

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

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

Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de sofosbuvir y 50 mg de velpatasvir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rosado y forma de rombo, con unas dimensiones de 20 mm x 10 mm y con «GSI» grabado por un lado y «7916» por el otro.

Epclusa 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rosado y forma ovalada, con unas dimensiones de 14 mm x 7 mm y con «GSI» grabado por un lado y «S/V» por el otro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Epclusa está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes de 6 años de edad y mayores y que pesen al menos 17 kg (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Epclusa se debe iniciar y controlar por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

#### Posología

La dosis recomendada de Epclusa 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 5.2).

La dosis recomendada de Eplusa en pacientes de 6 a <18 años de edad y que pesen al menos 17 kg se basa en el peso como se detalla en la tabla 3 (ver sección 5.2).

**Tabla 1: Tratamiento y duración recomendados para adultos independientemente de los genotipos de VHC**

Población de pacientes adultos <sup>a</sup>	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	Eplusa durante 12 semanas  Se puede contemplar la adición de ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (ver sección 5.1.)
Pacientes con cirrosis descompensada	Eplusa + 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 4.4).

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Ficha Técnica 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 2: Guía para la posología de ribavirina cuando se administra con Eplusa 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  Cirrosis de clase B o C de CPT después 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

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 la Ficha Técnica del medicamento que contiene ribavirina.

**Tabla 3: Tratamiento y duración recomendados para pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad y que pesen al menos 17 kg independientemente del genotipo de VHC**

Peso corporal (kg)	Posología de Eplusa comprimidos	Dosis diaria de sofosbuvir/velpatasvir	Pauta posológica de tratamiento recomendada
≥ 30	un comprimido de 400 mg/100 mg una vez al día  ó  dos comprimidos de 200 mg/50 mg una vez al día	400 mg/100 mg al día	Eplusa durante 12 semanas
17 a < 30	un comprimido de 200 mg/50 mg una vez al día	200 mg/50 mg al día	

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 Epclusa. Si vomitan en un periodo posterior a las 3 horas después de la administración, no hace falta tomar ninguna dosis adicional de Epclusa (ver sección 5.1).

Si se omite una dosis de Epclusa 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 Epclusa, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de Epclusa a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de Epclusa.

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

Se puede contemplar Epclusa + ribavirina durante 24 semanas (ver sección 4.4).

*Pacientes de edad avanzada*

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

*Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis. Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, Epclusa se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

*Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT) (ver sección 5.2). Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa 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 4.4 y 5.1).

*Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Epclusa en niños menores de 6 años y que pesen menos de 17 kg. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que trague(n) el(los) comprimido(s) entero(s), acompañado o no de alimentos (ver sección 5.2). Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni triturar el comprimido recubierto con película.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gp-P) y/o del citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

### Bradicardia grave y bloqueo cardíaco

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir 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 solo se debe administrar a pacientes que toman Epclusa 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 semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Epclusa.

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

### Coinfección por el VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con 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 Epclusa + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, considerados de alto riesgo de progresión clínica de la enfermedad y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

### Insuficiencia renal

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y NT que requerían hemodiálisis. Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, Epclusa se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver las secciones 5.1 y 5.2). Cuando se utilice Epclusa en combinación con ribavirina, consultar también la Ficha Técnica de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min (ver sección 5.2).

### Uso con inductores moderados de la gp-P y/o del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcabazepina o rifapentina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas 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 4.5).

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

Epclusa ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxilo fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato en el marco de Epclusa y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de Epclusa con el comprimido combinado a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o tenofovir disoproxilo fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor 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 disoproxilo fumarato o con tenofovir disoproxilo fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Ficha Técnica del tenofovir disoproxilo fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético 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 sección 5.1).

### 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 4.2) debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 gp-P, 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 transportadores

puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Ver en la tabla 4 ejemplos de interacciones con sustratos sensibles de la gp-P (digoxina), PRCM (rosuvastatina) y PTAO (pravastatina).

#### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Epclusa

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gp-P 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 gp-P y/o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, rifampicina, rifabutin y 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 4.3). Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcabazepina 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 4.4). La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gp-P 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 gp-P, PRCM, PTAO o CYP450; Epclusa se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gp-P, 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 del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los medicamentos que se metabolizan en el hígado

La farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan en el hígado (p. ej., 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 4 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 4: 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>max</sub>	AUC	C <sub>min</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. <i>Prevista.</i> ↔ 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>  Famotidina administrada simultáneamente con Epclusa <sup>d</sup>  Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</sup>  (Aumento del pH gástrico)	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 unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidina (40 mg en dosis única)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) <sup>c</sup>  Famotidina administrada 12 horas antes de Epclusa <sup>d</sup>  (Aumento del pH gástrico)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>					
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única en ayunas) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado simultáneamente con Epclusa <sup>d</sup>  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>  (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)		

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>	
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única con alimento) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado 4 horas después de Eplusa <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 una pauta 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 Eplusa (ver las secciones 4.4 y 4.8).
Digoxina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Prevista:</i> ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de Eplusa con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso actuar con precaución y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica de digoxina cuando se administre de forma concomitante con Eplusa.
Digoxina (0,25 mg en dosis única) <sup>f</sup> /velpatasvir (100 mg en dosis única)  (Inhibición de la gp-P)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir-no estudiado. <i>Prevista:</i> ↔ Velpatasvir  <i>Observada:</i> Digoxina				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		

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>ANTICOAGULANTES</b>					
Dabigatrán etexilato  (Inhibición de la gp-P)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ 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>ANTIÉPILEPTICOS</b>					
Fenitoína Fenobarbital  (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 4.3).
Carbamazepina  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Velpatasvir  <i>Observada:</i> Sofosbuvir				Epclusa está contraindicado con carbamazepina (ver sección 4.3)
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxcarbazepina  (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ 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 4.4).

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>	
<b>ANTIFÚNGICOS</b>					
Ketoconazol	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Prevista:</i> ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única) <sup>d</sup>	Efecto sobre la exposición al ketoconazol no estudiado. <i>Prevista:</i> ↔ Ketoconazol				
(Inhibición de la gp-P y los CYP)  Itraconazol <sup>e</sup> Voriconazol <sup>e</sup> Posaconazol <sup>e</sup> Isavuconazol <sup>e</sup>	<i>Observada:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>					
Rifampicina (600 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>d</sup>	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. <i>Prevista:</i> ↔ Rifampicina				Eplusa está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).
(Inducción de la gp-P y los CYP)	<i>Observada:</i> 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)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. <i>Prevista:</i> ↔ Rifampicina				
(Inducción de la gp-P y los CYP)	<i>Observada:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		

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>	
Rifabutin  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Velpatasvir <i>Observada:</i> Sofosbuvir				Eplusa está contraindicado con rifabutin (ver sección 4.3)
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentina  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de Eplusa con rifapentina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Eplusa. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>					
Tenofovir disoproxilo fumarato	Eplusa ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir (inhibición de la gp-P). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C <sub>max</sub> ) fue alrededor del 40-80 % durante el tratamiento concomitante con Eplusa y tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina como parte de diversas pautas terapéuticas contra el VIH.  Los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo fumarato y Eplusa de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxilo fumarato. Consultar la Ficha Técnica de los productos que contienen tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (600/200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Se prevé que la administración concomitante de Eplusa con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato reduzca la concentración de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de Eplusa con pautas que contengan efavirenz (ver sección 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabina/ <b>rilpivirina</b> /tenofovir disoproxilo fumarato (200/25/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>	Rilpivirina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de emtricitabina/ rilpivirina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>					
<b>Atazanavir</b> potenciado con ritonavir (300/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de atazanavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	

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>Darunavir</b> potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Epclusa ni de darunavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.	
	Ritonavir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)			
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔		
<b>Lopinavir</b> potenciado con ritonavir (4 x 200 mg/50 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Epclusa ni de lopinavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.	
	Ritonavir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)			
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)		
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>						
<b>Raltegravir</b> (400 mg dos veces al día) <sup>g</sup> + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	No es necesario ajustar la dosis de Epclusa ni de raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato</b> (150/150/200 mg/10 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>c, 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)		
<b>Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato</b> (150/150/200 mg/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Epclusa ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
<b>Dolutegravir</b> (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	↔	↔	↔		

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>	
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>					
Hierba de San Juan  (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa está contraindicado con hierba de San Juan (ver sección 4.3).
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>					
Atorvastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<i>Observada:</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>Prevista:</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 rhabdomiólisis. 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>d</sup>  (Inhibición de la PTAO1B y de la PRCM)	<i>Observada:</i> Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Prevista:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Prevista:</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>d</sup>  (Inhibición de la PTAO1B)	<i>Observada:</i> Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Prevista:</i> ↔ Velpatasvir				
Otras estatinas	<i>Prevista:</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 llevar a cabo una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas si es necesario.

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)ª,b				Recomendación relativa a la administración concomitante con Eplusa
	Activo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>					
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg diarios])/sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>d</sup>	R-metadona	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadona	Interacción estudiada solo con sofosbuvir. <i>Prevista:</i> ↔ Velpatasvir				
<b>INMUNOSUPRESORES</b>					
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↔		No es necesario ajustar la dosis de Eplusa 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) <sup>f</sup> /velpatasvir (100 mg en dosis única) <sup>d</sup>	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimús (5 mg en dosis única) <sup>f</sup> /sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>d</sup>	Tacrolimús	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		No es necesario ajustar la dosis de Eplusa ni de tacrolimús al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de tacrolimús.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolimús	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Prevista:</i> ↔ 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>d</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>d</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 Epclusa.
- 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 %.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

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

##### Sofosbuvir

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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 5.3).

##### Velpatasvir

Los estudios en animales han mostrado una posible relación con la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de Epclusa 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, Epclusa no debe utilizarse durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Epclusa 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 Epclusa, consultar la Ficha Técnica de la ribavirina para obtener recomendaciones detalladas acerca del embarazo, la anticoncepción y la lactancia.

#### **4.7 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.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Se ha determinado el perfil de seguridad de Epclusa en el conjunto de los estudios clínicos de fase 3 de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y en el contexto de poscomercialización. En los ensayos clínicos no se identificaron reacciones adversas farmacológicas a Epclusa. En el contexto de poscomercialización, se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco 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 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas con Epclusa 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 5. 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 5: Reacciones adversas a medicamento identificadas con Epclusa**

Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	erupción <sup>a</sup>
Poco frecuentes	angioedema <sup>a</sup>

a. Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contienen sofosbuvir/velpatasvir.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Arritmias cardíacas*

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona con o sin otros fármacos antiarrítmicos (ver las secciones 4.4 y 4.5).

#### *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 Epclusa en adultos. La evaluación de la seguridad de Epclusa en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores se basa en los datos de un estudio clínico abierto de fase 2 (estudio 1143) en el que se incluyeron 175 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## 4.9 Sobredosis

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 sanos adultos, no se

observaron efectos adversos con estos niveles de dosis. Se desconocen los efectos de dosis o exposiciones más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de Epclusa. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencias de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Epclusa 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico; antiviral de acción directa, código ATC: J05AP55

#### 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.

#### 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 que codifican secuencias de la NS5B y NS5A a partir de las cepas de laboratorio se presentan en la tabla 6. Los valores de CE<sub>50</sub> de sofosbuvir y velpatasvir frente a aislados clínicos se presentan en la tabla 7.

**Tabla 6: 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.

- Valor medio de múltiples experimentos del mismo replicón de laboratorio.
- Se utilizaron para los análisis replicones quiméricos 1b estables portadores de genes NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a.
- 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.
- Datos de un replicón quimérico con NS5A portador de los aminoácidos 9-184 de NS5A.

**Tabla 7: Actividad de sofosbuvir y velpatasvir frente a replicones transitorios que contienen NS5A o NS5B de aislados clínicos**

Genotipo del replicón	Replicones que contienen NS5B de aislados clínicos		Replicones que contienen NS5A de aislados clínicos	
	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE <sub>50</sub> de sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de aislados 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 NS5B 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 inhibidora 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 NS5A. Las variantes asociadas a resistencia (VAR) seleccionadas en 2 o más genotipos fueron F28S, L31I/V y Y93H. La mutagénesis dirigida al sitio de las VAR conocidas de la NS5A 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, C92T y Y93H/N en el genotipo 2b, Y93H en el genotipo 3 y L31V 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 Eplusa 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 reinfectado 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 NS5A surgida Y93N y el otro tenía virus con VAR de la NS5A surgidas L31I/V y Y93H en el momento del fracaso virológico. Ambos pacientes tenían virus en la situación basal que albergaban VAR de la NS5A. No se observó ninguna VAR inhibidora nucleosídica (IN) de la NS5B 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 NS5B 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 Eplusa + 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 Eplusa + RBV durante 12 semanas experimentó fracaso virológico.

El único paciente con fracaso virológico y VHC de genotipo 1 no tenía VAR de la NS5A o NS5B en el momento del fracaso.

De los 2 pacientes con fracaso virológico y genotipo 3, uno tenía VAR de la NS5A 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 NS5B N142T 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 Eplusa durante 12 o 24 semanas sin ribavirina tenían NS5B 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 NS5A 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 NS5A; 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 NS5A. En el análisis combinado de los estudios de fase 3, los virus de 380/1.023 (37 %) de los pacientes tenían VAR de la NS5A basales. Los pacientes infectados por el VHC de genotipo 2, 4 y 6 tenían mayor prevalencia de VAR de la NS5A (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 8. Los pacientes infectados por el genotipo 3 con el VAR de la NS5A Y93H en la situación basal tenían una tasa de RVS12 menor que los pacientes sin Y93H tras el tratamiento con Epclusa durante 12 semanas, como se resume en la tabla 9. En el estudio ASTRAL-3, la VAR Y93H se detectó en la situación basal en el 9 % de los pacientes tratados con Epclusa.

**Tabla 8: RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NS5A basales por genotipo del VHC (estudios ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3)**

	Epclusa 12 semanas.			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipos 2, 4, 5 o 6	Total
Con cualquier VAR de la NS5A basal	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Sin VAR de la NS5A basales	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

**Tabla 9: RVS12 en pacientes con y sin Y93H basal, valor de corte 1 % (conjunto de la población de análisis de resistencia), ASTRAL 3**

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

La VAR IN de la NS5B S282T no se detectó en la secuencia basal de la NS5B de ningún paciente en los estudios de fase 3. Se alcanzó una RVS12 en los 77 pacientes que presentaban VAR IN de la NS5B basales, entre ellas N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, 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 NS5A 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 Epclusa + RBV, se incluyó a 85 pacientes en el análisis de VAR de la NS5A; se excluyó a 2 pacientes porque ni alcanzaron una RVS12 ni presentaron fracaso virológico. Entre los pacientes que recibieron tratamiento con Epclusa + RBV durante 12 semanas, el 29 % (25/85) de los pacientes presentaban virus basales con VAR de la NS5A: 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 NS5A basales en el grupo tratado con Epclusa + RBV durante 12 semanas para este estudio se muestra en la tabla 10.

**Tabla 10: RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NS5A basales por genotipo del VHC (estudio ASTRAL-4)**

	Epclusa + RBV 12 semanas			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipos 2 o 4	Total
Con cualquier VAR de la NS5A basal	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Sin VAR de la NS5A basales	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

El único paciente con genotipo 3 que tenía VAR de la NS5A basales y no consiguió alcanzar la RVS12 tenía la sustitución de la NS5A 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 Epclusa + RBV durante 12 semanas presentaban VAR IN de la NS5B basales (N142T y L159F) y los tres pacientes alcanzaron la RVS12.

#### Población pediátrica

La presencia de VAR de la NS5A y NS5B no afectó al resultado del tratamiento; todos los pacientes con VAR IN de la NS5A (n = 23) o de la NS5B (n = 5) basales alcanzaron la RVS después de 12 semanas de tratamiento con Epclusa.

#### Resistencia cruzada

Los datos *in vitro* sugieren que la mayoría de las VAR de la NS5A 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 NS5B, mientras que todas las sustituciones de la NS5A 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 NS5B y los inhibidores de la proteasa NS3. No se ha evaluado la eficacia de Epclusa en los pacientes en quienes ha fracasado un tratamiento previo con otros regímenes que contienen un inhibidor de la NS5A.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Epclusa 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 por VHC/VIH-1 con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 y un ensayo de fase 2 en pacientes con infección por el VHC y NT que requerían diálisis, como se resume en la tabla 11.

**Tabla 11: Estudios realizados con Epclusa en pacientes 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	Epclusa 12 semanas (624) Placebo 12 semanas (116)
ASTRAL-2	Genotipo 2 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Epclusa 12 semanas (134) SOF + RBV 12 semanas (132)
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 coinfección por VHC/VIH-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 (incluidos 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 hombres, 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 12 se presenta la RVS12 para el estudio ASTRAL-1 por genotipo del VHC. Ningún paciente del grupo del placebo alcanzó la RVS12.

**Tabla 12: RVS12 en el estudio ASTRAL-1 por genotipo del VHC**

	Epclusa 12 semanas. (n = 624)							
	Total (todos los GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)				
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 a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

*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).

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 hombres, 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 13 se presenta la RVS12 para el estudio ASTRAL-2.

**Tabla 13: RVS12 en el estudio ASTRAL-2 (genotipo 2 del VHC)**

	<b>Epclusa 12 semanas. (n = 134)</b>	<b>SOF + RBV 12 semanas (n = 132)</b>
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 hombres, 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 14 se presenta la RVS12 para el estudio ASTRAL-3.

**Tabla 14: RVS12 en el estudio ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)**

	<b>Epclusa 12 semanas. (n = 277)</b>	<b>SOF + RBV 24 semanas (n = 275)</b>
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 %).

En la tabla 15 se muestran las RVS12 para subgrupos seleccionados.

**Tabla 15: RVS12 para subgrupos seleccionados en el estudio ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)**

RVS12	Epclusa 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 Epclusa durante 12 semanas, Epclusa + RBV durante 12 semanas o Epclusa 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 hombres, 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 16 se presenta la RVS12 para el estudio ASTRAL-4 por genotipo del VHC.

**Tabla 16: RVS12 en el estudio ASTRAL-4 por genotipo del VHC**

	Epclusa 12 semanas (n = 90)	Epclusa + RBV 12 semanas (n = 87)	Epclusa 24 semanas (n = 90)
<b>RVS12 global</b>	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
<b>Genotipo 1</b>	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
<b>Genotipo 1a</b>	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
<b>Genotipo 1b</b>	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
<b>Genotipo 3</b>	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
<b>Genotipos 2, 4 o 6</b>	100 % (8/8) <sup>a</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 17 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 17: Resultado virológico para los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 o 3 en el estudio ASTRAL-4**

	Epclusa 12 semanas.	Epclusa + RBV 12 semanas	Epclusa 24 semanas.
Fracaso virológico (recaída y fracaso durante el tratamiento)			
<b>Genotipo 1<sup>a</sup></b>	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
<b>Genotipo 1a</b>	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
<b>Genotipo 1b</b>	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
<b>Genotipo 3</b>	43 % (6/14)	15 % (2 <sup>b</sup> /13)	42 % (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Otros<sup>d</sup></b>	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 RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

En la tabla 18 se presentan los cambios de los parámetros hallados en el sistema de puntuación CPT en pacientes que alcanzaron una RVS12 en el estudio ASTRAL-4 (los 3 regímenes).

**Tabla 18: 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 RVS12, 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 cambio	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/VIH-1 – ASTRAL-5 (estudio 1202)*

En ASTRAL-5 se evaluaron 12 semanas de tratamiento con Epclusa 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  $\geq 30$  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/ $\mu$ l (intervalo: 183–1.513 células/ $\mu$ l).

En la tabla 19 se presenta la RVS12 para el estudio ASTRAL-5 por genotipo del VHC.

**Tabla 19: RVS12 en el estudio ASTRAL-5 por genotipo del VHC**

	Epclusa 12 semanas (n = 106)						
	Total (todos los GT) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Total (n = 78)			
RVS12	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 <sup>a</sup>	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Otros <sup>b</sup>	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 RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

Se alcanzó una RVS12 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 ensayo clínico abierto que evaluó 12 semanas de tratamiento con Epclusa 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 RVS fue del 95 % (56/59); de los tres pacientes que no lograron la RVS12, uno había completado el tratamiento con Epclusa 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 6 años de edad y mayores se evaluó en un estudio clínico abierto de fase 2 en 173 pacientes con infección por el VHC.

#### *Pacientes de 12 a <18 años de edad:*

Se evaluó sofosbuvir/velpatasvir en 102 pacientes de 12 a <18 años de edad con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4 o 6. 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 de 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.

La tasa global de RVS fue del 95 % (97/102), del 93% (71/76) en pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 y del 100 % en pacientes con infección por el VHC de 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 recayó; los otros cuatro pacientes que no lograron la RVS12 no cumplieron los criterios de fracaso virológico (por ejemplo, pérdidas de seguimiento).

#### *Pacientes de 6 a <12 años de edad:*

Se evaluó sofosbuvir/velpatasvir en 71 pacientes de 6 a <12 años de edad con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3 y 4. Un total de 67 pacientes (94 %) no habían recibido tratamiento previo y 4 pacientes (6 %) habían recibido tratamiento previo. La mediana de edad fue de 8 años (intervalo: 6 a 11); el 54 % de los pacientes eran mujeres; el 90 % eran blancos, el 6 % eran negros y el 1 % eran asiáticos; el 10 % eran hispanos/latinos; la media del índice de masa corporal fue de 17,4 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 12,8 a 30,9 kg/m<sup>2</sup>); la media del peso fue de 30 kg (intervalo: 18 a 78 kg); el 48 % presentaban niveles basales de ARN del VHC mayores o iguales a 800.000 UI por ml; los porcentajes de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3 o 4 fueron 76 %, 3 %, 15 % y 6 %, respectivamente; ningún paciente presentaba cirrosis conocida. La mayoría de los pacientes (94 %) se habían infectado por transmisión vertical.

La tasa global de RVS fue del 93 % (66/71), del 93% (50/54) en pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, del 91 % (10/11) en pacientes con infección por el VHC de genotipo 3, y del 100 % en pacientes con infección por el VHC de genotipo 2 (2/2) y de genotipo 4 (4/4). Un paciente presentó fracaso virológico durante el tratamiento; los otros cuatro pacientes que no lograron la RVS12 no cumplieron los criterios de fracaso virológico (por ejemplo, pérdidas de seguimiento).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los estudios clínicos con Epclusa 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.

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Epclusa en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hepatitis C crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 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-inf</sub> de velpatasvir, respectivamente, y a 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-inf</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  $AUC_{0-inf}$  de GS-331007, pero dio lugar a una disminución del 25 % y del 37 % de su  $C_{max}$ , 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

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  $\mu\text{g/ml}$  y 20  $\mu\text{g/ml}$ . La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [ $^{14}\text{C}$ ] 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  $\mu\text{g/ml}$  y 1,8  $\mu\text{g/ml}$ . Tras una dosis única de 100 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]-velpatasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [ $^{14}\text{C}$ ] 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 fosforamidato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada 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 refosforilarse 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 [ $^{14}\text{C}$ ]-sofosbuvir, la recuperación total media de radioactividad [ $^{14}\text{C}$ ] 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 el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación de GS-331007. La mediana de la semivida 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-velpatasvir, la recuperación total media de radioactividad [ $^{14}\text{C}$ ] fue del 95 %, con una recuperación aproximada del 94 % y el 0,4 % en 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 semivida 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.

### Posibilidad de interacciones farmacológicas *in vitro* de sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gp-P 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 gp-P, 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 TCO2, TAO1, TAO3, proteína asociada a la multiresistencia 2 (PAM2) o proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (EMFT) 1, o de las enzimas CYP o uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos gp-P, PRCM, PAM2, PCTN, PTAO1B1, PTAO1B3 y TCO1. GS-331007 no es un inhibidor de TAO1, TCO2 y EMFT1.

### 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*

En la Tabla 20 se muestra un resumen del efecto de diferentes grados de insuficiencia renal (IR) sobre las exposiciones a los componentes de Eplclusa comparado con sujetos con función renal normal, como se describe en el texto a continuación.

**Tabla 20: Efecto de diferentes grados de insuficiencia renal sobre las exposiciones (AUC) a sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir comparado con sujetos con función renal normal**

	Sujetos negativos para el VHC				Sujetos infectados por el VHC		
	IR leve (TFGe $\geq 50$ y $< 80$ ml/min/ $1,73m^2$ )	IR moderada (TFGe $\geq 30$ y $< 50$ ml/min/ $1,73m^2$ )	IR grave (TFGe $< 30$ ml/min/ $1,73m^2$ )	NT que precisa diálisis		IR grave (TFGe $< 30$ ml/min/ $1,73 m^2$ )	NT que precisa diálisis
				Administrado 1 h antes de la diálisis	Administrado 1 h después de la diálisis		
Sofosbuvir	1,6 veces $\uparrow$	2,1 veces $\uparrow$	2,7 veces $\uparrow$	1,3 veces $\uparrow$	1,6 veces $\uparrow$	~2 veces $\uparrow$	1,8 veces $\uparrow$
GS-331007	1,6 veces $\uparrow$	1,9 veces $\uparrow$	5,5 veces $\uparrow$	$\geq 10$ veces $\uparrow$	$\geq 20$ veces $\uparrow$	~7 veces $\uparrow$	18 veces $\uparrow$
Velpatasvir	-	-	1,5 veces $\uparrow$	-	-	-	1,4 veces $\uparrow$

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>). 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.

En pacientes infectados por el VHC con insuficiencia renal grave tratados con 200 mg de sofosbuvir con ribavirina (n = 10) o con 400 mg de sofosbuvir con ribavirina (n = 10) durante 24 semanas o con 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) durante 12 semanas, las farmacocinéticas de sofosbuvir y GS-331007 fueron consistentes con lo observado en pacientes adultos negativos para el VHC con insuficiencia renal grave.

La farmacocinética de velpatasvir se estudió con una dosis única de 100 mg de velpatasvir en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min por Cockcroft-Gault).

La farmacocinética de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir se estudió en pacientes infectados por el VHC con NT que requerían diálisis tratados con Eplusa (n = 59) durante 12 semanas, y se comparó con pacientes sin insuficiencia renal en los ensayos de fase 2/3 de sofosbuvir/velpatasvir.

#### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg de sofosbuvir 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>0-24</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>0-24</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 de velpatasvir 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>inf</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 4.2).

#### *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 6 años de edad y mayores que recibieron dosis de sofosbuvir/velpatasvir de 400 mg/100 mg o 200 mg/50 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 6 años de edad y que pesen  $< 17$  kg (ver sección 4.2).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Sofosbuvir

No se pudo detectar exposición a sofosbuvir en los estudios en roedores, probablemente debido a la elevada actividad de esterases, 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 teratógenos 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 cancerígeno en los estudios de carcinogénesis 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 carcinogénico 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 al 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 teratógenos 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 teratógeno 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.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Copovidona  
Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

## Recubrimiento con película

Poli(vinil alcohol)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de hierro rojo (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de de polipropileno de seguridad a prueba de niños que contienen 28 comprimidos recubiertos con película con relleno de poliéster.

Tamaño de envase: 1 frasco que contiene 28 comprimidos recubiertos con película.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 06 de julio de 2016  
Fecha de la última renovación: 22/marzo/2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

07/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.