

# EPCLUSA® SOFOSBUVIR 400 mg VELPATASVIR 100 mg



## Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina.

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de EPCLUSA® contiene:

Sofosbuvir	400 mg
Velpatasvir	100 mg

Excipientes: Copovidona, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico\*, Dióxido de titanio\*, Macrogol 3350\*, Talco\*, Óxido de hierro rojo\* c.s.  
\* Se refiere a los componentes del Opadry II Rosa B5F94644.

### 1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico; antiviral de acción directa.

Código ATC: J05AP55.

### 2. INDICACIONES Y USO

EPCLUSA® está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes de 12 años de edad y mayores o que pesen al menos 30 kg.

### 3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 3.1 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de EPCLUSA® contienen sofosbuvir y velpatasvir. Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Velpatasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC.

Los comprimidos de EPCLUSA® son de color rosado y forma de rombo, y con «GSJ» grabado por un lado y «7916» por el otro.

Los comprimidos de EPCLUSA® se administran por vía oral.

#### 3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

##### 3.2.1 Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como finalizador de cadena. GS-461203 (el metabolito activo de sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Velpatasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC. Los estudios *in vitro* de selección de resistencias y resistencia cruzada indican que el efecto de velpatasvir sobre la NS5A es su modo de acción.

##### 3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

###### Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir se han evaluado en sujetos adultos sanos y en pacientes con hepatitis C crónica. Tras la administración oral de EPCLUSA®, sofosbuvir se absorbió rápidamente y la mediana de la concentración plasmática máxima se observó 1 hora después de la administración. La mediana de la concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó 3 horas después de la administración. La mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de velpatasvir se observó a las 3 horas después de la administración.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias del AUC<sub>0-24</sub> de sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) y velpatasvir (n = 1.425) en situación de equilibrio fueron de 1.260, 13.970 y 2.970 ng·h/mL, respectivamente. Las C<sub>max</sub> de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir en situación de equilibrio fueron de 566, 868 y 259 ng/mL, respectivamente. El AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> de sofosbuvir y GS-331007 fueron similares en los sujetos adultos sanos y en los pacientes con infección por el VHC. En comparación con los sujetos sanos (n = 331), el AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> de velpatasvir fueron un 37% y un 41% más bajos, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC.

#### Efectos de los alimentos

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de EPCLUSA® con una comida de contenido graso moderado (~600 kcal, 30% de grasa) o alto (~800 kcal, 50% de grasa) dio lugar a un aumento del 34% y del 21% del AUC<sub>0-24</sub> de velpatasvir, respectivamente, ya un aumento del 31% y 5% de la C<sub>max</sub> de velpatasvir, respectivamente. La comida de contenido graso moderado o alto aumentó el AUC<sub>0-24</sub> de sofosbuvir en un 60% y un 78%, respectivamente, pero no afectó considerablemente a la C<sub>max</sub> de sofosbuvir. La comida de contenido graso moderado o alto no alteró el AUC<sub>0-24</sub> de GS-331007, pero dio lugar a una disminución del 25% y del 37% de su C<sub>max</sub>, respectivamente. Las tasas de respuesta en los estudios de fase 3 fueron similares en los pacientes infectados por el VHC que recibieron EPCLUSA® acompañado o no de alimentos. EPCLUSA® se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

#### Distribución

El sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 61-65% y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/mL y 20 µg/mL. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [<sup>14</sup>C] fue de aproximadamente 0,7.

Velpatasvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en >99,5% y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 0,09 µg/mL y 1,8 µg/mL. Tras una dosis única de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [<sup>14</sup>C] osciló entre 0,52 y 0,67.

#### Biotransformación

El sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo nucleosídico farmacológicamente activo GS-461203. La vía metabólica de activación engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxiléster catalizada por la catepsina A (CatA) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosforamido por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la triada de la histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis nucleotídica de la pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede reabsorberse eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. Sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de las enzimas UGT1A1 o CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, GS-331007 representaba aproximadamente >90% de la exposición sistémica total.

Velpatasvir es un sustrato del CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 con recambio lento. Tras una dosis única de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, la mayor parte (>98%) de la radioactividad en el plasma era el fármaco parental. Los metabolitos identificados en plasma humano fueron el velpatasvir monohidroxilado y desmetilado. El velpatasvir inalterado es la principal forma presente en las heces.

#### Eliminación

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la recuperación total media de radioactividad [<sup>14</sup>C] fue superior al 92%, con una recuperación aproximada del 80%, el 14% y el 2,5% en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78%), mientras que el 3,5% se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007. La mediana de la vida media terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de EPCLUSA® fue de 0,5 y 25 horas, respectivamente.

Tras una dosis única por vía oral de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, la recuperación total media de radioactividad [<sup>14</sup>C] fue del 95%, con una recuperación aproximada del 94% y el 0,4% de las heces y la orina, respectivamente. Velpatasvir inalterado fue la principal forma en las heces, pues representó una media del 77% de la dosis administrada, seguida del velpatasvir monohidroxilado (5,9%) y el velpatasvir desmetilado (3,0%). Estos datos indican que la excreción biliar del fármaco parental era la principal vía de eliminación de velpatasvir. La mediana de la vida media terminal del velpatasvir tras la administración de EPCLUSA® fue de unas 15 horas.

#### Linealidad/no linealidad

El AUC del velpatasvir aumenta de forma casi proporcional a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 25 mg y 150 mg. Las AUC del sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 1.200 mg.

**Potencial de interacciones farmacológicas *in vitro* de sofosbuvir/velpatasvir**  
Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM, mientras que GS-331007 no lo es. El velpatasvir también es sustrato de la PTAO1B. *In vitro* se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4.

Velpatasvir es un inhibidor de los transportadores de fármacos gpP, PRCM, PTAO1B1 y PTAO1B3 y su participación en interacciones farmacológicas con estos transportadores se limita principalmente al proceso de absorción. A una concentración plasmática clínicamente relevante, el velpatasvir no es un inhibidor de los transportadores hepáticos bomba de exportación de sales biliares (BESB), proteína cotransportadora del taurocolato de sodio (PCTN), PTAO2B1, PTAO1A2 o transportador de cationes orgánicos (TCO) 1, de los transportadores renales TC02, TA01, TA03, proteína asociada a la multiresistencia 2 (PAM2) o proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (EMTF) 1, o de las enzimas CYP o uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos gpP, PRCM, PAM2, PCTN, PTAO1B1, PTAO1B3 y TCO1. GS-331007 no es un inhibidor de TA01, TC02 y EMTF1.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### Raza y sexo

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas a la raza o al sexo para sofosbuvir, GS-331007 o velpatasvir.

##### Pacientes de edad avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (18 a 82 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición al sofosbuvir, GS-331007 o velpatasvir.

##### Insuficiencia renal

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes adultos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe  $\geq 50$  y  $< 80$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), moderada (TFGe  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y grave (TFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes con NT que precisan hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe  $> 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC<sub>0-24h</sub> de sofosbuvir fue un 61%, un 107% y un 171% más alta en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-24h</sub> de GS-331007 fue un 55%, un 88% y un 451% más alta, respectivamente. En los pacientes con NT, el AUC<sub>0-24h</sub> del sofosbuvir fue un 28% más alta cuando el sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60% más alta cuando se administró 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente. El AUC<sub>0-24h</sub> de GS-331007 en los pacientes con NT tratados con sofosbuvir 1 hora antes o 1 hora después de la hemodiálisis fue al menos 10 y 20 veces mayor, respectivamente. GS-331007 se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 53%. Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, una hemodiálisis de 4 horas eliminó el 18% de la dosis administrada (ver sección 4).

La farmacocinética de velpatasvir se estudió con una dosis única de 100 mg del medicamento en pacientes adultos negativos para el VHC con insuficiencia renal grave (TFGe  $< 30$  mL/min por Cockcroft-Gault). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de velpatasvir entre sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal grave.

La farmacocinética de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir se estudió en sujetos infectados por el VHC con NT que requieren diálisis tratados con EPCLUSA® durante 12 semanas. El AUC<sub>0-24h</sub> en estado estacionario de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir aumentó en un 81%, 1719% y 41%, respectivamente, en comparación con los sujetos sin insuficiencia renal en los estudios de fase 2/3 de sofosbuvir/velpatasvir. No se observaron relaciones de exposición-seguridad en sujetos infectados con VHC con NT que requieren diálisis tratados con EPCLUSA®. No se requiere un ajuste de dosis de EPCLUSA® para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con NT que requieren diálisis.

##### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del medicamento durante 7 días en pacientes adultos infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el AUC<sub>0-24h</sub> del sofosbuvir fue un 126% y un 143% más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-24h</sub> de GS-331007 fue un 18% y un 9% más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (incluso la cirrosis descompensada) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición al sofosbuvir y a GS-331007.

La farmacocinética de velpatasvir se estudió con una dosis única de 100 mg del medicamento en pacientes adultos negativos para el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los sujetos con función hepática normal, la exposición plasmática total (AUC<sub>0-24h</sub>) del velpatasvir fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (incluso la cirrosis descompensada) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a velpatasvir (ver sección 4).

##### Peso corporal

En adultos, el peso corporal no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a sofosbuvir o a velpatasvir según un análisis farmacocinético poblacional.

##### Población pediátrica

Las exposiciones a sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores que recibieron dosis de sofosbuvir/

velpatasvir de 400 mg/100 mg por vía oral una vez al día fueron similares a las de los adultos que recibieron dosis de sofosbuvir/velpatasvir de 400 mg/100 mg una vez al día.

No se ha establecido la farmacocinética de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir en los pacientes pediátricos menores de 12 años de edad y que pesen  $< 30$  kg (ver sección 4).

### 3.2.3 Microbiología

#### Actividad antiviral

Los valores de concentración eficaz del 50% (CE<sub>50</sub>) de sofosbuvir y velpatasvir frente a replicones de longitud completa o quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5B y NS5A a partir de las capas se laboratorio se presentan en la tabla 1. Los valores de CE<sub>50</sub> de sofosbuvir y velpatasvir frente a aislamientos clínicos se presentan en la tabla 2.

**Tabla 1: Actividad de sofosbuvir y velpatasvir frente a replicones de laboratorio de longitud completa o quiméricos**

Genotipo del replicón	CE <sub>50</sub> de sofosbuvir, nM <sup>a</sup>	CE <sub>50</sub> de velpatasvir, nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>
6a	14 <sup>b</sup>	0,006-0,009
6e	ND	0,130 <sup>d</sup>

ND = No disponible. **a.** Valor medio de múltiples experimentos del mismo replicón de laboratorio. **b.** Se utilizaron para los análisis replicones quiméricos 1b estables portadores de genes NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a. **c.** Datos de diversas cepas de replicones de longitud completa con NS5A o replicones quiméricos con NS5A portadores de genes NS5A de longitud completa que contienen polimorfismos L31 o M31. **d.** Datos de un replicón quimérico con NS5A portador de los aminoácidos 9-184 de NS5A.

**Tabla 2: Actividad de sofosbuvir y velpatasvir frente a replicones transitorios que contienen NS5A o NS5B de aislamientos clínicos**

Genotipo del replicón	Replicones que contienen NS5B de aislamientos clínicos		Replicones que contienen NS5A de aislamientos clínicos	
	Número de aislamientos clínicos	Mediana de la CE <sub>50</sub> de sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de aislamientos clínicos	Mediana de la CE <sub>50</sub> de 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 = No disponible.

La presencia de suero humano al 40% no tuvo efectos sobre la actividad del sofosbuvir contra el VHC pero redujo 13 veces la actividad del velpatasvir contra el VHC frente a los replicones del VHC de genotipo 1a. La evaluación de sofosbuvir en combinación con velpatasvir no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC en las células con replicones.

## Resistencia

### En cultivos celulares

Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a sofosbuvir en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La sensibilidad reducida a sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria de la NSSB S282T en todos los genotipos de replicón estudiados. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de los genotipos 1 a 6 redujo la sensibilidad a sofosbuvir de 2 a 18 veces y disminuyó la capacidad de replicación viral en un 89% al 99% en comparación con el tipo salvaje correspondiente. En las pruebas bioquímicas, la capacidad del trifosfato activo de sofosbuvir (GS-461203) para inhibir la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresaban la sustitución S282T se vio reducida en comparación con su capacidad para inhibir la polimerasa NS5B recombinante de tipo salvaje, como indicó un aumento de 8,5 a 24 veces de la concentración inhibitoria del 50% (CI<sub>50</sub>).

La selección *in vitro* de replicones del VHC con sensibilidad reducida a velpatasvir se realizó en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a y 6a. Se seleccionaron variantes en las posiciones 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 y 93 asociadas a resistencia de la NSSA. Las variantes asociadas a resistencia (VAR) seleccionadas en 2 o más genotipos fueron F285, L311V y Y93H. La mutagénesis dirigida al sitio de las VAR conocidas de la NSSA mostró que las sustituciones que confieren una reducción >100 veces de la sensibilidad al velpatasvir son M28G, A92K y Y93H/N/R/W en el genotipo 1a, A92K en el genotipo 1b, C92Y y Y93H/N en el genotipo 2b, Y93H en el genotipo 3 y L311V y P32A/L/Q/R en el genotipo 6. Ninguna de las sustituciones individuales analizadas en los genotipos 2a, 4a o 5a confirió una reducción >100 veces de la sensibilidad al velpatasvir. Las combinaciones de estas variantes mostraron con frecuencia reducciones mayores de la sensibilidad a velpatasvir que las VAR singulares por sí solas.

### En estudios clínicos

#### Estudios en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada

En un análisis combinado de pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada que recibieron EPLCUSA® durante 12 semanas en tres estudios de fase 3, 12 pacientes (2 con genotipo 1 y 10 con genotipo 3) reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico. Un paciente adicional con infección por VHC de genotipo 3 en la situación basal estaba reinfestado por VHC de genotipo 1a en el momento del fracaso virológico y se le excluyó del análisis virológico. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 2, 4, 5 o 6 experimentó fracaso virológico.

De los 2 pacientes con fracaso virológico y genotipo 1, uno tenía virus con VAR de la NSSA surgida Y93H y el otro tenía virus con VAR de la NSSA surgidas L311V y Y93H en el momento del fracaso virológico. Ambos pacientes tenían virus en la situación basal que albergaban VAR de la NSSA. No se observó ninguna VAR inhibidora nucleosídica (INI) de la NSSB en el momento del fracaso en los 2 pacientes.

De los 10 pacientes con fracaso virológico y genotipo 3, Y93H se observó en los 10 pacientes en el momento del fracaso (en 6 de ellos, Y93H surgió después del tratamiento y 4 pacientes tenían Y93H en la situación basal y después del tratamiento). No se observó ninguna VAR IN de la NSSB en el momento del fracaso en los 10 pacientes.

#### Estudios en pacientes con cirrosis descompensada

En un estudio de fase 3 en pacientes con cirrosis descompensada que recibieron EPLCUSA® + RBV durante 12 semanas, 3 pacientes (1 con genotipo 1 y 2 con genotipo 3) reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 2 o 4 del grupo tratado con EPLCUSA® + RBV durante 12 semanas experimentó fracaso virológico.

El único paciente con fracaso virológico y VHC de genotipo 1 no tenía VAR de la NSSA o NSSB en el momento del fracaso.

De los 2 pacientes con fracaso virológico y genotipo 3, uno tenía VAR de la NSSA Y93H surgido en el momento del fracaso. Otro paciente tenía virus con Y93H en la situación basal y fracaso virológico y también presentó niveles bajos (<5%) de VAR IN de la NSSB N142I y E237G en el momento del fracaso. Los datos farmacocinéticos de este paciente eran compatibles con la falta de cumplimiento del tratamiento.

En este estudio, 2 pacientes tratados con EPLCUSA® durante 12 o 24 semanas sin ribavirina tenían NSSB S282T a niveles bajos (<5%) junto con L159F.

### Efecto de las variantes basales del VHC asociadas a resistencia sobre el resultado del tratamiento

#### Estudios en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre las VAR de la NSSA basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada en tres estudios clínicos de fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3). De los 1.035 pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir en los tres estudios clínicos de fase 3, se incluyó a 1.023 pacientes en el análisis de las VAR de la NSSA; se excluyó a 7 pacientes porque ni alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS12) ni presentaron fracaso virológico y se excluyó a 5 pacientes adicionales porque fracasó la secuenciación del gen NSSA. En el análisis combinado de los estudios de fase 3, los virus de 380/1.023 (37%) de los pacientes tenían VAR de la NSSA basales. Los pacientes infectados por el VHC de genotipo 2, 4 y 6 tenían mayor prevalencia de VAR de la NSSA (70%, 63% y 52%, respectivamente) en comparación con los pacientes infectados por el VHC de genotipo 1 (23%), genotipo 3 (16%) y genotipo 5 (18%).

Las VAR basales no tuvieron una repercusión relevante sobre las tasas de RVS12 en los pacientes infectados por el VHC de genotipo 1, 2, 4, 5 y 6, como se resume en la tabla 3. Los pacientes infectados por el genotipo 3 con el VAR de la NSSA Y93H en la situación basal tenían una tasa de RVS12 menor que los pacientes sin Y93H tras el tratamiento con EPLCUSA® durante 12 semanas, como se resume en la tabla 4. En el estudio ASTRAL-3, la VAR Y93H se detectó en la situación basal en el 9% de los pacientes tratados con EPLCUSA®.

Tabla 3: RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NSSA basales por genotipo del VHC (estudios ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3)

	EPLCUSA® 12 semanas			Total
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipos 2, 4, 5 o 6	
Con cualquier VAR de la NSSA basal	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	93% (373/380)
Sin VAR de la NSSA basales	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tabla 4: RVS12 en pacientes con y sin Y93H basal, valor de corte 1% (conjunto de la población de análisis de resistencia), ASTRAL-3

	EPLCUSA® 12 semanas		
	Todos los sujetos (n = 274)	Cirróticos (n = 80)	No cirróticos (n = 197)
Global IC del 95%	95,3% (263/274) 92,9% a 98,0%	91,3% (73/80) 82,8% a 96,4%	97,9% (190/194) 92,8% a 98,6%
RVS con Y93H IC del 95%	84,0% (21/25) 63,9% a 95,5%	50,0% (2/4) 6,8% a 93,2%	90,5% (19/21) 69,6% a 98,8%
RVS sin Y93H IC del 95%	96,4% (242/249) 94,3% a 98,9%	93,4% (71/76) 85,3% a 97,8%	98,8% (171/173) 95,9% a 99,9%

La VAR IN de la NSSB S282T no se detectó en la secuencia basal de la NSSB de ningún paciente en los estudios de fase 3. Se alcanzó una VAR12 en los 77 pacientes que presentaban VAR IN de la NSSB basales, entre ellas N142I, L159F, E/N237G, C/M289L/L, L320F/I/V, V321A/I y S282G + V321I.

### Estudios en pacientes con cirrosis descompensada (clase B de CTP)

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre las VAR de la NSSA basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada en un estudio de fase 3 (ASTRAL-4). De los 87 pacientes tratados con EPLCUSA® + RBV, se incluyó a 85 pacientes en el análisis de VAR de la NSSA; se excluyó a 2 pacientes porque ni alcanzaron una RVS12 ni presentaron fracaso virológico. Entre los pacientes que recibieron tratamiento con EPLCUSA® + RBV durante 12 semanas, el 29% (25/85) de los pacientes presentaban virus basales con VAR de la NSSA: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) y 50% (1/2) para los pacientes con VHC de genotipo 1, 2, 3 y 4, respectivamente. La RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NSSA basales en el grupo tratado con EPLCUSA® + RBV durante 12 semanas para este estudio se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NSSA basales por genotipo del VHC (estudio ASTRAL-4)

	EPLCUSA® + RBV 12 semanas			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipos 2 o 4	Total
Con cualquier VAR de la NSSA basal	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Sin VAR de la NSSA basales	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

El único paciente con genotipo 3 que tenía VAR de la NSSA basal y no consiguió alcanzar la RVS12 tenía la sustitución de la NSSA Y93H en la situación basal; los datos farmacocinéticos de este paciente eran compatibles con la no adherencia del tratamiento.

Tres pacientes del grupo tratado con EPLCUSA® + RBV durante 12 semanas presentaban VAR IN de la NSSB basales (N142I y L159F) y los tres pacientes alcanzaron la RVS12.

### Población pediátrica

La presencia de VAR de la NSSA y NSSB no afectó al resultado del tratamiento en el Estudio 1143; todos los pacientes con VAR IN de la NSSA (n = 16) o de la NSSB (n = 5) basales alcanzaron la RVS después de 12 semanas de tratamiento con EPLCUSA®.

### Resistencia cruzada

Los datos *in vitro* sugieren que la mayoría de las VAR de la NSSA que confieren resistencia a ledipasvir y a daclatasvir siguieron siendo sensibles a velpatasvir. Velpatasvir fue totalmente activo frente a la sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T de la NSSB, mientras que todas las sustituciones de la NSSA asociadas con resistencia a velpatasvir fueron plenamente sensibles a sofosbuvir. Tanto sofosbuvir como velpatasvir fueron plenamente activos frente a las sustituciones asociadas con resistencia a otras clases de antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores no nucleosídicos de la NSSB y los inhibidores de la proteasa NS3. No se ha evaluado la eficacia de EPLCUSA® en los pacientes en quienes ha fracasado un tratamiento previo con otros regímenes que contienen un inhibidor de la NSSA.

## 4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con EPLCUSA® debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

## Posología

La dosis recomendada de EPLCLUSA® en adultos es de un comprimido de 400 mg/100 mg administrado por vía oral una vez al día, acompañado o no de alimentos (ver sección 3.2.2).

La dosis recomendada de EPLCLUSA® en pacientes de 12 a <18 años de edad o que pesen al menos 30 kg es un comprimido de 400 mg/100 mg, por vía oral, una vez al día acompañada o no de alimentos por 12 semanas (ver sección 3.2.2).

**Tabla 6: Tratamiento y duración recomendados para adultos independientes del genotipo de VHC**

Población de pacientes adultos*	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	EPLCLUSA® durante 12 semanas. Se puede contemplar la adición de ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (ver sección 8)
Pacientes con cirrosis descompensada	EPLCLUSA® + ribavirina durante 12 semanas.

a. Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático (ver sección 7.1).

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también el prospecto del medicamento que contiene ribavirina.

Se recomienda la siguiente posología para adultos cuando se divide ribavirina en dos dosis diarias y se administra con alimentos.

**Tabla 7: Guía para la posología de ribavirina cuando se administra con EPLCLUSA® en adultos con cirrosis descompensada**

Paciente adulto	Dosis de ribavirina
Cirrosis de clase B de Child Pugh Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los que pesen ≥75 kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg, que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	

Si se utiliza ribavirina en los pacientes adultos infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (antes o después del trasplante) la dosis recomendada de ribavirina es de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes adultos que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes adultos que pesen ≥75 kg).

Para las modificaciones de la dosis de ribavirina, consulte el prospecto del medicamento que contiene ribavirina.

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 3 horas después de la administración, deben tomar un comprimido adicional de EPLCLUSA®. Si vomitan en un periodo posterior a las 3 horas después de la administración, no hace falta tomar ninguna dosis adicional de EPLCLUSA® (ver sección 8).

Si se omite una dosis de EPLCLUSA® y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen el comprimido lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración y se ha omitido la dosis de EPLCLUSA®, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de EPLCLUSA® a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de EPLCLUSA®.

**Pacientes adultos en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A**  
Se puede contemplar EPLCLUSA® + ribavirina durante 24 semanas (ver sección 7.1).

**Pacientes de edad avanzada**  
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 3.2.2).

**Insuficiencia renal**  
No es necesario ajustar la dosis de EPLCLUSA® en los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis (ver sección 3.2.2). Cuando se utilice EPLCLUSA® en combinación con ribavirina, consultar también la Información para Prescribir de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min (ver sección 3.2.2).

**Insuficiencia hepática**  
No es necesario ajustar la dosis de EPLCLUSA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT, ver sección 3.2.2). Se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPLCLUSA® en los pacientes con cirrosis de clase B de CPT, pero no en los pacientes con cirrosis de clase C de CPT (ver las secciones 7.1 y 8).

**Población pediátrica**  
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EPLCLUSA® en niños menores de 12 años y que pesen menos de 30 kg.

## Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero, acompañado o no de alimentos (ver sección 3.2.2). Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar los comprimidos recubiertos con película.

## 5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos con película, de color rosado y forma de rombo y con «GS» grabado por un lado y «7916» por el otro.

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir.

## 6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Medicamentos que son indutores potentes de la glucoproteína P (gpP) o del citocromo P450 (CYP); (Carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan) (ver sección 7.2).

## 7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 7.1 GENERALES

EPLCLUSA® no se debe administrar de forma simultánea con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

### Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando regímenes que contienen sofosbuvir se utilizan en combinación con amiodarona. Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos con un tiempo más largo hasta su aparición, en su mayoría hasta 2 semanas después.

La amiodarona sólo se debe administrar a pacientes que toman EPLCLUSA® cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada vida media de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con EPLCLUSA®.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante o la han recibido recientemente, se les debe alertar de cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

### Co-infección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos fatales, durante o después del tratamiento con medicamentos antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por el VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

### Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A

No se dispone de datos clínicos para respaldar la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A. No obstante, de acuerdo a las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A que suelen observarse en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con otras pautas terapéuticas que contienen inhibidores de NS5A, la farmacología *in vitro* de velpatasvir y los resultados del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin exposición previa a NS5A y con VAR de la NS5A basales incluidos en los estudios ASTRAL, se puede contemplar el tratamiento con EPLCLUSA® + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, considerando de alto riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

### Uso con inductores moderados de la gpP o del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina, o rifampicina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPLCLUSA®. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con EPLCLUSA® (ver sección 7.2).

### Uso con ciertas pautas terapéuticas antiretrovirales contra el VIH

EPLCLUSA® ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el marco de EPLCLUSA® y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de EPLCLUSA® con el comprimido combinado a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrado de forma conjunta con un inhibi-

dor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben EPCLUSA® de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar el prospecto del tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

### Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inician el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará el tratamiento anti-diabético. Se debe informar al médico responsable del cuidado diabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

### Cirrosis de clase C de CPT

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA® en pacientes con cirrosis de clase C de CPT (ver las secciones 8).

### Pacientes receptores de un trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA® en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores de un trasplante hepático. El tratamiento con EPCLUSA® de conformidad con la posología recomendada (ver sección 4) debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EPCLUSA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Dado que EPCLUSA® contiene sofosbuvir y velpatasvir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con EPCLUSA®.

### Posibilidad de que EPCLUSA® afecte a otros medicamentos

Velpatasvir es un inhibidor del transportador de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de EPCLUSA® con medicamentos que son sustratos de estos transportado-

res puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Ver en la tabla 8 ejemplos de interacciones con sustratos sensibles de la gpP (digoxina), PRCM (rosuvastatina) y PTAO (pravastatina).

### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a EPCLUSA®

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. Velpatasvir también es sustrato del transportador de fármacos PTAO1B. *In vitro* se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Los medicamentos que son inductores potentes de la gpP o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan), pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir. El uso de dichos medicamentos con EPCLUSA® está contraindicado (ver sección 6). Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o del CYP (p. ej. efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina o rifapentina) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA®. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con EPCLUSA® (ver sección 7.1). La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gpP o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir. Los medicamentos que inhiben la PTAO, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de velpatasvir. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con EPCLUSA® mediadas por inhibidores de la gpP, PRCM, PTAO o CYP450; EPCLUSA® se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gpP, PRCM, PTAO y CYP.

### Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con EPCLUSA®, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

### Impacto de la terapia con AAD en medicamentos metabolizados por el hígado

La farmacocinética de los medicamentos que son metabolizados por el hígado (por ejemplo, medicamentos inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del VHC.

### Interacciones entre EPCLUSA® y otros medicamentos

En la tabla 8 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90% del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro "←→", se extendió por encima "↑", o se extendió por debajo "↓" de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con sofosbuvir/velpatasvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 8: Interacciones entre EPCLUSA® y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/ posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA®
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ</b>					
					La solubilidad del velpatasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de velpatasvir.
<i>Antiácidos</i>					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio (Aumento del pH gástrico)	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de EPCLUSA®.
<i>Antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub></i>					
Famotidina (40 mg en dosis única)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg en dosis única) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con EPCLUSA® a una dosis que no supere niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
Famotidina administrada simultáneamente con EPCLUSA® <sup>d</sup>	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</sup> (Aumento del pH gástrico)					
Famotidina (40 mg en dosis única)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg en dosis única) <sup>f</sup>	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
Famotidina administrada 12 horas antes de EPCLUSA® <sup>d</sup> (Aumento del pH gástrico)	Velpatasvir	↔	↔		

Medicamento por área terapéutica/ posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA®
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>					
Omeprazol (20 mg una vez al día)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg en dosis única en ayunas)  Omeprazol administrado simultáneamente con EPCLUSA® <sup>d</sup>  Lansoprazol* Rabeprazol* Pantoprazol* Esomeprazol*  (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		No se recomienda la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesaria la administración concomitante, entonces EPCLUSA® se debe administrar con alimentos y se debe tomar 4 horas antes del inhibidor de la bomba de protones a dosis máximas similares a omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg en dosis única con alimento)  Omeprazol administrado 4 horas después de EPCLUSA® <sup>d</sup>  (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>					
Amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, velpatasvir y sofosbuvir.				La administración concomitante de amiodarona con un régimen que contenga sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave. Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con EPCLUSA® (ver las secciones 7.1 y 9).
Digoxina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de EPCLUSA® con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica de digoxina cuando se administre de forma concomitante con EPCLUSA®.
Digoxina (0,25 mg en dosis única)/ velpatasvir (100 mg en dosis única)  (Inhibición de la gpP)	Efecto sobre la exposición al velpatasviro estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir  Observado: Digoxina			↑ 1,9 (1,7, 2,1)	
<b>ANTICOAGULANTES</b>					
Dabigatrán etexilato  (Inhibición de la gpP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ Dabigatrán ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administre dabigatrán etexilato de forma concomitante con EPCLUSA®. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición al dabigatrán.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.				Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con EPCLUSA®.
<b>ANTIÉPILÉPTICOS</b>					
Fenitoína Fenobarbital  (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA® está contraindicado con, fenobarbital y fenitoína (ver sección 6).
Carbamazepina  (Inducción de la gpP y de los CYPs)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Velpatasvir				EPCLUSA® está contraindicado con carbamazepina (ver sección 6)
	Observado: Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Oxcarbazepina  (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA® con oxcarbazepina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA®. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 7.1).
<b>ANTIFÚNGICOS</b>					
Ketoconazol	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/ velpatasvir (100 mg en dosis única) <sup>f</sup>  (Inhibición de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición al ketoconazol no estudiado. Previsto: ↔ Ketoconazol  Observado: Velpatasvir			↑ 1,3 (1,0, 1,6)	
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Isavuconazol					

Medicamento por área terapéutica/ posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA®	
	Activo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		
<b>ANTIMICROBACTERIANOS</b>						
Rifampicina (600 mg una vez al día) / sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>d</sup> (Inducción de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. Previsto: ↔ Rifampicina				EPCLUSA® está contraindicado con rifampicina (ver sección 6).	
	Observado: Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)			
Rifampicina (600 mg una vez al día) / velpatasvir (100 mg en dosis única) (Inducción de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. Previsto: ↔ Rifampicina				EPCLUSA® está contraindicado con rifampicina (ver sección 6).	
	Observado: Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)			
Rifabutina (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Velpatasvir				EPCLUSA® está contraindicado con rifabutina (ver sección 6).	
Rifapentina (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA® con rifapentina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA®. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 7.1).	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>						
Tenofovir disoproxil fumarato					EPCLUSA® ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir (inhibición de la gpP). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C <sub>min</sub> ) fue alrededor del 40-80% durante el tratamiento concomitante con EPCLUSA® y tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de diversas pautas terapéuticas contra el VIH.  Los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato y EPCLUSA® de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato. Consultar el prospecto de los productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 7.1).	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Efavirenz Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔ ↔ ↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↔ ↔ ↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↔ ↔ ↓ 0,43 (0,36, 0,52)	Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA® con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato reduzca la concentración de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de EPCLUSA® con pautas que contengan efavirenz (ver sección 7.1).
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Rilpivirina Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>						
Atazanavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día) / sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Atazanavir Ritonavir Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↔ ↔ ↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↔ ↔ ↔ ↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 1,4 (1,2, 1,6) ↑ 1,3 (1,5, 1,4) ↑ 4,0 (3,6, 4,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,6) ↑ 1,3 (1,5, 1,4) ↑ 4,0 (3,6, 4,5)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de atazanavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día) / sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Darunavir Ritonavir Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↔ ↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↔ ↔ ↓ 0,72 (0,66, 0,80)	↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de darunavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
Lopinavir potenciado con ritonavir (4 x 200 mg/50 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día) / sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Lopinavir Ritonavir Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↔ ↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↔ ↔ ↓ 0,7 (0,6, 0,8)	↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de lopinavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>						
Raltegravir (400 mg dos veces al día) <sup>b</sup> + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día) / sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Raltegravir Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

Medicamento por área terapéutica/ posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA®
	Activo	C <sub>mix</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200 mg/10 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 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/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150/150/200 mg/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>					
Hierba de San Juan (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			EPCLUSA® está contraindicado con hierba de San Juan (ver sección 6).	
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>					
Atorvastatina (40 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dos veces al día) <sup>f</sup>	<i>Observado:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de atorvastatina.	
Rosuvastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir			La administración concomitante de EPCLUSA® con rosuvastatina aumenta la concentración de rosuvastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis. La rosuvastatina se puede administrar con EPCLUSA® a una dosis que no supere los 10 mg.	
Rosuvastatina (10 mg en dosis única) / velpatasvir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B y de la PRCM)	<i>Observado:</i> Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
Efecto sobre la exposición al velpatasvir estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir					
Pravastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir			No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de pravastatina.	
Pravastatina (40 mg en dosis única) / velpatasvir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B)	<i>Observado:</i> Pravastatina	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
Efecto sobre la exposición al velpatasvir estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir					
Otras estatinas	<i>Previsto:</i> ↑ Estatinas			No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con EPCLUSA®, se debe instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas si es necesario.	
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>					
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg diarios])/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>f</sup>	R-metadona	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Metadona	Interacción estudiada solo con sofosbuvir. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
<b>INMUNODEPRESORES</b>					
Ciclosporina (600 mg en dosis única) / sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↔		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA® ni de ciclosporina al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)		↑ 4,5 (3,3, 6,3)	
Ciclosporina (600 mg en dosis única) / velpatasvir (100 mg en dosis única) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		



Medicamento por área terapéutica/ posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (Intervalo de confianza del 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPLUSA®
	Activo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Tacrolímicos (5 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>f</sup>	Tacrolímicos	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		No es necesario ajustar la dosis de EPLUSA® ni de tacrolímicos al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de tacrolímicos.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolímicos	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>					
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>f</sup>	Norelgestromina	↔↔	↔↔	↔↔	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales.
	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 una vez al día) <sup>f</sup>	Norelgestromina	↔↔	↔↔	↔↔	
	Norgestrel	↔↔	↔↔	↔↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Cociente de medias (IC del 90%) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del estudio solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00. b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos. c. Administrado como EPLUSA®. d. Límites de

ausencia de interacción farmacocinética del 70-143%. e. Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares. f. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125%. g. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200%.

### 7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### Sofosbuvir

No se pudo detectar exposición a sofosbuvir en los estudios en roedores, probablemente debido a la elevada actividad de esterasas, y se utilizó en cambio la exposición al metabolito principal GS-331007 para estimar los márgenes de exposición.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos murinos *in vivo*. No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos con sofosbuvir. Sofosbuvir no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas.

Sofosbuvir no fue carcinógeno en los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratón y rata a exposiciones a GS-331007 hasta 15 y 9 veces, respectivamente, mayores que la exposición humana.

#### Velpatasvir

Velpatasvir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos de ratas *in vivo*.

Velpatasvir no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2 ni en un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas a exposiciones a menos 50 veces y 5 veces superiores a la exposición en humanos, respectivamente.

Velpatasvir no produjo efectos adversos sobre el apareamiento y la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de toxicidad del desarrollo en ratón y rata con velpatasvir a exposiciones con un AUC aproximadamente 31 y 6 veces superior, respectivamente, a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No obstante, se indicó un posible efecto teratogénico en conejos donde se observó un aumento de las malformaciones viscerales totales en animales expuestos a exposiciones con un AUC de hasta 0,7 veces la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No se conoce la relevancia humana de este dato. Velpatasvir no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas a exposiciones con un AUC aproximadamente 5 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

### 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sofosbuvir, velpatasvir o EPLUSA® en mujeres embarazadas.

#### Sofosbuvir

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 7.3). No se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para el sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 7.3).

#### Velpatasvir

Los estudios en animales han mostrado una posible relación con la toxicidad para la reproducción (ver sección 7.3).

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de EPLUSA® durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si sofosbuvir, los metabolitos de sofosbuvir o velpatasvir se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que velpatasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, EPLUSA® no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de EPLUSA® sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de sofosbuvir o velpatasvir sobre la fertilidad.

Si se administra ribavirina de forma concomitante con EPLUSA®, consultar el prospecto de la ribavirina para obtener recomendaciones detalladas acerca del embarazo, la anticoncepción y la lactancia.

#### Uso pediátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración* (4) y *Farmacocinética* (3.2.2).

#### Uso geriátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración* (4) y *Farmacocinética* (3.2.2).

#### Insuficiencia renal e insuficiencia hepática

Ver secciones *Posología y forma de administración* (4) y *Farmacocinética* (3.2.2).

### 8. ESTUDIOS CLÍNICOS

#### Adultos

La eficacia de EPLUSA® se evaluó en tres estudios de fase 3 en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 con o sin cirrosis compensada, en un estudio de fase 3 en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 con cirrosis descompensada, un estudio de fase 3 en pacientes coinfectados con VHC/VIH-1 con infección por el VHC de genotipos 1 a 6, y un estudio de Fase 2 en pacientes con infección por el VHC y NT que requerían diálisis, como se resume en la tabla 9.

Tabla 9: Estudios realizados con EPLUSA® en pacientes adultos con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Estudio	Población	Grupos del estudio (número de pacientes tratados)
ASTRAL-1	Genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	EPLUSA® 12 semanas (624) Placebo 12 semanas (116)
ASTRAL-2	Genotipo 2 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	EPLUSA® 12 semanas (134) SOF + RBV 12 semanas (132)

Estudio	Población	Grupos del estudio (número de pacientes tratados)
ASTRAL-3	Genotipo 3 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	EPCLUSA® 12 semanas (277) SOF + RBV 24 semanas (275)
ASTRAL-4	Genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ST y CT, con cirrosis de clase B de CPT descompensada	EPCLUSA® 12 semanas (90) EPCLUSA® + RBV 12 semanas (87) EPCLUSA® 24 semanas (90)
ASTRAL-5	Genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada, con infección por VHC/WHI-1	EPCLUSA® 12 semanas (106)
GS-US-342-4062	ST y CT, con y sin cirrosis, con NT que requerían diálisis	EPCLUSA® 12 semanas (59)

ST = pacientes sin tratamiento previo. CT = pacientes con tratamientos previos (incluido en quienes ha fracasado una pauta basada en peginterferón alfa + ribavirina con o sin un inhibidor de la proteasa del VHC).

La dosis de ribavirina se administraba en función del peso (1.000 mg diarios administrados en dos dosis divididas para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los ≥75 kg) y en dos dosis divididas cuando se utiliza en combinación con sofosbuvir en los estudios ASTRAL-2 y ASTRAL-3 o en combinación con EPCLUSA® en el estudio ASTRAL-4. Se realizaron ajustes de la dosis de ribavirina de conformidad con la ficha técnica de la ribavirina. Durante los estudios clínicos, los valores séricos de ARN del VHC se determinaron con la prueba de VHC COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (versión 2.0) con un límite inferior de cuantificación (LIdC) de 15 UI/mL. La respuesta virológica sostenida (RVS12), definida como niveles de ARN del VHC inferiores al LIdC a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento, fue la variable principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC.

#### Estudios clínicos en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada

##### Adultos infectados por el VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 y 6: ASTRAL-1 (estudio 1138)

ASTRAL-1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con EPCLUSA® en comparación con 12 semanas de placebo en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 o 6. Se aleatorizó a los pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4 o 6 en proporción 5:1 al tratamiento con EPCLUSA® durante 12 semanas o placebo durante 12 semanas. Los pacientes con infección por el VHC de genotipo 5 se incluyeron en el grupo de EPCLUSA®. La aleatorización se estratificó en función del genotipo del VHC (1, 2, 4, 6 e indeterminado) y la presencia o ausencia de cirrosis.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre el grupo de EPCLUSA® y el del placebo. De los 740 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 56 años (intervalo: 18 a 82); el 60% de los pacientes eran varones, el 79% blancos, el 9% negros; el 21% tenían un índice de masa corporal basal de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>; las proporciones de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 eran del 53%, 17%, 19%, 5% y 7%, respectivamente; el 69% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 74% tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/mL, el 19% tenían cirrosis compensada y el 32% habían recibido tratamiento previo.

En la tabla 10 se presenta la RVS12 para el estudio ASTRAL-1 por genotipo del VHC. Ningún paciente del grupo del placebo alcanzó la RVS12. (Ver tabla 10).

##### Adultos infectados por el VHC de genotipo 2: ASTRAL-2 (estudio 1139)

ASTRAL-2 fue un estudio aleatorizado y abierto en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con EPCLUSA® en comparación con 12 semanas de tratamiento con SOF + RBV en pacientes con infección por el VHC de genotipo 2. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 al tratamiento con EPCLUSA® durante 12 semanas o SOF + RBV durante 12 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y la experiencia de tratamientos anteriores (sin tratamiento previo frente a quienes habían recibido tratamiento previo).

Tabla 10: RVS12 en el estudio ASTRAL-1 por genotipo del VHC

	EPCLUSA® 12 semanas (n = 624)							
	Total (todos los GT) (n = 624)	GT-1						
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)	GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (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)
Resultado para los pacientes sin RVS12								
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recaída <sup>a</sup>	<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Otros <sup>b</sup>	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotipo. **a.** El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento. **b.** Otros incluye

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. De los 266 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 58 años (intervalo: 23 a 81); el 59% de los pacientes eran varones, el 88% blancos, el 7% negros; el 33% tenían un índice de masa corporal basal de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>; el 62% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 80% tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/mL, el 14% tenían cirrosis compensada y el 15% habían recibido tratamiento previo. En la tabla 11 se presenta la RVS12 para el estudio ASTRAL-2.

Tabla 11: RVS12 en el estudio ASTRAL-2 (genotipo 2 del VHC)

	EPCLUSA® 12 semanas (n = 134)	SOF + RBV 12 semanas (n = 132)
RVS12	99% (133/134)	94% (124/132)
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/134	0/132
Recaída <sup>a</sup>	0/133	5% (6/132)
Otros <sup>b</sup>	1% (1/134)	2% (2/132)

**a.** El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento. **b.** Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

El tratamiento con EPCLUSA® durante 12 semanas demostró superioridad estadística (p = 0,018) sobre el tratamiento con SOF + RBV durante 12 semanas (diferencia terapéutica +5,2%; intervalo de confianza del 95%: +0,2% al +10,3%).

##### Adultos infectados por el VHC de genotipo 3: ASTRAL-3 (estudio 1140)

ASTRAL-3 fue un estudio aleatorizado y abierto en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con EPCLUSA® en comparación con 24 semanas de tratamiento con SOF + RBV en pacientes con infección por el VHC de genotipo 3. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 al tratamiento con EPCLUSA® durante 12 semanas o SOF + RBV durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y la experiencia de tratamientos anteriores (sin tratamiento previo frente a quienes habían recibido tratamiento previo).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. De los 552 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 52 años (intervalo: 19 a 76); el 62% de los pacientes eran varones, el 89% blancos, el 9% asiáticos, el 1% negros; el 20% tenían un índice de masa corporal basal de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>; el 61% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 70% tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/mL, el 30% tenían cirrosis compensada y el 26% habían recibido tratamiento previo. En la tabla 12 se presenta la RVS12 para el estudio ASTRAL-3.

Tabla 12: RVS12 en el estudio ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)

	EPCLUSA® 12 semanas (n = 277)	SOF + RBV 24 semanas (n = 275)
RVS12	95% (264/277)	80% (221/275)
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/277	<1% (1/275)
Recaída <sup>a</sup>	4% (11/276)	14% (38/272)
Otros <sup>b</sup>	1% (2/277)	5% (15/275)

**a.** El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento. **b.** Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

El tratamiento con EPCLUSA® durante 12 semanas demostró superioridad estadística (p <0,001) en comparación con el tratamiento con SOF + RBV durante 24 semanas (diferencia terapéutica +14,8%; intervalo de confianza del 95%: +9,6% al +20,0%).

a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

En la tabla 13 se muestran las RV512 para subgrupos seleccionados.

**Tabla 13: RV512 para subgrupos seleccionados en el estudio ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)**

RV512	EPLCUSA® 12 semanas		SOF + RBV 24 semanas <sup>a</sup>	
	Sin ningún tratamiento previo (n = 206)	Con tratamiento previo (n = 71)	Sin ningún tratamiento previo (n = 201)	Con tratamiento previo (n = 69)
Sin cirrosis	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Con cirrosis	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Se excluyó de este análisis de subgrupos a cinco pacientes que carecían de estado de cirrosis en el grupo de SOF + RBV durante 24 semanas.

**Estudios clínicos en pacientes con cirrosis descompensada: ASTRAL-4 (estudio 1137)**

ASTRAL-4 fue un estudio aleatorizado y abierto en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y cirrosis de clase B de CPT. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1:1 al tratamiento con EPLCUSA® durante 12 semanas, EPLCUSA® + RBV durante 12 semanas o EPLCUSA® durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función del genotipo del VHC (1, 2, 3, 4, 5, 6 e indeterminado). Las características demográficas y basales estaban equilibradas en todos los grupos de tratamiento. De los 267 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 59 años (intervalo: 40 a 73); el 70% de los pacientes eran varones, el 90% blancos, el 6% negros; el 42% tenían un índice de masa corporal basal de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>. Las proporciones de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 eran del 78%, 4%, 15%, 3% y <1% (1 paciente), respectivamente. No se incluyó a pacientes con infección por el VHC de genotipo 5. El 76% de los pacientes tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 56% tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/mL, el 55% habían recibido tratamiento previo, el 90% y el 95% de los pacientes tenían cirrosis de clase B de CPT y una puntuación del modelo de hepatopatía terminal (MELD) ≤15 en la situación basal, respectivamente. En la tabla 14 se presenta la RV512 para el estudio ASTRAL-4 por genotipo del VHC.

**Tabla 14: RV512 en el estudio ASTRAL-4 por genotipo del VHC**

	EPLCUSA® 12 semanas (n = 90)	EPLCUSA® + RBV 12 semanas (n = 87)	EPLCUSA® 24 semanas (n = 90)
RV512 global	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Genotipo 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Genotipo 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Genotipo 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Genotipo 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Genotipos 2, 4 o 6	100% (8/8) <sup>b</sup>	100% (6/6) <sup>b</sup>	86% (6/7) <sup>c</sup>

a. n = 4 para el genotipo 2 y n = 4 para el genotipo 4. b. n = 4 para el genotipo 2 y n = 2 para el genotipo 4. c. n = 4 para el genotipo 2, n = 2 para el genotipo 4 y n = 1 para el genotipo 6.

En la tabla 15 se presenta el resultado virológico para los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 o 3 en el estudio ASTRAL-4. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 2, 4 o 6 experimentó fracaso virológico.

**Tabla 15: Resultado virológico para los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 o 3 en el estudio ASTRAL-4**

	EPLCUSA® 12 semanas	EPLCUSA® + RBV 12 semanas	EPLCUSA® 24 semanas
Fracaso virológico (recada y fracaso durante el tratamiento)			
Genotipo 1 <sup>a</sup>	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotipo 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotipo 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotipo 3	43% (6/14)	15% (2 <sup>b</sup> /13)	42% (5 <sup>c</sup> /12)
Otros <sup>d</sup>	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 1 presentó fracaso virológico durante el tratamiento. b. Un paciente presentó fracaso virológico durante el tratamiento; los datos farmacocinéticos de este paciente eran compatibles con la no adherencia del tratamiento. c. Un paciente presentó fracaso virológico durante el tratamiento. d. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RV512 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

En la tabla 16 se presentan los cambios de los parámetros hallados en el sistema de puntuación CPT en pacientes que alcanzaron una RV512 en el estudio ASTRAL-4 (los 3 regímenes).

**Tabla 16: Cambios de los parámetros de la puntuación CPT desde la situación basal hasta las semanas 12 y 24 después del tratamiento en pacientes que alcanzaron una SVR12, ASTRAL-4**

	Albúmina	Bilirrubina	CIN	Ascitis	Encefalopatía
<b>Semana 12 después del tratamiento (N = 236), % (n/N)</b>					
Disminución de la puntuación (mejoría)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Sin cambio	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Aumento de la puntuación (empeoramiento)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Sin evaluación	7	7	7	7	7
<b>Semana 24 después del tratamiento (N = 236), % (n/N)</b>					
Disminución de la puntuación (mejoría)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Sin evaluación	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Aumento de la puntuación (empeoramiento)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Sin evaluación	23	23	23	23	23

Nota: La frecuencia basal de ascitis fue: 20% ninguna, 77% leve/moderada, 3% grave. La frecuencia basal de encefalopatía fue: 38% ninguna, 62% grado 1-2.

**Estudios clínicos en pacientes con coinfección por VHC/HIV-1 - ASTRAL-5 (estudio 1202)**

En ASTRAL-5 se evaluaron 12 semanas de tratamiento con EPLCUSA® en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3 o 4 que estaban coinfectados por el VIH-1 (se permitía el VHC de genotipos 5 y 6, pero no se incluyó a pacientes de este tipo). Los pacientes recibieron tratamiento antirretroviral estable contra el VIH-1 que incluyó emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o abacavir/lamivudina administrados con un inhibidor de la proteasa (atazanavir, darunavir o lopinavir) potenciado con ritonavir, rilpivirina, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/cobicistat. De los 106 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 57 años (intervalo: 25 a 72); el 86% de los pacientes eran hombres, el 51% blancos, el 45% negros; el 22% tenían un índice de masa corporal basal ≥30 kg/m<sup>2</sup>; 19 pacientes (18%) tenían cirrosis compensada y el 29% habían recibido tratamiento previo. El recuento medio total de CD4+ era de 598 células/μl (intervalo: 183 - 1.513 células/μl).

En la tabla 17 se presenta la RV512 para el estudio ASTRAL-5 por genotipo del VHC. (Ver tabla 17).

Se alcanzó una RV512 en los 19/19 pacientes con cirrosis. Ningún paciente tuvo un rebote del VIH-1 durante el estudio y los recuentos de CD4+ fueron estables durante el tratamiento.

**Estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal - estudio 4062**

El estudio 4062 fue un estudio clínico abierto que evaluó 12 semanas de tratamiento con EPLCUSA® en 59 pacientes infectados por el VHC con NT que requerían diálisis. Las proporciones de pacientes con genotipo 1, 2, 3, 4, 6 o infección indeterminada por el VHC fueron 42%, 12%, 27%, 7%, 3% y 9%, respectivamente. Al inicio, el 29% de los pacientes tenía cirrosis, el 22% había recibido tratamiento previo, el 32% había recibido un trasplante renal, el 92% estaba en hemodiálisis y el 8% en diálisis peritoneal; la media de la duración de la diálisis fue de 7,3 años (intervalo: de 0 a 40 años). La tasa global de RV5 fue del 95% (56/59), de los tres pacientes que no lograron la RV512, uno había completado el tratamiento con EPLCUSA® y tuvo una recaída y dos no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

**Población pediátrica**

La eficacia de 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes pediátricos infectados por el VHC de 12 años de edad y mayores con infección por el VHC con genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 se evaluó en un estudio clínico abierto de fase 2 en 102 pacientes con infección por el VHC. Un total de 80 pacientes (78% no habían recibido tratamiento previo y 22 pacientes (22%) habían recibido tratamiento previo. La mediana de edad fue de 15 años (intervalo: 12 a 17); el 51% de los pacientes eran mujeres; el 73% eran blancos, el 9% eran negros y el 11% eran asiáticos; el 14% eran hispanos/latinos; la media del índice de masa corporal fue de 22,7 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 12,9 a 48,9 kg/m<sup>2</sup>); la media del peso fue de 61 kg (intervalo: 22 a 147 kg); el 58% presentaban niveles basales de ARN del VHC mayores o iguales a 800.000 UI/ml; los porcentajes de sujetos con infección por el VHC con genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 fueron 74%, 6%, 12%, 2% y 6%, respectivamente; ningún paciente presentaba cirrosis conocida. La mayoría de los pacientes (89%) se habían infectado por transmisión vertical.

**Tabla 17: RV512 en el estudio ASTRAL-5 por genotipo del VHC**

	EPLCUSA® 12 semanas (n = 106)						
	Total (todos los GTs) (n = 106)	GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Total (n = 78)	GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
RV512	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Resultado para los pacientes sin RVS							
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Recaída*	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Otros*	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotipo. **a.** El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LidC en su última evaluación durante el tratamiento. **b.** Otros incluye

a los pacientes que no lograron una RV512 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

La tasa global de RVS fue del 95% (97/102), del 93% (71/76) en pacientes con infección por el VHC genotipo 1 y del 100% en pacientes con infección por el VHC genotipo 2 (6/6), genotipo 3 (12/12), genotipo 4 (2/2) y genotipo 6 (6/6). Un paciente que suspendió el tratamiento antes de lo previsto recaído; los otros cuatro pacientes que no lograron la RV512 no cumplieron los criterios de fracaso virológico (por ejemplo, pérdidas de seguimiento).

**Pacientes de edad avanzada**

Los estudios clínicos con EPLCUSA® incluyeron a 156 pacientes de edad igual o superior a 65 años (el 12% del número total de pacientes de los estudios clínicos de fase 3). Las tasas de respuesta observadas en los pacientes ≥65 años fueron similares a las de los pacientes <65 años en todos los grupos de tratamiento.

**9. REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

Se ha determinado el perfil de seguridad de EPLCUSA® en el conjunto de los estudios clínicos de fase 3 de pacientes con infección por el VHC con genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y en el contexto de poscomercialización. En los estudios clínicos no se identificaron reacciones adversas farmacológicas a EPLCUSA®. En el contexto de poscomercialización, se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen SOF en combinación con amiodarona, y se ha observado la reactivación del VHB en pacientes coinfectados con el VHC/VHB después del tratamiento con AAD (ver sección 7.1).

**Resumen tabulado de reacciones adversas**

La evaluación de las reacciones adversas con EPLCUSA® se basa en los datos de seguridad de los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 18. A continuación se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen así: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000).

**Tabla 18: Reacciones adversas a medicamento identificadas con EPLCUSA®**

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Rash*
Poco frecuente	Angiodema*

**a.** Reacción adversa identificada a través de la vigilancia posterior a la comercialización de productos que contienen sofosbuvir/velpatasvir

**Descripción de ciertas reacciones adversas**

**Arritmias cardíacas**

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando regimenes que contienen sofosbuvir fueron utilizados en combinación con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca (ver las secciones 7.1 y 7.2).

**Trastornos de la piel**

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson

**Población pediátrica**

Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas

en los estudios clínicos de EPLCUSA® en adultos. La evaluación de la seguridad de EPLCUSA® en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores se basa en los datos de un estudio clínico abierto de fase 2 (Estudio T143) en el que se incluyeron 102 pacientes que fueron tratados con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de Gador SA, enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com), o telefónicamente al 0800 220 2273.

**10. SOBREDOSIFICACIÓN**

Las dosis más altas documentadas de sofosbuvir y velpatasvir fueron una dosis única de 1.200 mg y una dosis única de 500 mg, respectivamente. En estos estudios con voluntarios adultos sanos, no se observaron efectos adversos con estos niveles de dosis. Se desconocen los efectos con dosis o exposiciones más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de EPLCUSA®. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay pruebas de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de EPLCUSA® consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente el principal metabolito circulante de sofosbuvir, GS-331007, con una tasa de extracción del 53%. Es poco probable que la hemodiálisis produzca una eliminación significativa de velpatasvir, ya que este medicamento se une en gran medida a las proteínas plasmáticas.

*\*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:**  
(011) 4962-6666/2247  
**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:**  
(011) 4654-6648/4658-7777  
*Opcionalmente otros centros de intoxicaciones\*.*

**11. CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

**12. PRESENTACIÓN**

EPLCUSA® se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**\*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica\*.**

**Información para el paciente**

**Composición**

Cada comprimido recubierto de EPLCUSA® contiene:  
Sofosbuvir ..... 400 mg  
Velpatasvir ..... 100 mg  
Excipientes: Copovidona, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico\*, Dióxido de titanio\*, Macrogol

3350\*, Talco\*, Óxido de hierro rojo\* ..... c.s.  
\* Se refiere a los componentes del Opadry II Rosa B5F94644.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**  
• Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.  
• Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
  - Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Si le han recetado EPLCLUSA® a su niño, por favor tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su niño (en ese caso lea «su niño» en lugar de «usted»).**

### ¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EPLCLUSA®?

#### Embarazo y anticoncepción

No se conocen los efectos de EPLCLUSA® durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. EPLCLUSA® se usa a veces junto con ribavirina. La ribavirina puede dañar al feto. Por ello, es muy importante que usted (o su pareja) no se quede embarazada durante este tratamiento ni durante cierto tiempo después de completar el tratamiento. Debe leer la sección "Embarazo" del prospecto de la ribavirina muy detenidamente. Pregunte a su médico qué método anticonceptivo eficaz es adecuado para usted y su pareja.

#### Lactancia

**No dé el pecho durante el tratamiento con EPLCLUSA®.** Se desconoce si sofobuvir o velpatasvir, los dos principios activos de EPLCLUSA®, pasan a la leche materna humana.

#### Conducción y uso de máquinas

EPLCLUSA® no debe afectar a su capacidad para conducir o usar cualquier herramienta o maquinaria.

#### EPLCLUSA® contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

### ¿Qué es EPLCLUSA®?

EPLCLUSA® es un medicamento que contiene los principios activos sofobuvir y velpatasvir en un solo comprimido. EPLCLUSA® se administra para tratar la infección crónica (a largo plazo) por el virus de la hepatitis C en adultos y niños de 12 años de edad y mayores o que pesen al menos 30 kg. Los principios activos de este medicamento actúan de forma conjunta bloqueando dos proteínas diferentes que el virus necesita para crecer y reproducirse, lo que permite eliminar la infección permanentemente del organismo.

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar con EPLCLUSA®. Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

### ¿Quiénes no deben tomar EPLCLUSA®?

#### No tome EPLCLUSA®

- Si es **alérgico** a sofobuvir, a velpatasvir o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
  - Si este es su caso, **no tome EPLCLUSA® e informe a su médico inmediatamente.**
- Si **actualmente está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
  - **Rifampicina y rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
  - **Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)**, medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).
  - **Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).

### ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar EPLCLUSA®?

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si:

- **Padece problemas hepáticos** distintos de la hepatitis C, por ejemplo:
  - **Si tiene una infección actual o previa con el virus de la hepatitis B**, ya que tal vez su médico quiera controlarla más estrechamente.
  - **Si se ha sometido a un trasplante hepático.**
- **Está tomando un tratamiento contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, ya que tal vez su médico quiera controlarla más estrechamente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EPLCLUSA® si:

- Toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular, ya que puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca potencialmente mortal. Su médico podría considerar otros tratamientos diferentes si ha tomado este medicamento. Si se necesita tratamiento con EPLCLUSA®, usted puede necesitar monitorización cardíaca adicional.
- Padece diabetes. Tras comenzar el tratamiento con EPLCLUSA® puede que necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar su medicación anti-diabética. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como EPLCLUSA®, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

**Consulte inmediatamente a su médico** si actualmente está tomando o ha tomado en los últimos meses cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- Latidos lentos o irregulares, o problemas del ritmo cardíaco.
- Falta de aliento o empeoramiento de la falta de aliento existente.
- Dolor en el pecho.
- Sensación de mareo.
- Palpitaciones.
- Desvanecimiento o estar a punto del mismo.

#### Análisis de sangre

Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con EPLCLUSA®. Esto es para que:

- Su médico pueda decidir si debe tomar EPLCLUSA® y durante cuánto tiempo.
- Su médico pueda confirmar que el tratamiento ha funcionado y ya no tiene el virus de la hepatitis C.

#### Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños menores de 12 años de edad y que pesen menos de 30 kg.

No se ha establecido todavía el uso de EPLCLUSA® en pacientes menores de 12 años de edad.

#### Otros medicamentos y EPLCLUSA®

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K se usan para diluir la sangre. Su médico puede aumentar el número de análisis de sangre para comprobar cómo coagula la sangre. Su función hepática puede cambiar con el tratamiento para la hepatitis C y, por lo tanto, puede afectar a otros medicamentos (p. ej., medicamentos utilizados para inhibir su sistema inmunitario, etc.). Es posible que su médico deba vigilar estrechamente estos otros medicamentos que está tomando y hacer ajustes después de comenzar el tratamiento con EPLCLUSA®. Si no está seguro consulte a su médico o farmacéutico.

**Algunos medicamentos no se deben tomar con EPLCLUSA®.**

- **No lo tome con ningún otro medicamento que contenga sofobuvir, uno de los principios activos de EPLCLUSA®.**

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- **Amiodarona**, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular.
- **Rifapentina** (antibiótico utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
- **Oxcarbazepina** (medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
- **Tenofovir disoproxil fumarato** o cualquier medicamento que contenga tenofovir disoproxil fumarato, utilizado para tratar la infección por el VIH y la hepatitis B crónica.
- **Efavirenz**, utilizado para tratar la infección por el VIH.
- **Digoxina**, utilizada para tratar problemas cardíacos.
- **Dabigatran**, utilizado para fluidificar la sangre.
- **Modafinilo** utilizado para tratar trastornos del sueño.
- **Rosuvastatina u otras estatinas**, utilizadas para tratar los niveles altos de colesterol.

Tomar EPLCLUSA® con cualquiera de estos medicamentos puede impedir que actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. Su médico puede tener que darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando. Este cambio podría ser de EPLCLUSA® o de otro medicamento que esté tomando.

- **Pida consejo a su médico o farmacéutico** si toma medicamentos utilizados para tratar las **úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido** ya que pueden reducir la cantidad de velpatasvir presente en la sangre. Entre estos medicamentos figuran:

- **Antiácidos** (como el hidróxido de aluminio/magnesio o el carbonato de calcio). Estos medicamentos se deben tomar al menos 4 horas antes o 4 horas después de EPLCLUSA®.
- **Inhibidores de la bomba de protones** (como el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol). EPLCLUSA® se debe tomar acompañado de alimentos cuando se utiliza un inhibidor de la bomba de protones.
- **Antagonistas de los receptores H2** (como la famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Si necesita dosis altas de estos medicamentos, su médico puede darle un medicamento distinto en su lugar o ajustar la dosis del que está tomando.

Estos medicamentos pueden reducir la cantidad de velpatasvir presente en la sangre. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico le dará un medicamento distinto para las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido o le recomendará cómo y cuándo tomar dicho medicamento.

### ¿Cómo debo tomar EPLCLUSA®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### Dosis recomendada

La dosis recomendada de EPLCLUSA® es un **comprimido de 400 mg/100 mg una vez al día durante 12 semanas.**

Trague el comprimido entero acompañado o no de alimentos. No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que tiene un sabor muy amargo. **Si está tomando un antiácido** (medicamentos utilizados para aliviar la acidez estomacal), tómelos al menos 4 horas antes o al menos 4 horas después de EPLCLUSA®.

Si está tomando un inhibidor de la bomba de protones (medicamentos utilizados para reducir la producción de ácido), tome EPCLUSA® acompañado de alimentos.

Si vomita después de tomar EPCLUSA® esto puede afectar a la cantidad de EPCLUSA® en la sangre. Esto puede hacer que EPCLUSA® funcione peor.

- Si vomita en **menos de 3 horas después** de tomar EPCLUSA®, tome otra dosis.
- Si vomita **tras más de 3 horas después** de tomar EPCLUSA®, no es necesario que tome otra dosis hasta la próxima dosis que tiene programada.

#### Si toma más EPCLUSA® del que debe

Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada, debe ponerse en contacto con su médico o el servicio de urgencias más cercano para que le asesore. Tenga consigo el frasco de comprimidos para describir con facilidad lo que ha tomado.

*\*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:**

(011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:**

(011) 4654-6648/4658-7777

*Optativamente otros centros de intoxicaciones.\**

#### Si olvidó tomar EPCLUSA®

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis, calcule cuánto tiempo hace que tomó el último comprimido de EPCLUSA®.

- Si **se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma EPCLUSA® habitualmente, debe tomar la dosis lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si **han pasado 18 horas o más** desde el momento en que toma EPCLUSA® habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis juntas).

#### No interrumpa el tratamiento con EPCLUSA®

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico se lo indique. Es muy importante que finalice el ciclo completo de tratamiento para que el medicamento se encuentre en las condiciones óptimas para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### ¿Qué debo evitar mientras tomo EPCLUSA®?

No dé el pecho durante el tratamiento con EPCLUSA®. Ver sección "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EPCLUSA®?".

No tome ningún otro medicamento que contenga uno o más de los principios activos de EPCLUSA®. No tome los medicamentos mencionados en la sección "¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar EPCLUSA®?".

#### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EPCLUSA®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### Efectos adversos frecuentes

*(pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)*

- Erupción.

#### Efectos adversos poco frecuentes

*(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta (angioedema).

#### Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento con sofobuvir:

No se conoce la frecuencia de los siguientes efectos adversos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Erupción generalizada grave con descamación de la piel que puede ir acompañada de fiebre, síntomas pseudogripales, ampollas en la boca, los ojos y/o los genitales (síndrome de Stevens Johnson).

→ Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, informe a su médico.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede llenar el formulario en la página web de ANMAT: <https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800 333 1234. También puede comunicarnos directamente a través del Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A., enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o llamando al teléfono 0800 220 2273.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### ¿Cómo debo conservar EPCLUSA®?

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### Información general sobre EPCLUSA®

Los comprimidos de EPCLUSA® son de color rosado y forma de rombo, con «GS» grabado por un lado y «7916» por el otro. Envases conteniendo 1 frasco con 28 comprimidos recubiertos.

#### ¿Cuáles son los componentes de EPCLUSA®?

- **Los principios activos** son sofobuvir y velpatasvir. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofobuvir y 100 mg de velpatasvir.
- **Los demás componentes son**  
*Núcleo:* Copovidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, esteato de magnesio.  
*Cubierta del comprimido:* Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo.

© 2022 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".**

## MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

### Para mayor información sobre nuestros productos

Visítá nuestro sitio: [www.gador.com/productos](http://www.gador.com/productos)

O envíanos tu consulta a: [info@gador.com](mailto:info@gador.com)

Elaborado en Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá/Gilead Sciences Ireland UC, Ida Business and Technology Park, Carrigrohilly, Co. Cork, Irlanda. Importado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Tel.: 4858-9000. D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas. E.M.A.M.S.

Certificado N° 58.405. Fecha de última revisión: Marzo 2023

AR-OCT22-ICGPS(EU)-AUG20-EUJAN22

G00191302-02

