efeito na atividade anti-VHC do sofosbuvir, mas diminuiu 13 vezes a atividade anti-VHC do velpatasvir contra replicons do VHC de genótipo 1a.

A avaliação do sofosbuvir em associação com velpatasvir não apresentou qualquer efeito antagonista na redução dos níveis de RNA VHC em células de replicons.

- Resistência

Em cultura de células

Replicons do VHC de múltiplos genótipos, incluindo os genótipos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a, com sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foram selecionados em cultura de células. A sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foi associada à substituição primária S282T da NS5B em todos os genótipos de replicons examinados. A mutagênese sítio-dirigida da substituição S282T em replicons de genótipo 1 a 6 conferiu uma sensibilidade 2 a 18 vezes inferior ao sofosbuvir e diminuiu a capacidade de replicação viral em 89% a 99%, em comparação com o tipo selvagem correspondente. Em ensaios bioquímicos, a capacidade do trifosfato ativo de sofosbuvir (GS-461203) em inibir a polimerase NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a que expressam a substituição de S282T foi reduzida comparativamente com a sua capacidade de inibir a polimerase NS5B recombinante de tipo selvagem, conforme indicado por um aumento de 8,5 a 24 vezes na concentração inibitória 50% (CI₅₀).

A seleção *in vitro* de replicons do VHC de múltiplos genótipos, incluindo os genótipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a e 6a, com sensibilidade reduzida ao velpatasvir foi efetuada em cultura de células. Foram selecionadas variantes associadas à resistência da NS5A nas posições 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 e 93. As variantes associadas à resistência (VARs) selecionadas em 2 ou mais genótipos foram F28S, L31I/V e Y93H. A mutagênese sítio-dirigida de VARs da NS5A conhecidas demonstrou que as substituições que conferem uma redução > 100 vezes na sensibilidade a velpatasvir são M28G, A92K e Y93H/N/R/W no genótipo 1a, A92K no genótipo 1b, C92T e Y93H/N no genótipo 2b, Y93H no genótipo 3 e L31V e P32A/L/Q/R no genótipo 6. Nenhuma substituição individual testada nos genótipos 2a, 4a ou 5a conferiu uma redução > 100 vezes na sensibilidade ao velpatasvir. As combinações destas variantes demonstraram frequentemente reduções superiores na sensibilidade ao velpatasvir do que as VARs únicas isoladamente.

- Nos estudos clínicos

Estudos em pacientes sem cirrose e pacientes com cirrose compensada

Numa análise agrupada de pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada que receberam Epclusa durante 12 semanas em três estudos de Fase 3, 12 pacientes (2 com genótipo 1 e 10 com genótipo 3) qualificaram-se para análise da resistência resultante de falha virológica. Um paciente adicional com infecção pelo VHC de genótipo 3 no início do estudo foi novamente infectado com VHC de genótipo 1a no momento da falha virológica e foi excluído da análise virológica. Nenhum paciente com infecção pelo VHC de genótipo 2, 4, 5 ou 6 apresentou falha virológica.

Dos 2 pacientes genótipo 1 com falha virológica, um apresentou vírus com VAR da NS5A emergente Y93N e o outro paciente apresentou vírus com VARs da NS5A emergente L31I/V e Y93H no momento da falha virológica. Ambos os pacientes apresentaram no início do estudo vírus que incluíam VARs da NS5A. Não foram observadas VARs do inibidor nucleosídeo (IN) da NS5B no momento da falha nos 2 pacientes.

Dos 10 pacientes de genótipo 3 com falha virológica, a VAR Y93H foi observada nos 10 pacientes no momento da falha (6 pacientes tinham Y93H emergente no pós-tratamento e 4 pacientes apresentaram Y93H no início do estudo e no pós-tratamento). Não foram observadas VARs do IN da NS5B no momento da falha nos 10 pacientes.

- Estudos em pacientes com cirrose descompensada

Num estudo de Fase 3 em pacientes com cirrose descompensada tratados com Eplusa + RBV durante 12 semanas, 3 pacientes (1 com genótipo 1 e 2 com genótipo 3) qualificaram-se para análise da resistência resultante de falha virológica. Nenhum paciente com infecção pelo VHC de genótipo 2 ou 4, no grupo de Eplusa + RBV durante 12 semanas, apresentou falha virológica.

O paciente com VHC de genótipo 1 com falha virológica não apresentou VARs da NS5A ou da NS5B no momento da falha.

Dos 2 pacientes de genótipo 3 com falha virológica, um apresentou VAR da NS5A Y93H emergente no momento da falha. Outro paciente apresentou vírus com VAR Y93H no início do estudo e no momento da falha virológica, tendo também desenvolvido níveis baixos (< 5%) de VARs do NI da NS5B N142T e E237G no momento da falha. Os dados farmacocinéticos deste paciente foram consistentes com falta de adesão ao tratamento.

Neste estudo, 2 pacientes tratados com Eplusa durante 12 ou 24 semanas sem ribavirina apresentaram S282T emergente da NS5B com níveis baixos (< 5%) juntamente com L159F.

Efeito das variantes do VHC associadas a resistência no início do estudo sobre os resultados do tratamento

Estudos em pacientes sem cirrose e pacientes com cirrose compensada

Foram realizadas análises para explorar a associação entre VARs da NS5A pré-existentes, no início do estudo, e os resultados do tratamento em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada em três estudos clínicos de Fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3). Dos 1.035 pacientes tratados com sofosbuvir/velpatasvir nos três estudos de Fase 3, 1.023 pacientes foram incluídos na análise de VARs da NS5A; 7 pacientes foram excluídos pois não obtiveram resposta virológica sustentada (RVS12) nem apresentaram falha virológica e 5 pacientes adicionais foram excluídos uma vez que ocorreu falha de sequenciação do gene da NS5A. Na análise agrupada dos estudos de Fase 3, os vírus de 380/1023 (37%) pacientes apresentaram VARs da NS5A no início do estudo. Pacientes infectados com VHC de genótipo 2, 4 e 6 apresentaram uma maior prevalência de VARs da NS5A (70%, 63% e 52%, respectivamente) em comparação com pacientes infectados com VHC de genótipo 1 (23%), genótipo 3 (16%) e genótipo 5 (18%).

As VARs no início do estudo não apresentaram impacto relevante nas taxas de RVS12 em pacientes infectados com VHC de genótipo 1, 2, 4, 5 e 6, conforme resumido na Tabela 14. Pacientes infectados com o genótipo 3 com a VAR da NS5A Y93H no início

do estudo apresentaram uma taxa de RVS12 inferior aos pacientes sem Y93H, após o tratamento com Epclusa durante 12 semanas, conforme resumido na Tabela 15. No estudo ASTRAL-3, a VAR Y93H foi detetada no início do estudo em 9% dos pacientes tratados com Epclusa.

Tabela 14: RVS12 em pacientes com ou sem VARs da NS5A no início do estudo, por genótipo de VHC (estudos ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3)

	Epclusa 12 semanas			
	Genótipo 1	Genótipo 3	Genótipo 2, 4, 5 ou 6	Total
Com quaisquer VARs da NS5A no início do estudo	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Sem VARs da NS5A no início do estudo	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tabela 15: RVS12 em pacientes com e sem Y93H no início do estudo, Cut-off 1% (conjunto de população para análise da resistência) ASTRAL-3

	Epclusa 12 semanas		
	Todos indivíduos ^{os} (n = 274)	Com cirrose (n = 80)	Sem cirrose (n = 197)
Global	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% IC	92,9% a 98,0%	82,8% a 96,4%	92,8% a 98,6%
RVS com Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% IC	63,9% a 95,5%	6,8% a 93,2%	69,6% a 98,8%
RVS sem Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% IC	94,3% a 98,9%	85,3% a 97,8%	95,9% a 99,9%

A VAR S282T do IN da NS5B não foi detetada na sequência da NS5B no início do estudo em nenhum dos pacientes nos estudos de Fase 3. Foi obtida RVS12 em todos os 77 pacientes que apresentaram VARs do IN da NS5B no início do estudo, incluindo N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I e S282G+V321I.

Estudos em pacientes com cirrose descompensada [Classe B de CPT (Child-Pugh-Turcotte)]

Foram realizadas análises para explorar a associação entre VARs da NS5A pré-existentes no início do estudo e o resultado do tratamento em pacientes com cirrose descompensada num estudo de Fase 3 (ASTRAL-4). Dos 87 pacientes tratados com Epclusa + RBV, 85 pacientes foram incluídos na análise de VARs da NS5A; 2 pacientes foram excluídos pois não obtiveram RVS12 nem apresentaram falha virológica. Entre os pacientes que receberam tratamento com Epclusa + RBV durante 12 semanas, 29% (25/85) dos pacientes apresentaram vírus no início do estudo com VARs da NS5A: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) e 50% (1/2) nos pacientes infectados com VHC de genótipo 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

A RVS12 em pacientes com ou sem VARs da NS5A no início do estudo no grupo de Epclusa + RBV durante 12 semanas para este estudo é apresentada na Tabela 16.

Tabela 16: RVS12 em pacientes com ou sem VARs da NS5A, no início do estudo, por genótipo de VHC (estudo ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 semanas			
	Genótipo 1	Genótipo 3	Genótipo 2 ou 4	Total
Com quaisquer VARs da NS5A no início do estudo	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Sem VARs da NS5A no início do estudo	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

O único paciente com genótipo 3 que apresentou VARs da NS5A no início do estudo e que não obteve RVS12 apresentou substituição Y93H da NS5A no início do estudo; os dados farmacocinéticos deste paciente foram consistentes com falta de adesão ao tratamento.

Três pacientes no grupo de Epclusa + RBV durante 12 semanas apresentaram VARs do IN da NS5B no início do estudo (N142T e L159F) e todos obtiveram RVS12.

- Resistência cruzada

Os dados in vitro sugerem que a maioria das VARs da NS5A que conferem resistência ao ledipasvir e ao daclatasvir permaneceram com sensibilidade ao velpatasvir. O velpatasvir apresentou uma atividade completa contra a substituição S282T na NS5B, associada à resistência ao sofosbuvir, e todas as substituições na NS5A associadas à resistência ao velpatasvir foram completamente sensíveis ao sofosbuvir. Tanto o sofosbuvir como o velpatasvir apresentaram uma atividade completa contra substituições associadas à resistência a outras classes de antiviróticos de ação direta com diferentes mecanismos de ação, como os inibidores não nucleosídeos da NS5B e os inibidores da protease NS3. A eficácia de Epclusa não foi avaliada em pacientes

que tenham anteriormente falhado o tratamento com outros regimes que incluam um inibidor da NS5A.

Propriedades Farmacocinéticas:

Absorção

As propriedades farmacocinéticas do sofosbuvir, GS-331007 e do velpatasvir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em pacientes com hepatite C crônica. Após administração oral de Epclusa, o sofosbuvir foi rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima mediana foi observada 1 hora pós-dose. A concentração plasmática máxima mediana de GS-331007 foi observada 3 horas pós-dose. As concentrações máximas medianas de velpatasvir foram observadas 3 horas pós-dose.

Com base na análise farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo VHC, a média das AUC_{0-24} no estado estacionário do sofosbuvir ($n = 982$), do GS-331007 ($n = 1.428$) e do velpatasvir ($n = 1.425$) foram, respectivamente, de 1.260, 13.970 e 2.970 $ng \cdot h/ml$. As C_{max} no estado estacionário do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir foram respectivamente de 566, 868 e 259 ng/ml . As AUC_{0-24} e C_{max} do sofosbuvir e do GS-331007 foram semelhantes em indivíduos adultos saudáveis e em pacientes com infecção pelo VHC. Em relação aos indivíduos saudáveis ($n = 331$), a AUC_{0-24} e C_{max} do velpatasvir foram respectivamente 37% e 41% mais baixas em pacientes infectados pelo VHC.

Efeito dos alimentos

Em relação às condições de jejum, a administração de uma dose única de Epclusa com uma refeição com um teor moderado em gorduras (~600 kcal, 30% de gordura) ou uma refeição de teor elevado em gorduras (~800 kcal, 50% de gordura) resultou num aumento de 34% e 21% na AUC_{0-inf} do velpatasvir, respectivamente, e num aumento de 31% e 5% na C_{max} do velpatasvir, respectivamente. A refeição de teor moderado ou elevado em gorduras aumentou a AUC_{0-inf} do sofosbuvir em 60% e 78%, respectivamente, mas não afetou substancialmente a C_{max} do sofosbuvir. A refeição de teor moderado ou elevado em gorduras não alterou a AUC_{0-inf} do GS-331007, mas resultou numa diminuição de 25% e 37% na sua C_{max} , respectivamente. As taxas de resposta em estudos de Fase 3 foram semelhantes em pacientes infectados pelo VHC que receberam Epclusa com alimentos ou sem alimentos. Epclusa pode ser administrado independentemente dos alimentos.

Distribuição

A ligação do sofosbuvir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 61-65% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 $\mu g/ml$ a 20 $\mu g/ml$. A ligação às proteínas de GS-331007 foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [^{14}C] entre sangue e plasma foi aproximadamente de 0,7.

A ligação do velpatasvir às proteínas plasmáticas humanas é de > 99,5% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 0,09 µg/ml a 1,8 µg/ml. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [¹⁴C] entre sangue e plasma variou entre 0,52 e 0,67.

Biotransformação

O sofosbuvir é extensivamente metabolizado no fígado para formar o análogo nucleosídeo trifosfatado GS-461203, farmacologicamente ativo. A via de ativação metabólica envolve a hidrólise sequencial da fração éster de carboxila catalisada pela cathepsina A (CatA) humana ou pela carboxilesterase 1 (CES1) e a clivagem do fosforamido pela proteína 1 da tríade de histidinas de ligação a nucleótidos (HINT1), seguida de fosforilação pela via de biossíntese do nucleótido pirimidina. A desfosforilação resulta na formação do metabólito nucleosídeo GS-331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e não possui atividade anti-VHC in vitro. O sofosbuvir e o GS-331007 não são substratos nem inibidores das enzimas UGT1A1 ou CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. Após uma dose oral única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, o GS-331007 foi responsável por aproximadamente > 90% de exposição sistêmica total.

O velpatasvir é um substrato de CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 com conversão lenta. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, a maioria (> 98%) de radioatividade no plasma era de fármaco original. O velpatasvir mono-hidroxilado e desmetilado foram os metabólitos identificados no plasma humano. O velpatasvir inalterado é a principal espécie presente nas fezes.

Eliminação

Após uma dose oral única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada, respectivamente, na urina, fezes e ar expirado. A maior parte da dose de sofosbuvir recuperada na urina correspondeu a GS-331007 (78%) enquanto que 3,5% foi recuperado como sofosbuvir. Estes dados indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação do GS-331007. As meia vidas terminais medianas de eliminação do sofosbuvir e do GS-331007 após a administração de Epclusa foram, respectivamente, de 0,5 e 25 horas.

Após uma dose oral única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi de 95%, consistindo aproximadamente em 94% e 0,4%, recuperada, respectivamente, nas fezes e urina. O velpatasvir inalterado foi a principal espécie presente nas fezes, responsável por uma média de 77% da dose administrada, seguida de velpatasvir mono-hidroxilado (5,9%) e de velpatasvir demetilado (3,0%). Estes dados indicam que a excreção biliar de fármaco original foi uma via de eliminação principal de velpatasvir. A meia vida terminal mediana do velpatasvir após a administração de Epclusa foi de aproximadamente 15 horas.

Linearidade/não linearidade

A AUC de velpatasvir aumenta de forma quase proporcional à dose no intervalo de doses de 25 mg a 150 mg. As AUC do sofosbuvir e do GS-331007 foram quase proporcionais à dose num intervalo de doses de 200 mg a 1.200 mg.

Potencial para interações medicamentosas de sofosbuvir/velpatasvir in vitro

O sofosbuvir e o velpatasvir são substratos dos transportadores de fármacos P-gp e BCRP, enquanto o GS-331007 não é. O velpatasvir é também um substrato do OATP1B. Foi observada in vitro uma conversão metabólica lenta de velpatasvir pelo CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4.

O velpatasvir é um inibidor dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 e o seu envolvimento em interações medicamentosas com estes transportadores é principalmente limitado ao processo de absorção. Na concentração plasmática clinicamente relevante, o velpatasvir não é um inibidor dos transportadores hepáticos da bomba de exportação de sais biliares (BSEP, bile salt export pump), da proteína cotransportadora sódio/taurocolato (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ou do transportador de cátions orgânicos (OCT, organic cation transporter) 1, transportadores renais OCT2, OAT1, OAT3, proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP, multidrug resistance protein) 2 ou proteína de extrusão de compostos tóxicos e de múltiplos fármacos (MATE, multidrug and toxic compound extrusion) 1 ou enzimas CYP ou uridina glucuronosiltransferase (UGT) 1A1.

O sofosbuvir e o GS-331007 não são inibidores dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. O GS-331007 não é um inibidor do OAT1, OCT2 e MATE1.

Farmacocinética em populações especiais

- Raça e sexo

Não se identificaram diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à raça ou sexo com o sofosbuvir, o GS-331007 ou o velpatasvir.

- Idosos

A análise farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo VHC revelou que no intervalo etário analisado (18 a 82 anos), a idade não teve um efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao sofosbuvir, ao GS-331007 ou ao velpatasvir.

Comprometimento renal

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em pacientes VHC negativos com comprometimento renal leve ($VFG_e \geq 50$ e < 80 ml/min/1,73 m²), moderado ($VFG_e \geq 30$ e < 50 ml/min/1,73 m²), grave ($VFG_e < 30$ ml/min/1,73 m²) e em pacientes com doença renal terminal necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir. Em relação a pacientes com função renal normal ($VFG_e > 80$ ml/min/1,73 m²), a AUC_{0-inf} do sofosbuvir estava respectivamente 61%,

107% e 171% mais elevada no comprometimento renal leve, moderado e grave, enquanto que a AUC_{0-inf} do GS-331007 estava respectivamente 55%, 88% e 451% mais elevada. Em pacientes com doença renal terminal, a AUC_{0-inf} do sofosbuvir foi 28% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise, em comparação com 60% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora após a hemodiálise, respectivamente. A AUC_{0-inf} do GS-331007 em pacientes com doença renal terminal, aos quais se administrou sofosbuvir 1 hora antes ou 1 hora após a hemodiálise, foi respectivamente, pelo menos 10 vezes e 20 vezes mais elevada. O GS-331007 é removido eficazmente por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 53%. Após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose administrada. Não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo de maior exposição a SOF e GS-331007 em pacientes infectados pelo VHC com comprometimento renal leve ou moderado. A segurança e eficácia do sofosbuvir não foram estabelecidas em pacientes positivos para o VHC com comprometimento renal grave ou doença renal terminal.

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com uma dose única de 100 mg de velpatasvir em pacientes VHC-negativos com comprometimento renal grave (VFG < 30 ml/min pela fórmula de Cockcroft-Gault). Em relação a indivíduos com função renal normal, a AUC_{inf} do velpatasvir foi 50% superior em indivíduos com insuficiência renal grave. Não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo da exposição ao velpatasvir em pacientes infectados pelo VHC com comprometimento renal leve ou moderado. A segurança e eficácia do velpatasvir não foram estabelecidas em pacientes positivos para o VHC com comprometimento renal grave ou doença renal terminal.

Comprometimento hepático

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em pacientes infectados pelo VHC com comprometimento hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos pacientes com função hepática normal, a AUC_{0-24} do sofosbuvir foi respectivamente 126% e 143% mais elevada no comprometimento hepático moderado e grave, enquanto a AUC_{0-24} do GS-331007 foi respectivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo cirrose descompensada) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007.

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com a administração de uma dose única de 100 mg de velpatasvir em pacientes VHC-negativos com comprometimento hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em comparação com indivíduos com função hepática normal, a exposição plasmática total ao velpatasvir (AUC_{inf}) foi semelhante em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. A análise farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo a cirrose descompensada) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao velpatasvir.

Peso corporal

O peso corporal não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao sofosbuvir ou ao velpatasvir de acordo com uma análise farmacocinética populacional.

População pediátrica

A farmacocinética do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Dados de segurança pré-clínica**- Sofosbuvir**

Não foi possível detetar a exposição ao sofosbuvir nos estudos com roedores, provavelmente devido à elevada atividade das esterases, tendo sido em vez disso utilizada a exposição ao metabolito principal GS-331007 para calcular as margens de exposição.

O sofosbuvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios in vitro ou in vivo, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossômica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de camundongo in vivo. Não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos da toxicidade do desenvolvimento de ratos e coelhos com o sofosbuvir. O sofosbuvir não teve efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento na descendência no estudo de desenvolvimento pré e pós natal no rato.

O sofosbuvir não foi carcinogênico nos estudos de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos e ratos com exposições a GS-331007 até 15 e 9 vezes, respectivamente, superiores à exposição humana.

- Velpatasvir

O velpatasvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios in vitro ou in vivo, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossômica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de rato in vivo.

O velpatasvir não foi carcinogênico no estudo de 26 semanas com camundongos transgênicos e em 2 anos de estudos de carcinogenicidade em ratos com exposições até 91 e 7 vezes, respectivamente, superiores à exposição humana. Velpatasvir não teve efeitos adversos no acasalamento e fertilidade. Não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos de toxicidade do desenvolvimento de camundongos e ratos com o velpatasvir a exposições de AUC de aproximadamente 31 e 6 vezes superiores, respectivamente, que a exposição humana na dose clínica recomendada. No entanto, foi indicado um possível efeito teratogénico em coelhos, nos quais foi observado um aumento no total de malformações viscerais nos animais expostos em exposições de AUC até 0,7 vezes superiores à exposição humana na dose clínica recomendada. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O velpatasvir não teve efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento na descendência no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal no rato em exposições de AUC de aproximadamente 5 vezes superiores à exposição humana, na dose clínica recomendada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

- Utilização com indutores potentes da P gp e do CYP

Medicamentos que são indutores potentes da glicoproteína P (P gp) ou indutores potentes do citocromo P450 (CYP) (rifampicina, rifabutina, hipericão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoína). A coadministração irá diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir, podendo resultar na perda de eficácia de Epclusa (ver seção 6 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Gravidez – Epclusa em combinação com ribavirina (Categoria X)

EPCLUSA em combinação com ribavirina não deve ser prescrito para mulheres grávidas ou por mulheres que possam ficar grávidas. Ele provoca anomalias fetais, sendo o risco ao feto maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

A prescrição deste tratamento combinado para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Epclusa não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo sofosbuvir.

- Bradicardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir, utilizado em associação com outro antiviral de ação direta (AAD), é utilizado com amiodarona concomitantemente, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca. O mecanismo não foi estabelecido.

A utilização concomitante da amiodarona foi limitada através do desenvolvimento clínico de sofosbuvir em associação com AAD. Os casos são potencialmente fatais. Por consequência, a amiodarona só deve ser utilizada em pacientes que tomam Epclusa quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

No caso de a utilização concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os pacientes sejam atentamente monitorizados quando iniciarem o tratamento com Epclusa. Os pacientes identificados em situação de alto risco de bradicardia devem ser continuamente monitorizados durante 48 horas num contexto clínico adequado.

Devido à longa meia vida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização adequada no caso dos pacientes que suspenderam a utilização da amiodarona nos últimos meses e que irão iniciar a toma de Epclusa.

Todos os pacientes que recebem Epclusa em associação com a amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser igualmente alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contatarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

- Pacientes que não responderam previamente ao tratamento com um regime contendo um inibidor da NS5A

Com base em variantes associadas à resistência (VARs) da NS5A tipicamente observadas em pacientes que não responderam ao tratamento com outros regimes com inibidores da NS5A, a farmacologia in vitro de velpatasvir, os resultados do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir em pacientes sem exposição prévia a inibidores da NS5A que apresentaram VARs da NS5A no início dos estudos ASTRAL e os dados clínicos disponíveis (ver seção 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA), o tratamento com Epclusa + RBV durante 24 semanas pode ser considerado em pacientes com falha ao tratamento num regime com NS5A e que sejam considerados em risco elevado de progressão clínica da doença e que não tenham opções de tratamento alternativas.

- Comprometimento renal

Não é necessário um ajuste posológico de Epclusa em pacientes infectados pelo VHC com comprometimento renal leve ou moderado. A segurança de Epclusa não foi avaliada em pacientes infectados pelo VHC com comprometimento renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) ou com doença renal terminal (DRT) necessitando de hemodiálise. Quando Epclusa é utilizado em associação com a ribavirina consulte também a bula do medicamento ribavirina no caso de pacientes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver seção 3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- Utilização com indutores moderados da P-gp ou do CYP

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir as concentrações plasmáticas do sofosbuvir ou velpatasvir, levando à redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração destes medicamentos com Epclusa não é recomendada (ver seção 6 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- Uso com certos regimes antirretrovirais no HIV

Verificou-se que Epclusa aumentou a exposição a tenofovir, especialmente quando usado em conjunto com um regime para HIV contendo fumarato de tenofovir desoproxila e um potenciador farmacocinético (ritonavir ou cobicistate). A segurança do fumarato de tenofovir desoproxila no contexto terapêutico de Epclusa e um

potenciador farmacocinético não foi estabelecida. Os potenciais riscos e benefícios associados à coadministração de Epclusa com o comprimido de combinação de dose fixa contendo elvitegravir/cobicistate/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila ou fumarato de tenofovir desoproxila administrado em conjunto com um inibidor da protease do HIV potencializado (por exemplo, atazanavir ou darunavir) devem ser considerados, particularmente em pacientes com maior risco de disfunção renal. Pacientes recebendo Epclusa concomitantemente com elvitegravir/cobicistate/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila ou com fumarato de tenofovir desoproxila e um inibidor da protease do HIV potencializado devem ser monitorados para reações adversas associadas a tenofovir. Consulte o texto de bula do medicamento fumarato de tenofovir desoproxila, entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila, ou de elvitegravir/cobicistate/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila para recomendações sobre o monitoramento renal.

- Coinfecção VHC/VHB (vírus da Hepatite B)

Casos de reativação do vírus da Hepatite B (VHB) foram reportados durante o tratamento com antivirais de ação direta, incluindo regimes contendo sofosbuvir. Deve ser realizada uma triagem para VHB em todos os pacientes antes de ser iniciado tratamento com EPCLUSA. Pacientes coinfectados com VHC/VHB estão em risco de reativação e devem ser monitorados e acompanhados conforme os guias clínicos atuais.

- Cirrose de Classe C de CPT

A segurança e eficácia de Epclusa não foram avaliadas em pacientes com cirrose de Classe C de CPT (ver seções 9. REAÇÕES ADVERSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- Pacientes com transplante hepático

A segurança e eficácia de Epclusa no tratamento da infecção por VHC em pacientes pós-transplante hepático não foram avaliadas. O tratamento com Epclusa de acordo com a posologia recomendada (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR) deve ser orientado por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos para o paciente individual.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez - Categoria B

A quantidade de dados sobre a utilização de sofosbuvir, velpatasvir ou Epclusa em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

- Sofosbuvir

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver seção 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Não foi possível estimar na totalidade as margens de exposição atingidas com o sofosbuvir em ratos em relação à exposição humana com a dose clínica recomendada (ver seção 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- Velpatasvir

Os estudos em animais demonstraram uma possível ligação à toxicidade reprodutiva (ver seção 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Como medida de precaução, não é recomendada a utilização de Epclusa durante a gravidez.

- Amamentação

Desconhece-se se o sofosbuvir, os metabólitos de sofosbuvir ou o velpatasvir são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de velpatasvir e de metabólitos de sofosbuvir no leite.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Por conseguinte, Epclusa não deve ser utilizado durante a amamentação.

- Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de Epclusa na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos de sofosbuvir ou velpatasvir na fertilidade.

Se a ribavirina for coadministrada com Epclusa, consulte a bula da ribavirina para recomendações detalhadas relativamente a gravidez, contracepção e amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os efeitos de Epclusa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como Epclusa contém sofosbuvir e velpatasvir, quaisquer interações que tenham sido identificadas com cada uma destas substâncias ativas individualmente podem ocorrer com Epclusa.

- Potencial de Epclusa para afetar outros medicamentos

O velpatasvir é um inibidor do transportador de fármacos P-gp, da proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP), do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1 e OATP1B3. A coadministração de Epclusa com medicamentos que são substratos destes transportadores pode aumentar a exposição a tais medicamentos. Consulte a Tabela 16 para exemplos de interações com substratos sensíveis à P-gp (digoxina), BCRP (rosuvastatina) e OATP (pravastatina).

- Potencial de outros medicamentos para afetar Epclusa

O sofosbuvir e o velpatasvir são substratos dos transportadores de fármacos P-gp e BCRP. O velpatasvir também é um substrato do transportador de fármacos OATP1B. Foi observada in vitro uma conversão metabólica lenta do velpatasvir pelo CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4. Medicamentos que são indutores potentes da P-gp ou indutores potentes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 [por ex., rifampicina, rifabutina, hipérico (erva de são joão), carbamazepina, fenobarbital e fenitoína] podem diminuir as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir, levando à redução do efeito terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir. A utilização destes medicamentos com Epclusa é contraindicada (ver seção 4.CONTRAINDIKAÇÕES). Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir a concentração plasmática do sofosbuvir ou velpatasvir, levando à redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração destes medicamentos com Epclusa não é recomendada (ver seção 4.CONTRAINDIKAÇÕES). A coadministração com medicamentos que inibem a P-gp ou a BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir. Medicamentos que inibem o OATP, CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 podem aumentar a concentração plasmática de velpatasvir. Não se esperam interações medicamentosas clinicamente significativas com Epclusa mediadas por inibidores da P-gp, BCRP, OATP ou CYP450; Epclusa pode ser coadministrado com inibidores da P-gp, BCRP, OATP e CYP.

- Pacientes em tratamento com antagonistas da vitamina K

Como a função hepática pode ser alterada durante o tratamento com Epclusa, recomenda-se um monitoramento rigoroso dos valores da Taxa Padrão Internacional - International Normalised Ratio (INR).

- Interações entre Epclusa e outros medicamentos

A Tabela 17 apresenta uma lista de interações medicamentosas estabelecidas ou que são, potencialmente, clinicamente significativas (onde o intervalo de confiança [IC] de 90% da razão da média geométrica pelos mínimos quadrados [GLSM, geometric least-squares mean] era semelhante “↔”, estava acima “↑”, ou estava abaixo “↓” dos limites de interação predeterminados). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com sofosbuvir/velpatasvir ou com velpatasvir e sofosbuvir como agentes individuais, ou são interações medicamentosas previstas, que podem ocorrer com sofosbuvir/velpatasvir. Esta tabela não é totalmente abrangente.

Tabela 17: Interações entre Epclusa e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos.				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO					
					A solubilidade de velpatasvir diminui com o aumento do pH. Prevê-se que os medicamentos que aumentam o pH gástrico diminuam a concentração de velpatasvir.
Antiácidos					
p. ex., hidróxido de alumínio ou hidróxido de magnésio; carbonato de cálcio (Aumento do pH gástrico)	Interação não estudada. Previsto: ↔ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Recomenda-se separar a administração do antiácido e de Epclusa em pelo menos 4 horas.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
Antagonistas dos receptores H ₂					
famotidina (dose única de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg) ^c	sofosbuvir	↔	↔		Os antagonistas dos recetores H ₂ podem ser administrados simultaneamente ou alternadamente com Epclusa numa dose que não exceda doses comparáveis a 40 mg de famotidina duas vezes por dia.
famotidina administrada simultaneamente com Epclusa ^d	velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
cimetidina ^e nizatidina ^e ranitidina ^e (Aumento do pH gástrico)					
famotidina (dose única de 40 mg)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg) ^c	sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
famotidina administrada 12 horas antes de epclusa ^d (Aumento do pH gástrico)	velpatasvir	↔	↔		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos.				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
Inibidores de bomba de prótons					
omeprazol (20 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg em jejum) ^c	sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Não se recomenda a coadministração com inibidores de bomba de prótons. Caso a coadministração seja considerada necessária, Epclusa deve ser administrado com alimentos e 4 horas antes do inibidor da bomba de prótons, numa dose que não exceda doses comparáveis a 20 mg de omeprazol.
	omeprazol administrado simultaneamente com Epclusa ^d	velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)	
lansoprazol ^e rabeprazol ^e pantoprazol ^e esomeprazol ^e (Aumento do pH gástrico)					
omeprazol (20 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir/velpatasvir (dose única de 400/100 mg após ingestão de alimentos) ^c	sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	omeprazol administrado 4 horas após Epclusa ^d (Aumento do pH gástrico)	velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Eplclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARRÍTMICOS					
amiodarona	Interação não estudada. Efeito sobre as concentrações de amiodarona, velpatasvir e sofosbuvir desconhecido.				Deve-se utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Eplclusa (ver Seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).
digoxina	Interação apenas estudada com velpatasvir. Previsto: ↔ sofosbuvir				A coadministração de Eplclusa com digoxina pode aumentar a concentração de digoxina. É necessária precaução e recomenda-se a monitorização das concentrações terapêuticas de digoxina quando esta é coadministrada com Eplclusa.
digoxina (dose única de 0,25 mg) ^f /velpatasvir (dose única de 100 mg) (Inibição da P-gp)	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado Previsto: ↔ velpatasvir				
	Observado:				
	digoxina	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTICOAGULANTES					
etexilato de dabigatrana (Inibição da P-gp)	Interação não estudada. Previsto: ↑ dabigatrana ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir				Recomenda-se a monitorização clínica, à procura de sinais de hemorragia e anemia, quando o etexilato de dabigatrana é coadministrado com Epclusa. Um teste de coagulação ajuda a identificar os pacientes com um maior risco de hemorragia devido ao aumento da exposição à dabigatrana.
ANTICÂNCER					
topotecano	↑ topotecano				A coadministração não é recomendada.
ANTICONVULSIVANTES					
carbamazepina fenitoína fenobarbital (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. Previsto: ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Epclusa é contraindicado com carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, indutores potentes da P-gp e do CYP (ver seção 4.CONTRAIINDICAÇÕES).
Oxcarbazepina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. Previsto: ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Prevê-se que a coadministração de Epclusa com oxcarbazepina diminua a concentração de sofosbuvir e velpatasvir, levando a uma redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração não é recomendada (ver seção 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIFÚNGICOS					
cetoconazol	Interação apenas estudada com velpatasvir Previsto: ↔ sofosbuvir				Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de cetoconazol.
cetoconazol (200 mg duas vezes por dia)/velpatasvir (dose única de 100 mg) ^d	Efeito sobre a exposição a cetoconazol não estudado. Previsto: ↔ cetoconazol				
(Inibição da P-gp e CYPs)	Observado: velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
itraconazol					
voriconazol					
posaconazol					
isavuconazol					
ANTIBACTERIANOS					
rifampicina (600 mg uma vez por dia)/sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^d	Efeito sobre a exposição a rifampicina não estudado. Previsto: ↔ rifampicina				Epclusa é contraindicado com rifampicina, um indutor potente da P-gp e do CYP (ver seção 4.CONTRAINDICAÇÕES).
(Indução da P-gp e CYPs)	Observado: sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19 ; 0,29)	↓ 0,28 (0,24 ; 0,32)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
rifampicina (600 mg uma vez por dia)/velpatasvir (dose única de 100 mg) (Indução da P-gp e CYPs)	Efeito sobre a exposição a rifampicina não estudado. Previsto: ↔ rifampicina				
	Observado:	↓	↓		
	velpatasvir	0,29 (0,23 ; 0,37)	0,18 (0,15 ; 0,22)		
rifabutina rifapentina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. Previsto: ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Epclusa é contraindicado com rifabutina, um indutor potente da P-gp e CYP (ver seção 4.CONTRAINDIKAÇÕES). Prevê-se que a coadministração de Epclusa com rifapentina diminua a concentração de sofosbuvir e velpatasvir, levando a uma redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração não é recomendada (ver seção 4.CONTRAINDIKAÇÕES).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos.				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIRRETROVIRAIS: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA					
Fumarato de tenofovir desoproxila	Epclusa demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir (inibição da P-gp). O aumento na exposição ao tenofovir (AUC e C _{max}) foi de aproximadamente 40-80% durante o tratamento em associação com Epclusa e fumarato de tenofovir desoproxila /entricitabina como parte de vários regimes contra o HIV. Os pacientes que utilizarem fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com Epclusa devem ser monitorizados para detecção de reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila. Consulte a bula do fumarato de tenofovir desoproxila para recomendações sobre monitorização renal.				
Efavirenz/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila (600/200/300 mg/uma vez por dia)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	efavirenz	↔	↔	↔	Prevê-se que a coadministração de Epclusa com efavirenz/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila diminua a concentração de velpatasvir. A coadministração de Epclusa com regimes com efavirenz não é recomendada (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
	sofosbuvir	↑ 1,2 (1,1, 1,7)	↔		
	velpatasvir	↓ 0,53 (0,43 ; 0,64)	↓ 0,47 (0,39 ; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
entricitabina/ rilpivirina / fumarato de tenofovir desoproxila (200/25/300 mg/uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	rilpivirina	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de entricitabina/ rilpivirina/ fumarato de tenofovir desoproxila.
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	
ANTIRRETROVIRAIS: INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV					
atazanavir potencializado com ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) + entricitabina/ fumarato de tenofovir	atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, atazanavir (potencializado com ritonavir) ou entricitabina/ fumarato de

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
desoproxila (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	tenofovir desoproxila.
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
ANTIRRETROVIRAIS: INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV					
darunavir potencializado com ritonavir (800 mg/100 mg uma vez por dia) + entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	darunavir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, darunavir (potencializado com ritonavir) ou entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila.
	ritonavir	↔	↔	↔	
	sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54 ; 0,71)	↓ 0,72 (0,66 ; 0,80)		
	velpatasvir	↓ 0,76 (0,65 ; 0,89)	↔	↔	
lopinavir potencializado com ritonavir (4x200 mg/50 mg uma vez por dia) + entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	lopinavir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, lopinavir (potencializado com ritonavir) ou entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila.
	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)	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIRRETROVIRAIS: INIBIDORES DA INTEGRASE					
raltegravir (400 mg duas vezes por dia) ^g + entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila (200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa, raltegravir ou entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila.
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	
elvitegravir/cobicistate/ entricitabina/fumarato de tenofovir alafenamida (150/150/200/10 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	elvitegravir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de elvitegravir/cobicistate/ entricitabina/fumarato de tenofovir alafenamida.
	cobicistate	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	tenofovir alafenamida	↔	↔		
	sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
elvitegravir/cobicistate/ entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila (150/150/200/300 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{c, d}	elvitegravir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de elvitegravir/cobicistate/ entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila.
	cobicistate	↔	↑ 1,2 (1,2; 1,3)	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
dolutegravir (50 mg uma vez por dia)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia)	dolutegravir	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de dolutegravir.
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	
tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				A coadministração não é recomendada.
SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS					
hipérico (erva de São João) (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. Previsto: ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir				Epclusa é contraindicado com hipérico, um indutor potente da P-gp e do CYP (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE					
rosuvastatina	Interação apenas estudada com velpatasvir Previsto: ↔ sofosbuvir				A coadministração de Epclusa com rosuvastatina aumenta a concentração de rosuvastatina, o que está associado a um aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. A rosuvastatina, numa dose que não ultrapasse os 10 mg, pode ser administrada com Epclusa.
rosuvastatina (dose única de 10 mg)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia) ^d (Inibição do OATP1B e BCRP)	Observado: rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado Previsto: ↔ velpatasvir				
pravastatina	Interação apenas estudada com velpatasvir Previsto: ↔ sofosbuvir				Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de pravastatina.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
pravastatina (dose única de 40 mg)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia) ^d (Inibição do OATP1B)	Observado: Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado Previsto: ↔ velpatasvir				
Atorvastatin	↑ atorvastatin				A coadministração de Epclusa com a atorvastatina deverá aumentar as concentrações de atorvastatina, que está associada ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Monitorar de perto as reações adversas associadas ao inibidor da HMG-CoA redutase, tais como miopatia e rabdomiólise.
Outras estatinas	Previsto: ↑ estatinas				Não se podem excluir interações com outros inibidores da HMG-CoA redutase. Quando coadministradas com Epclusa, deve ser efetuada uma monitorização cuidadosa das reações adversas relacionadas com as estatinas e deve ser considerada uma dose menor de estatinas, se for necessário.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
metadona (terapêutica de manutenção com metadona [30 a	R-metadona	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Epclusa ou de metadona.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos.				Recomendação com relação à coadministração com Eplclusa
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
130 mg/dia)/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) ^d	S-metadona	↔	↔	↔	
	sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
metadona	Interação apenas estudada com sofosbuvir Previsto: ↔ velpatasvir				
IMUNOSSUPRESSORES					
ciclosporina (dose única de 600 mg)/sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^f	ciclosporina	↔	↔		Não são necessários ajustes da dose de Eplclusa ou de ciclosporina.
	sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
ciclosporina (dose única de 600 mg)/velpatasvir (dose única de 100 mg) ^d	ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
tacrolímus (dose única de 5 mg) ^f /sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^d	tacrolímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Não são necessários ajustes da dose de Eplclusa ou de tacrolímus.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos.				Recomendação com relação à coadministração com Epclusa
	Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				
	Substância ativa	C _{max}	AUC	C _{min}	
	sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
tacrolimus	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado. Previsto: ↔ velpatasvir				
CONTRACEPTIVOS ORAIS					
norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) ^d	norelgestromina	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose dos contraceptivos orais.
	norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	etinilestradiol	↔	↔	↔	
norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia) ^d	norelgestromina	↔	↔	↔	
	norgestrel	↔	↔	↔	
	etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

- a. Razão média (IC de 90%) da farmacocinética dos fármacos coadministrados com um medicamento do estudo isolado ou em associação com ambos os medicamentos do estudo. Sem efeito = 1,00.
- b. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.
- c. Administrado como Epclusa.
- d. Ausência de ligações de interação farmacocinética 70-143%.
- e. Estes são medicamentos dentro de uma classe na qual se podem prever interações semelhantes.
- f. Limites de equivalência/bioequivalência 80-125%.
- g. Ausência de ligações de interação farmacocinética 50-200%.

Outras formas de interação

A melhora da função hepática como resultado do tratamento do vírus da Hepatite C com antivirais de ação direta pode requerer a monitorização de parâmetros laboratoriais relevantes em pacientes suscetíveis (por exemplo, Razão Normalizada Internacional (RNI) em pacientes que tomam antagonistas da vitamina K, níveis de glicose no sangue em pacientes diabéticos). Medicamentos concomitantes que são significativamente afetados por alterações na função hepática (por exemplo, inibidores da calcineurina) podem requerer monitoramento ou modificação da dose para assegurar eficácia continuada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar à temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: o comprimido revestido de Epclusa é vermelho, em forma de losango, gravado com "GSI" de um lado e com "7916" do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Epclusa deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de pacientes com infecção por VHC.

A dose recomendada de Epclusa é de um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Tabela 18: Tratamento recomendado e duração

População de pacientes ^a	Tratamento e duração
Pacientes sem cirrose e pacientes com cirrose compensada infectados com VHC genótipos 1, 2, 3, 4, 5, 6	Epclusa durante 12 semanas
Pacientes sem cirrose e pacientes com cirrose compensada, coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em um regime estável de terapia antirretroviral (HIV RNA < 50 cópias/mL), com VHC genótipos 1, 2, 3 e 4	
Pacientes com cirrose descompensada infectados com VHC genótipos 1, 2, 3 e 4	Epclusa + ribavirina durante 12 semanas

a. Inclui pacientes com VHC recorrente pós-transplante hepático (ver seção 5.AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Quando utilizado em associação com a ribavirina, consulte também a bula da ribavirina.

Os pacientes devem ser instruídos a engolir o comprimido inteiro com ou sem alimentos (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Devido ao sabor amargo, recomenda-se que o comprimido revestido não seja mastigado ou esmagado.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

É recomendada a seguinte posologia nos casos em que a ribavirina é repartida em duas doses diárias e administrada com alimentos:

Tabela 19: Orientações relativas à posologia de ribavirina quando administrada com Epclusa em pacientes com cirrose descompensada

Paciente	Dose de ribavirina
Cirrose de Classe B CPT pré-transplante	1.000 mg por dia em pacientes com um peso < 75 kg e 1.200 mg em pacientes com um peso ≥ 75 kg
Cirrose de Classe C de CPT pré-transplante Classe B ou C de CPT pós-transplante	Dose inicial de 600 mg, que pode ser aumentada gradualmente até um máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg em pacientes com um peso < 75 kg e 1.200 mg em pacientes com um peso ≥ 75 kg), se for bem tolerada. Se a dose inicial não for bem tolerada, a dose deverá ser diminuída conforme clinicamente indicado com base nos níveis da hemoglobina.

Se a ribavirina for utilizada em pacientes infectados com genótipo 3 com cirrose compensada (pré- ou pós-transplante) a dose de ribavirina recomendada é de 1.000/1.200 mg (1.000 mg em pacientes com um peso < 75 kg e 1.200 mg em pacientes com um peso ≥ 75 kg).

Para modificação da dose de ribavirina, consulte a bula da ribavirina.

Os pacientes devem ser informados de que se ocorrerem vômitos no período de 3 horas após a administração da dose, devem tomar um comprimido de Epclusa adicional. Se ocorrerem vômitos mais de 3 horas após a administração da dose de Epclusa, não é necessária uma dose adicional (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Se houver omissão de uma dose de Epclusa e isto acontecer no período de 18 horas após a hora normal, os pacientes devem ser instruídos a tomar o comprimido assim que possível e a tomar a dose seguinte à hora habitual. Se isto acontecer após 18 horas, então os pacientes devem ser instruídos a esperar e tomar a dose seguinte de Epclusa no horário habitual. Os pacientes devem ser instruídos a não tomar uma dose dobrada de Epclusa.

- Pacientes que não responderam previamente ao tratamento com um regime contendo um inibidor da NS5A

Pode ser considerado o tratamento com Epclusa + ribavirina durante 24 semanas em pacientes que falharam ao tratamento num regime com NS5A e que sejam considerados em risco elevado de progressão clínica da doença e que não tenham opções de tratamento alternativas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Idosos

Não é necessário ajuste posológico em pacientes idosos (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- Comprometimento renal

Não é necessário um ajuste posológico de Epclusa em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. A segurança e eficácia de Epclusa não foram avaliadas em pacientes com comprometimento renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) ou com doença renal terminal (DRT) necessitando de hemodiálise (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste posológico de Epclusa em pacientes com comprometimento hepático leve, moderado ou grave (Classe A, B ou C de CPT) (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A segurança e eficácia de Epclusa foram avaliadas em pacientes com cirrose de Classe B de CPT, mas não foram avaliadas em pacientes com cirrose de Classe C de CPT (ver seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- População pediátrica

A segurança e eficácia de Epclusa em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Se o Epclusa for administrado com Ribavirina, verifique a bula da ribavirina para verificar a descrição das reações adversas associadas à ribavirina.

Estudos clínicos

Reações adversas em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada

Os dados das reações adversas do Epclusa em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada foram derivadas de três Estudos Clínicos de fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 e ASTRAL-3) que avaliou um total de 1035 indivíduos infectados com o VHC genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sem cirrose ou com cirrose compensada, que receberam EPCLUSA por 12 semanas. Epclusa foi estudado em estudos placebo e ativo-controlados.

A proporção de indivíduos que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a eventos adversos foi 0,2% para os pacientes que receberam Epclusa por 12 semanas.

As seguintes reações adversas (eventos adversos avaliados pelo investigador como causalmente relacionados), todos os graus, observadas em mais que ou igual a 5% dos pacientes recebendo tratamento com Epclusa por 12 semanas no ASTRAL-1 incluem:

- Reação adversa muito comum (>1/10): dor de cabeça (22%) e fadiga (15%).
- Reação adversa comum (>1/100 e ≤1/10): náusea (9%), astenia (5%) e insônia (5%).

Dos pacientes recebendo Epclusa que apresentaram estas reações adversas, 79% teve uma reação adversa de severidade moderada (grau 1). Com exceção de astenia, cada uma destas reações adversas ocorreu em uma frequência similar ou mais frequentemente em indivíduos tratados com placebo em comparação com indivíduos tratados com Epclusa (astenia: grupos de 3% versus 5% para o placebo e Epclusa, respectivamente).

As reações adversas observadas em pacientes tratados com Epclusa no ASTRAL-2 e ASTRAL-3 foram consistentes com aqueles observados no ASTRAL-1. Irritabilidade também foi uma reação adversa comum observada em mais que ou igual a 5% dos indivíduos tratados com Epclusa no ASTRAL-3.

Reações adversas em pacientes coinfetados com VHC e HIV-1

A avaliação da segurança do Epclusa em pacientes coinfetados com VHC/HIV-1 foi baseada em um Estudo clínico aberto (ASTRAL-5) em 106 pacientes que estavam em terapia antirretroviral estável. O perfil de segurança em pacientes coinfetados com VHC/HIV-1 foi semelhante ao observado em indivíduos monoinfetados pelo VHC. As reações adversas muito comuns nos pacientes foram fadiga (22%) e dor de cabeça (10%).

Reações adversas em pacientes com cirrose descompensada

A avaliação da segurança do Epclusa em pacientes infectados com o VHC com genótipo 1, 2, 3, 4 ou 6 com cirrose descompensada foi baseado em um Estudo clínico fase 3 (ASTRAL-4) incluindo 87 pacientes que receberam Epclusa e ribavirina por 12 semanas. Todos os 87 sujeitos tinham cirrose de Child-Pugh B na triagem. No primeiro dia de tratamento com Epclusa e ribavirina, 6 pacientes e 4 pacientes foram avaliados com cirrose de Child-Pugh A e de Child-Pugh C, respectivamente.

As reações adversas muito comuns (eventos adversos avaliados pelo investigador como causalmente relacionados) nos 87 pacientes que receberam Epclusa e ribavirina por 12 semanas foram: fadiga (32%), anemia (26%), náuseas (15%), dor de cabeça (11%), insônia (11%) e diarreia (10%). Dos pacientes que apresentaram estas reações adversas, 98% tiveram reações adversas de leve a moderada severidade.

Um total de 4 (5%) dos pacientes descontinuaram permanentemente Epclusa e ribavirina, devido a um evento adverso; não houve nenhum evento adverso, levando a descontinuação que ocorreu em mais que 1 paciente.

Foi observada uma reação adversa muito comum em 23% e 7% dos pacientes tratados com Epclusa e ribavirina por 12 semanas, uma diminuição da hemoglobina durante o tratamento para menos do que 10 g/dL e 8,5 g/dL, respectivamente. A ribavirina foi descontinuada permanentemente em 17% dos indivíduos tratados com Epclusa e ribavirina por 12 semanas, devido a reações adversas.

Outras reações adversas relatadas em Estudos clínicos

As seguintes reações adversas ocorreram em menos de 5% dos pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada tratados com Epclusa por 12 semanas e foram incluídos devido à uma potencial relação causal.

- *Erupção cutânea (rash)*: No estudo ASTRAL-1, a erupção cutânea ocorreu em 2% dos pacientes tratados com Epclusa e em 1% dos pacientes tratados com placebo. Não ocorreu nenhuma reação adversa séria de erupção cutânea, todas as erupções foram leves ou moderadas em severidade.

- *Depressão*: No estudo ASTRAL-1, o humor deprimido ocorreu em 1% dos indivíduos tratados com Epclusa e não foi relatado por nenhum dos pacientes que tomaram placebo. Não ocorreu nenhuma reação adversa séria de humor deprimido e todos os eventos de humor deprimido foram leves ou moderados em severidade.

As seguintes reações adversas comuns ocorreram em indivíduos com cirrose descompensada (ASTRAL-4) tratados com Epclusa e ribavirina por 12 semanas e são incluídas devido à uma potencial relação causal.

- *Erupção cutânea (rash)*: Erupções cutâneas ocorreram em 5% dos pacientes tratados com Epclusa e ribavirina. Não ocorreu nenhuma reação adversa séria de erupção cutânea, todas as erupções foram leves ou moderadas em severidade.

Anormalidades laboratoriais

Elevações da lipase: No ASTRAL-1, isolado, elevações da lipase assintomáticas maiores que 3xULN (limite superior da normalidade) foram observadas em 3% e 1% dos pacientes tratados com Epclusa e placebo por 12 semanas, respectivamente; e em 6% e 3% dos pacientes tratados com Epclusa no ASTRAL-2 e ASTRAL-3, respectivamente.

No Estudo clínico de fase 3 em indivíduos com cirrose descompensada (ASTRAL-4), a lipase foi avaliada quando os valores de amilase foram maiores que ou igual a 1.5xULN (limite superior da normalidade). Isoladas, elevações da lipase assintomática maiores que 3xULN (limite superior da normalidade) foram observadas em 2% dos pacientes tratados com Epclusa com ribavirina por 12 semanas.

Creatina quinase: No ASTRAL-1, isolado, elevações assintomáticas da creatina quinase maiores ou iguais a 10xULN (limite superior da normalidade) foram relatadas em 1% e 0% dos indivíduos tratados com EPCLUSA e placebo por 12 semanas, respectivamente; e em 2% e 1% dos indivíduos tratados com EPCLUSA no ASTRAL-2 e 3-ASTRAL, respectivamente.

No Estudo clínico fase 3 com cirrose descompensada (ASTRAL-4), isolado, elevações da creatina quinase assintomáticas maiores ou iguais a 10xULN (limite superior da normalidade) foram relatadas em 1% dos pacientes tratados com Epclusa e ribavirina por 12 semanas.

Bilirrubina indireta: Um aumento da bilirrubina indireta em até 3 mg/dL acima da linha de base foram verificados em pacientes coinfectados com VHC/HIV-1 tratados com Epclusa e um regime antirretroviral baseado em atazanavir/ritonavir. Os valores elevados da bilirrubina indireta não foram associados com eventos adversos clínicos e todas os pacientes completaram 12 semanas de Epclusa sem ajuste de dose ou interrupção do tratamento do Epclusa ou dos HIV agentes antirretroviral.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após a aprovação do sofosbuvir. Como essas reações pós-comercialização foram relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar fielmente sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição do medicamento.

Distúrbios cardíacos

- Bradicardia sintomática grave tem sido relatada em pacientes que tomam amiodarona ao iniciar o tratamento com um regime contendo sofosbuvir (Veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- Erupções cutâneas, às vezes com bolhas ou inchaço parecido com angioedema.
- Angioedema.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As doses mais elevadas documentadas de sofosbuvir e velpatasvir foram, respectivamente, de uma dose única de 1.200 mg e de uma dose única de 500 mg. Nestes estudos em voluntários saudáveis, não se observaram efeitos indesejáveis nestes níveis de dose e os eventos adversos tiveram uma frequência e gravidade semelhantes aos que foram notificados nos grupos do placebo. Desconhecem-se os efeitos de doses/exposições mais elevadas.

Não existe um antídoto específico para a superdose com Epclusa. Caso ocorra uma superdose, o paciente deve ser monitorizado quanto a sinais de toxicidade. O tratamento da superdose com Epclusa consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. A hemodiálise pode remover eficazmente o metabólito circulante predominante do sofosbuvir, o GS 331007, com uma razão de extração de 53%. É improvável que a hemodiálise resulte numa remoção significativa de velpatasvir, dado que o velpatasvir está altamente ligado às proteínas plasmáticas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.0929.0003

Farmacêutica responsável: Denise Sunagawa

CRF-DF 7129

EPCLUSA®

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Fabricado por:

Patheon, Inc., Mississauga, Ontario, Canada

Embalado por:

Patheon, Inc., Mississauga, Ontário, Canadá ou AndersonBrecon, Inc., Rockford, IL, USA (vide cartucho)

Importado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, 15º andar, Vila São Francisco

São Paulo - SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

SAC 0800 7710744

sac@gilead.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/03/2019.

BR-FEB19-EU-NOV16-CCDv7

Histórico de Alterações da Bula

EPCLUSA

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2019		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2019		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2019	6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 MG + 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 28
26/02/2019	0182281191	10458 – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de bula – RDC 60/12	08/05/2017	0871275/17-1	10464 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	25/06/2018	NA	VP/VPS	400 MG + 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 28