

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epclusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés

Epclusa 200 mg/50 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Epclusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir.

Epclusa 200 mg/50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sofosbuvir et 50 mg de velpatasvir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Epclusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, en forme de losange, de couleur rose, de dimensions 20 mm x 10 mm, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7916 ».

Epclusa 200 mg/50 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, en forme d'ovale, de couleur rose, de dimensions 14 mm x 7 mm, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « S/V ».

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Epclusa est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 3 ans et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Epclusa doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VHC.

#### Posologie

La dose recommandée d'Epclusa chez les adultes est d'un comprimé de 400 mg/100 mg par voie orale une fois par jour, à prendre avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

La dose recommandée d'Epclusa chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est déterminée en fonction du poids, comme présenté en détail dans le Tableau 3.

Une formulation d'Epclusa en granulés est disponible pour le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus ayant des difficultés à avaler les comprimés

pelliculés. Pour les patients pesant < 17 kg, veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit d'Epclusa 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg granulés.

**Tableau 1 : Traitement recommandé et durée pour les adultes quel que soit le génotype du VHC**

Population de patients adultes <sup>a</sup>	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines  L'ajout de ribavirine peut être envisagé pour les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (voir rubrique 5.1).
Patients avec une cirrhose décompensée	Epclusa + ribavirine pendant 12 semaines

a. Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients présentant une récurrence du VHC en situation de post-transplantation hépatique (voir rubrique 4.4).

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

La posologie suivante est recommandée pour les adultes lorsque la ribavirine est administrée en deux doses quotidiennes, avec de la nourriture :

**Tableau 2 : Recommandations de posologie pour la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association avec Epclusa à des adultes avec une cirrhose décompensée**

Patient adulte	Dose de ribavirine
Cirrhose avec un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) B avant transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg.
Cirrhose avec un score de CPT C avant transplantation  Score de CPT B ou C post-transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

Si la ribavirine est utilisée chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (avant transplantation ou post-transplantation), la dose recommandée de ribavirine est de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients adultes pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients adultes pesant ≥ 75 kg).

Pour les modifications des doses de ribavirine, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

**Tableau 3 : Traitement recommandé et durée pour les patients pédiatriques âgés de 3 à < 18 ans quel que soit le génotype du VHC avec les comprimés Epclusa\***

Poids corporel (kg)	Posologie d'Epclusa comprimés	Dose quotidienne de l'association sofosbuvir/velpatasvir	Traitement recommandé
≥ 30	un comprimé de 400 mg/100 mg une fois par jour  ou  deux comprimés de 200 mg/50 mg une fois par jour	400 mg/100 mg par jour	Epclusa pendant 12 semaines
17 à < 30	un comprimé de 200 mg/50 mg une fois par jour	200 mg/50 mg par jour	

\* Epclusa est également disponible en granulés pour l'administration chez les patients pédiatriques atteints d'une infection chronique par le VHC âgés de 3 ans et plus. Pour les patients pesant < 17 kg, veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit d'Epclusa 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg granulés.

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 3 heures suivant la prise de leur dose d'Epclusa, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 3 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose d'Epclusa (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose d'Epclusa et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante d'Epclusa comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose d'Epclusa.

#### *Patients adultes en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A*

Un traitement par Epclusa + ribavirine pendant 24 semaines peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Epclusa peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de CPT A, B ou C) (voir rubrique 5.2). La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa ont été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B, mais pas chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le(s) comprimé(s) entier(s), avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser les comprimés pelliculés.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ou de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP) (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine et millepertuis) (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Epclusa ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant du sofosbuvir.

#### Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC.

L'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Epclusa qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance cardiaque comme indiqué ci-dessus doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par Epclusa.

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone doivent être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

#### Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des médicaments antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

### Patients en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A

Il n'existe pas de données cliniques soutenant l'efficacité du sofosbuvir/velpatasvir pour le traitement des patients en échec d'un traitement contenant un autre inhibiteur de la NS5A. Cependant, sur la base des variants associés à une résistance à la NS5A (VAR) généralement observés chez les patients en échec d'un traitement contenant un autre inhibiteur de la NS5A, la pharmacologie *in vitro* de velpatasvir, et les résultats du traitement par sofosbuvir/velpatasvir chez les patients naïfs d'inhibiteurs de la NS5A avec des VAR NS5A présents à l'inclusion dans les études ASTRAL, le traitement par Epclusa + RBV pendant 24 semaines peut être envisagé chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A et qui sont considérés comme à haut risque de progression clinique de la maladie et n'ayant pas d'autres options de traitement.

### Insuffisance rénale

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. Epclusa peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2). En cas d'utilisation d'Epclusa en association avec la ribavirine, veuillez consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

### Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp et/ou des CYP

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp et/ou des inducteurs modérés des CYP (comme l'éfavirenz, le modafinil, l'oxcarbazépine ou la rifapentine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration de ce type de médicaments avec Epclusa n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Utilisation avec certains traitements anti-VIH

Il a été montré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Epclusa en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'Epclusa avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisés en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de façon concomitante Epclusa avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.

### Utilisation chez les patients diabétiques

Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral d'action directe contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral d'action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral d'action directe est instauré.

### Cirrhose avec un score de CPT C

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubrique 5.1).

### Patients ayant eu une transplantation hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients ayant eu une transplantation hépatique n'ont pas été évaluées. Le traitement par Epclusa conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2) doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.

### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Epclusa contenant du sofosbuvir et du velpatasvir, toutes les interactions qui ont été observées avec ces substances actives utilisées individuellement peuvent se produire avec Epclusa.

### Effet potentiel d'Epclusa sur d'autres médicaments

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3. La co-administration d'Epclusa avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peut augmenter l'exposition à ces médicaments. Voir le Tableau 4 pour des exemples d'interactions avec des substrats sensibles de la P-gp (digoxine), la BCRP (rosuvastatine) et l'OATP (pravastatine).

### Effet potentiel d'autres médicaments sur Epclusa

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP. Le velpatasvir est également un substrat du transporteur de médicaments OATP1B. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observé. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp et/ou du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, la rifampicine, la rifabutine et le millepertuis) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique du sofosbuvir/velpatasvir. L'utilisation de ce type de médicaments avec Epclusa est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp et/ou des CYP (comme l'éfavirenz, le modafinil, l'oxcarbazépine ou la rifapentine) peuvent diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration de ce type de médicaments avec Epclusa n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir. Les médicaments qui inhibent l'OATP, le CYP2B6, le CYP2C8 ou le CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique du velpatasvir. Aucun effet cliniquement significatif avec Epclusa n'est attendu avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP ou les inhibiteurs du CYP450 ; Epclusa peut être co-administré avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP et les inhibiteurs des CYP.

## Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Epclusa, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (INR).

## Effet d'un traitement par antiviraux à action directe (AAD) sur les médicaments métabolisés par le foie

La pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par le foie (par exemple, les médicaments immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine) peut être affectée par les modifications de la fonction hépatique qui surviennent au cours d'un traitement par AAD en lien avec la clairance du virus VHC.

## Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments

Le Tableau 4 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'interaction prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites soit avec l'association sofosbuvir/velpatasvir soit avec le velpatasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association sofosbuvir/velpatasvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

**Tableau 4 : Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments**

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ</b>					
					La solubilité du velpatasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du velpatasvir.
<i>Antiacides</i>					
P. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium  (Augmentation du pH gastrique)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Epclusa.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Eplusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<i>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub></i>					
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↔	↔		Les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> peuvent être administrés en même temps que ou à distance d'Eplusa, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Famotidine administrée en même temps qu'Eplusa <sup>d</sup>	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Cimétidine <sup>e</sup> Nizatidine <sup>e</sup> Ranitidine <sup>e</sup>					
(Augmentation du pH gastrique)					
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
Famotidine administrée 12 heures avant Eplusa <sup>d</sup>	Velpatasvir	↔	↔		
(Augmentation du pH gastrique)					
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>					
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique à jeun) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		La co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si la co-administration est considérée comme étant nécessaire, Eplusa doit être administré avec de la nourriture et pris 4 heures avant l'inhibiteur de la pompe à protons à des doses maximales comparables à 20 mg d'oméprazole.
Oméprazole administré en même temps qu'Eplusa <sup>d</sup>	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Lansoprazole <sup>e</sup> Rabéprazole <sup>e</sup> Pantoprazole <sup>e</sup> Ésoméprazole <sup>e</sup>					
(Augmentation du pH gastrique)					
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique après le repas) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
Oméprazole administré 4 heures après Eplusa <sup>d</sup>	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
(Augmentation du pH gastrique)					

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>					
Amiodarone	Effet sur les concentrations d'amiodarone, de velpatasvir et de sofosbuvir inconnu.				La co-administration d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament avec Epclusa (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Digoxine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				La co-administration d'Epclusa avec la digoxine peut augmenter la concentration de digoxine. La prudence s'impose et il est recommandé de surveiller la concentration thérapeutique de la digoxine en cas de co-administration avec Epclusa.
Digoxine (0,25 mg dose unique) <sup>f/</sup> velpatasvir (100 mg dose unique)  (Inhibition de la P-gp)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir  <i>Observé :</i> Digoxine				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
<b>ANTICOAGULANTS</b>					
Dabigatran éxétilate  (Inhibition de la P-gp)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran éxétilate est co-administré avec Epclusa. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.				Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs de l'INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Epclusa.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>					
Phénytoïne Phénobarbital  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubrique 4.3).
Carbamazépine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Velpatasvir  <i>Observé :</i> Sofosbuvir				Epclusa est contre-indiqué avec la carbamazépine (voir rubrique 4.3).
		↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Oxcarbazépine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-administration d'Epclusa avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration n'est pas recommandée. (voir rubrique 4.4).
<b>ANTIFONGIQUES</b>					
Kétoconazole	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du kétoconazole n'est nécessaire.
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique) <sup>d</sup>  (Inhibition de la P-gp et des CYP)  Itraconazole <sup>e</sup> Voriconazole <sup>e</sup> Posaconazole <sup>e</sup> Isavuconazole <sup>e</sup>	Effet sur l'exposition au kétoconazole non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Kétoconazole				
	<i>Observé :</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
<b>ANTI-MYCOBACTÉRIENS</b>					
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>d</sup>  (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Rifampicine				Epclusa est contre-indiqué avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).
	<i>Observé :</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique)  (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Rifampicine				
	<i>Observé :</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec la rifabutine (voir rubrique 4.3).
	<i>Observé :</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Rifapentine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-administration d'Epclusa avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>					
Fumarate de ténofovir disoproxil	Il a été démontré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C <sub>max</sub> ) a été d'environ 40 à 80 % en cas de co-administration d'Epclusa avec l'association de fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine comme composants de divers traitements anti-VIH.  Chez les patients recevant de façon concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et Epclusa, les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).				
Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (600/200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Éfavirenz	↔	↔	↔	La co-administration d'Epclusa avec l'éfavirenz/l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil devrait diminuer la concentration du velpatasvir. La co-administration d'Epclusa avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/25/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Rilpivirine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de l'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTEASE DU VIH</b>					
Atazanavir boosté par le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, d'atazanavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	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)	

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa	
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>		
<b>Darunavir</b> boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg une fois par jour) + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du darunavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
	Ritonavir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)			
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔		
<b>Lopinavir</b> boosté par le ritonavir (4x200 mg/50 mg une fois par jour) + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du lopinavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
	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>AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE</b>						
<b>Raltégravir</b> (400 mg deux fois par jour) <sup>g</sup> + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>Elvitégravir/</b> cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200 mg/10 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/ cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide n'est nécessaire.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)		
	Ténofovir alafénamide	↔	↔			
	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>Elvitégravir/</b> cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (150/150/ 200 mg/300 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Eplusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Dolutégravir (50 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)	Dolutégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Eplusa ni du dolutégravir n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE</b>					
Millepertuis  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Eplusa est contre-indiqué avec le millepertuis (voir rubrique 4.3).
<b>INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE</b>					
Atorvastatine (40 mg dose unique) + sofosbuvir / velpatasvir (400/ 100 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	<i>Observé :</i> Atorvastatine	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		Aucun ajustement de la dose d'Eplusa ou d'atorvastatine n'est nécessaire.
Rosuvastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				La co-administration d'Eplusa avec la rosuvastatine augmente la concentration de la rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. La rosuvastatine, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 10 mg, peut être administrée avec Eplusa.
Rosuvastatine (10 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour) <sup>d</sup>  (Inhibition de l'OATP1B et du BCRP)	<i>Observé :</i> Rosuvastatine	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
Pravastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				Aucun ajustement de la dose d'Eplusa ni de la pravastatine n'est nécessaire.
Pravastatine (40 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour) <sup>d</sup>  (Inhibition de l'OATP1B)	<i>Observé :</i> Pravastatine	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
Autres statines	<i>Prévisible :</i> ↑ Statines				Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. En cas de co-administration avec Eplusa, les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés et une réduction de la dose des statines doit être envisagée si nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES</b>					
Méthadone (Traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/jour])/sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	R-méthadone	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de la méthadone n'est nécessaire.
	S-méthadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Méthadone	Interaction étudiée uniquement avec le sofosbuvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>					
Ciclosporine (600 mg dose unique)/sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>f</sup>	Ciclosporine	↔	↔		Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de la ciclosporine n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et un éventuel ajustement de la dose de la ciclosporine peuvent être nécessaires.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciclosporine (600 mg dose unique) <sup>f</sup> /velpatasvir (100 mg dose unique) <sup>d</sup>	Ciclosporine	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Tacrolimus (5 mg dose unique) <sup>f</sup> /sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>d</sup>	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du tacrolimus n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et un éventuel ajustement de la dose du tacrolimus peuvent être nécessaires.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimus	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>					
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/éthinyloestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Norelgestromine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Éthinyloestradiol	↔	↔	↔	

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/éthinyloestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Norelgestromine	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Éthinyloestradiol	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.

b. Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.

c. Administré sous la forme d'Epclusa.

d. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.

e. Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.

f. Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.

g. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 50-200 %.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesses) sur l'utilisation du sofosbuvir, velpatasvir ou Epclusa chez la femme enceinte.

##### *Sofosbuvir*

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée (voir rubrique 5.3).

##### *Velpatasvir*

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un lien possible avec une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, l'utilisation d'Epclusa n'est pas recommandée pendant la grossesse.

##### Allaitement

On ne sait pas si le sofosbuvir, ses métabolites ou le velpatasvir sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de velpatasvir et de métabolites du sofosbuvir dans le lait.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Epclusa ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Epclusa sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du sofosbuvir ou du velpatasvir sur la fertilité.

Si la ribavirine est co-administrée avec Epclusa, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des recommandations détaillées concernant la grossesse, la contraception et l'allaitement.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Epclusa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi d'Epclusa a été déterminé dans l'ensemble des études cliniques de phase 3 menées chez des patients atteints d'une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et après commercialisation. Aucun effet indésirable à Epclusa n'a été identifié lors des études cliniques. Après commercialisation, des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés lorsque des produits contenant du SOF sont utilisés en association avec l'amiodarone, et une réactivation du VHB a été observée chez des patients co-infectés par le VHC/VHB après un traitement par AAD (voir rubrique 4.4).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables d'Epclusa est basée sur les données de sécurité issues des études cliniques et sur les données de sécurité recueillies depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 5. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 5 : Effets indésirables identifiés avec Epclusa**

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	vomissement <sup>a</sup>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	éruption cutanée <sup>b</sup>
Peu fréquent	angioedème <sup>b</sup>

a. Cet effet indésirable a été observé chez des patients pédiatriques âgés de 3 à < 6 ans

b. Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des médicaments contenant du sofosbuvir/velpatasvir

##### Description d'effets indésirables sélectionnés

###### *Arythmies cardiaques*

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone, et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

###### *Affections de la peau*

Fréquence inconnue : syndrome de Stevens-Johnson

##### Population pédiatrique

Les effets indésirables observés étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques portant sur Epclusa chez les adultes. Le vomissement a été observé comme effet indésirable très fréquent à Epclusa chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 6 ans. L'évaluation de la sécurité d'emploi d'Epclusa chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est fondée sur une étude clinique en ouvert de phase 2 (étude 1143) ayant inclus 216 patients traités par l'association sofosbuvir/velpatasvir pendant 12 semaines.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

Les plus fortes doses documentées de sofosbuvir et de velpatasvir étaient, respectivement, une dose unique de 1 200 mg et une dose unique de 500 mg. Dans ces études chez des volontaires sains adultes, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses. Les effets de doses/expositions supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Epclusa. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage d'Epclusa consiste en des mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut éliminer efficacement le principal métabolite circulant du sofosbuvir (c'est-à-dire le GS-331007), avec un ratio d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer de manière significative le velpatasvir étant donné que ce dernier est fortement lié aux protéines plasmatiques.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; Antiviral à action directe, code ATC : J05AP55

#### Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être intégré dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est ni un inhibiteur des ADN polymérases et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Le velpatasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. Les études *in vitro* de sélection de résistance et de résistance croisée indiquent que le mode d'action du velpatasvir consiste à cibler la NS5A.

#### Activité antivirale

Les valeurs de concentration efficace 50 (CE<sub>50</sub>) du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B et de NS5A provenant des souches de laboratoire sont présentées en détail dans le Tableau 6. Les valeurs CE<sub>50</sub> du sofosbuvir et du velpatasvir contre les isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 7.

**Tableau 6 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques de laboratoire**

Génotype du réplicon	CE <sub>50</sub> du sofosbuvir, nM <sup>a</sup>	CE <sub>50</sub> du 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 = non disponible

a. Valeur moyenne à partir de plusieurs expériences du même réplicon de laboratoire.

b. Des réplicons chimériques stables 1b portant des gènes NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour les tests.

c. Données provenant de diverses souches de réplicons de pleine longueur NS5A ou de réplicons chimériques NS5A portant des gènes NS5A pleine longueur qui contiennent des polymorphismes L31 ou M31.

d. Données provenant d'un réplicon chimérique porteur des acides aminés 9 à 184 de la protéine NS5A.

**Tableau 7 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons transitoires contenant de la NS5A ou de la NS5B provenant d'isolats cliniques**

Génotype du réplicon	Réplicons contenant de la NS5B provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant de la NS5A provenant d'isolats cliniques	
	Nombre d'isolats cliniques	CE <sub>50</sub> médiane du sofosbuvir, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE <sub>50</sub> médiane du velpatasvir, nM (plage)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = non disponible

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 13 l'activité anti-VHC du velpatasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec le velpatasvir n'a montré aucun effet antagoniste pour réduire les niveaux d'ARN du VHC dans les cellules réplicons.

### Résistance

#### *Dans les cultures cellulaires*

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de génotypes 1 à 6 a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les essais biochimiques, la capacité du triphosphate actif de sofosbuvir (GS-461203) à inhiber la polymérase NS5B recombinante à partir des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a été réduite par rapport à sa

capacité à inhiber la polymérase de type sauvage NS5B recombinante, comme indiqué par une augmentation de 8,5 à 24 fois dans la concentration inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>).

La sélection *in vitro* des réplicons de VHC à sensibilité réduite au velpatasvir a été réalisée en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variants associés à la résistance NS5A ont été associés aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93. Les variants associés à la résistance (VAR) sélectionnés dans 2 ou plusieurs génotypes étaient F28S, L31I/V et Y93H. La mutagenèse dirigée de VAR de NS5A connus a démontré que des substitutions conférant une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir sont M28G, A92K et Y93H/N/R/W dans le génotype 1a, A92K dans le génotype 1b, C92T et Y93H/N dans le génotype 2b, Y93H dans le génotype 3 et L31V et P32A/L/Q/R dans le génotype 6. Aucune substitution individuelle testée dans les génotypes 2a, 4a ou 5a n'a conféré une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir. Les combinaisons de ces variants ont souvent démontré des réductions plus importantes de la sensibilité au velpatasvir que les VAR seuls.

#### *Dans les études cliniques*

##### *Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée*

Dans une analyse poolée des patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée traités par Epclusa pendant 12 semaines des trois études de phase 3, 12 patients (2 avec le génotype 1 et 10 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Un autre patient avec une infection par un VHC de génotype 3 à l'inclusion a été réinfecté par le génotype 1a du VHC au moment de l'échec virologique et a été exclu de l'analyse virologique. Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6 n'a présenté d'échec virologique.

Parmi les 2 patients de génotype 1 en échec virologique, un patient présentait un virus avec un VAR de la NS5A Y93N et l'autre patient présentait un virus avec des VAR de la NS5A L31I/V et Y93H au moment de l'échec virologique. Les deux patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion. Aucune VAR de l'inhibiteur nucléosidique (IN) de la NS5B n'a été observée au moment de l'échec chez les 2 patients.

Parmi les 10 patients de génotype 3 en échec virologique, la substitution Y93H a été observée chez les 10 patients en échec (6 avaient la substitution Y93H en post-traitement et 4 patients la substitution Y93H à l'inclusion et en post-traitement). Aucun VAR de l'IN de la NS5B n'a été observé au moment de l'échec chez les 10 patients.

##### *Études chez les patients avec une cirrhose décompensée*

Dans une étude de phase 3 chez des patients avec une cirrhose décompensée traités par Epclusa + RBV pendant 12 semaines, 3 patients (1 avec le génotype 1 et 2 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Aucun patient présentant une infection par le VHC, de génotype 2 ou 4, du groupe traité pendant 12 semaines par Epclusa + RBV n'a connu d'échec virologique.

Le patient en échec virologique avec le VHC de génotype 1 ne présentait pas de VAR de la NS5A ou de la NS5B au moment de l'échec.

Parmi les 2 patients de génotype 3 en échec virologique, un patient présentait le VAR de la NS5A Y93H au moment de l'échec. Un autre patient présentait le virus avec la substitution Y93H à l'inclusion et au moment de l'échec virologique et il a également développé de bas niveaux (< 5 %) de VAR de l'IN de la NS5B N142T et E237G au moment de l'échec. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance du traitement.

Dans cette étude, 2 patients traités par Epclusa pendant 12 ou 24 semaines sans ribavirine présentaient la substitution S282T de la NS5B à de faibles niveaux (< 5 %) ainsi que la substitution L159F.

## Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à la résistance sur la réponse au traitement

### Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée dans trois études cliniques de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3). Sur les 1 035 patients traités par sofosbuvir/velpatasvir dans les trois études cliniques de phase 3, 1 023 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A; 7 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS12), ni présenté d'échec virologique et 5 patients supplémentaires ont été exclus faute de pouvoir séquencer le gène NS5A. Dans l'analyse poolée des études de phase 3, le virus de 380/1 023 (37 %) patients présentait des VAR de la NS5A à l'inclusion. Les patients infectés par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 avaient une prévalence plus élevée de VAR de la NS5A (70 %, 63 % et 52 %, respectivement) par rapport aux patients infectés par un VHC du génotype 1 (23 %), du génotype 3 (16 %) et du génotype 5 (18 %).

Les VAR observés à l'inclusion n'ont eu aucune incidence pertinente sur les taux de RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, comme résumé dans le Tableau 8. Les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec le VAR de la NS5A Y93H à l'inclusion avaient un taux de RVS12 plus faible comparés aux patients sans la substitution Y93H après le traitement avec Eplusa pendant 12 semaines, comme résumé dans le Tableau 9. Dans l'étude ASTRAL-3, le VAR Y93H a été détecté à l'inclusion, chez 9 % des patients traités par Eplusa.

**Tableau 8 : RVS12 chez les patients avec ou sans le VAR de la NS5A à l'inclusion par génotype du VHC (études ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3)**

	Eplusa pendant 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2, 4, 5 et 6	Total
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

**Tableau 9 : RVS12 chez les patients avec ou sans la substitution Y93H à l'inclusion, seuil de détection 1 % (ensemble de population pour l'analyse de la résistance) ASTRAL 3**

	Eplusa pendant 12 semaines		
	Tous les sujets (n = 274)	Cirrhotiques (n = 80)	Non cirrhotiques (n = 197)
Global	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
IC à 95 %	92,9 % à 98,0 %	82,8 % à 96,4 %	92,8 % à 98,6 %
RVS avec la substitution Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
IC à 95 %	63,9 % à 95,5 %	6,8 % à 93,2 %	69,6 % à 98,8 %
RVS sans la substitution Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
IC à 95 %	94,3 % à 98,9 %	85,3 % à 97,8 %	95,9 % à 99,9 %

Le VAR de l'IN de la NS5B S282T n'a été détecté dans la séquence de la NS5B à l'inclusion chez aucun patient des études de phase 3. La RVS12 a été obtenue chez la totalité des 77 patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion, y compris les substitutions N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, et S282G+V321I.

### Études chez les patients avec une cirrhose décompensée (score de CPT B)

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients avec une cirrhose décompensée dans une étude de phase 3 (ASTRAL-4). Sur les 87 patients traités par Eplusa + RBV, 85 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A ; 2 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue RVS12, ni présenté d'échec virologique. Parmi les patients traités par Eplusa + RBV pendant 12 semaines, 29 % (25/85) des patients présentaient un virus avec des VAR

de la NS5A à l'inclusion : 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) et 50 % (1/2) pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, respectivement.

La RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, dans le groupe Epclusa + RBV pendant 12 semaines pour cette étude est présentée dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, par génotype du VHC (étude ASTRAL-4)**

	Epclusa + RBV 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotype 2 ou 4	Total
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

L'unique patient de génotype 3 qui présentait des VAR de la NS5A à l'inclusion et qui n'a pas réussi à obtenir une RVS12 présentait une substitution Y93H de la NS5A à l'inclusion ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

Trois patients du groupe Epclusa + RBV 12 semaines présentaient les VAR de l'IN de la NS5B (N142T et L159F) à l'inclusion et les trois patients ont obtenu une RVS12.

#### Population pédiatrique

La présence de VAR de la NS5A et de la NS5B n'a pas eu d'incidence sur la réponse au traitement ; tous les patients qui présentaient des VAR de la NS5A (n = 29) ou des VAR de l'IN de la NS5B (n = 6) à l'inclusion ont obtenu une RVS après 12 semaines de traitement par Epclusa.

#### Résistance croisée

Les données *in vitro* indiquent que la majorité des VAR de la NS5A qui confèrent une résistance au lédirasvir et au daclatasvir sont restées sensibles au velpatasvir. Le velpatasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au velpatasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le velpatasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. L'efficacité d'Epclusa n'a pas été évaluée chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Epclusa a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée, une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée, une étude de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une co-infection VHC/VIH-1 et une étude de phase 2 chez des patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse, comme résumé dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Études réalisées avec Epclusa chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6**

Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)
ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)
ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	Epclusa pendant 12 semaines (90) Epclusa + RBV pendant 12 semaines (87) Epclusa pendant 24 semaines (90)
ASTRAL-5	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, présentant une co-infection VHC/VIH-1	Epclusa pendant 12 semaines (106)
GS-US-342-4062	NT et PT avec ou sans cirrhose, présentant une IRT nécessitant une dialyse	Epclusa pendant 12 semaines (59)

NT = patients naïfs de tout traitement ; PT = patients préalablement traités (y compris ceux chez lesquels un traitement à base de peginterféron alfa + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase du VHC a échoué)

La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids (1 000 mg administrés quotidiennement en deux doses pour les patients < 75 kg et 1 200 mg pour ceux ≥ 75 kg) et administrée en deux doses fractionnées lorsqu'elle était utilisée en association avec le sofosbuvir dans les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3 ou en association avec Epclusa dans l'étude ASTRAL-4. Les ajustements de la dose de ribavirine ont été effectués conformément aux informations de prescription de la ribavirine. Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (version 2.0), avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/mL. La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC.

*Études cliniques chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée*

*Patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 – (étude 1138) ASTRAL-1*

ASTRAL-1 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant 12 semaines de traitement avec Epclusa par rapport à 12 semaines sous placebo chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6. Les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4 ou 6 ont été randomisés dans un rapport de 5:1 entre le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et le placebo pendant 12 semaines. Les patients infectés par un VHC de génotype 5 ont été inclus dans le groupe Epclusa. La randomisation était stratifiée selon le génotype du VHC (1, 2, 4, 6 et indéterminé) et la présence ou l'absence de cirrhose.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe Epclusa et le groupe placebo. Parmi les 740 patients traités, l'âge médian était de 56 ans (bornes : 18-82) ; 60 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient caucasiens, 9 % étaient noirs ; 21 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 étaient de 53 %, 17 %, 19 %, 5 % et 7 %, respectivement ; 69 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 74 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 19 % présentaient une cirrhose compensée ; et 32 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 12 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC. Aucun patient du groupe placebo n'a atteint la RVS12.

**Tableau 12 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC.**

	Epclusa 12 semaines (n = 624)							
	Total (tous les 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)
Résultat pour les patients sans RVS12								
Échec virologique sous traitement	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Rechute <sup>a</sup>	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Autres <sup>b</sup>	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = génotype

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

*Patients adultes infectés par un VHC de génotype 2 – (étude 1139) ASTRAL-2*

ASTRAL-2 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 semaines par Epclusa par rapport à un traitement de 12 semaines par SOF+RBV chez des patients infectés par un VHC de génotype 2. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et un traitement avec SOF+RBV pendant 12 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Sur les 266 patients traités, l'âge médian était de 58 ans (bornes : 23-81) ; 59 % des patients étaient de sexe masculin ; 88 % étaient caucasiens, 7 % étaient noirs ; 33 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; 62 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 80 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 14 % présentaient une cirrhose compensée et 15 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 13 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-2.

**Tableau 13 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-2 (VHC de génotype 2)**

	Epclusa 12 semaines (n = 134)	SOF+RBV 12 semaines (n = 132)
RVS12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/134	0/132
Rechute <sup>a</sup>	0/133	5 % (6/132)
Autres <sup>b</sup>	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistiquement significative ( $p = 0,018$ ) par rapport au traitement avec SOF + RBV pendant 12 semaines (différence de traitement + 5,2 % ; intervalle de confiance à 95 % : + 0,2 % à + 10,3 %).

### *Patients adultes infectés par un VHC de géotype 3 – (étude 1140) ASTRAL-3*

ASTRAL-3 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 semaines par Epclusa par rapport à un traitement de 24 semaines par SOF+RBV chez des patients infectés par un VHC de géotype 3. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et un traitement avec SOF+RBV pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Sur les 552 patients traités, l'âge médian était de 52 ans (bornes : 19-76) ; 62 % des patients étaient de sexe masculin ; 89 % étaient caucasiens, 9 % étaient asiatiques ; 1 % étaient noirs ; 20 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; 61 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 70 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 30 % présentaient une cirrhose compensée et 26 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 14 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-3.

**Tableau 14 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de géotype 3)**

	<b>Epclusa 12 semaines (n = 277)</b>	<b>SOF+RBV 24 semaines (n = 275)</b>
RVS12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/277	< 1 % (1/275)
Rechute <sup>a</sup>	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Autres <sup>b</sup>	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) par rapport au traitement avec SOF + RBV pendant 24 semaines (différence de traitement + 14,8 % ; intervalle de confiance à 95 % : + 9,6 % à + 20,0 %).

Les RVS12 pour une sélection de sous-groupes sont présentées dans le Tableau 15.

**Tableau 15 : RVS12 pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de géotype 3)**

	<b>Epclusa 12 semaines</b>		<b>SOF+RBV 24 semaines<sup>a</sup></b>	
	Sujets naïfs de tout traitement (n = 206)	Préalablement traités (n = 71)	Sujets naïfs de tout traitement (n = 201)	Préalablement traités (n = 69)
Sans cirrhose	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Avec cirrhose	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Cinq patients du groupe SOF+RBV 24 semaines, dont le statut cirrhotique n'était pas connu, ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

### *Études cliniques chez les patients avec une cirrhose décompensée – (étude 1137) ASTRAL-4*

ASTRAL-4 était une étude randomisée, en ouvert chez des patients infectés par un VHC de géotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant une cirrhose avec un score de CPT B. Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines, un traitement avec Epclusa + RBV pendant 12 semaines ou un traitement avec Epclusa pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon le géotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 et indéterminé) du VHC.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Sur les 267 patients traités, l'âge médian était de 59 ans (bornes : 40-73) ; 70 % des patients étaient de sexe masculin ; 90 % étaient caucasiens, 6 % étaient noirs ; 42 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup>. Les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, ou 6 étaient de 78 %, 4 %, 15 %, 3 %, et < 1 % (1 patient) respectivement. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 5 n'a été inclus. 76 % des patients avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 56 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 55 % étaient des patients préalablement traités ; 90 % et 95 % des patients présentaient une cirrhose avec un score de CPT B et un score MELD (modèle d'insuffisance rénale terminale) ≤ 15 à l'inclusion respectivement.

Le Tableau 16 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC.

**Tableau 16 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC.**

	<b>Epclusa 12 semaines (n = 90)</b>	<b>Epclusa + RBV 12 semaines (n = 87)</b>	<b>Epclusa 24 semaines (n = 90)</b>
<b>RVS12 globale</b>	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
<b>Génotype 1</b>	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
<b>Génotype 1a</b>	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
<b>Génotype 1b</b>	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
<b>Génotype 3</b>	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
<b>Génotypes 2, 4 et 6</b>	100 % (8/8) <sup>a</sup>	100 % (6/6) <sup>b</sup>	86 % (6/7) <sup>c</sup>

a. n = 4 pour génotype 2 et n = 4 pour génotype 4

b. n = 4 pour génotype 2 et n = 2 pour génotype 4

c. n = 4 pour génotype 2, n = 2 pour génotype 4 et n = 1 pour génotype 6.

Le Tableau 17 présente le résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 dans l'étude ASTRAL-4.

Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 n'a connu d'échec virologique.

**Tableau 17 : Résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotypes 1 et 3 dans l'étude ASTRAL-4.**

	<b>Epclusa 12 semaines</b>	<b>Epclusa + RBV 12 semaines</b>	<b>Epclusa 24 semaines</b>
<b>Échec virologique (rechute et échec pendant le traitement)</b>			
<b>Génotype 1<sup>a</sup></b>	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
<b>Génotype 1a</b>	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
<b>Génotype 1b</b>	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
<b>Génotype 3</b>	43 % (6/14)	15 % (2 <sup>b</sup> /13)	42 % (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Autre<sup>d</sup></b>	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 1 n'a connu d'échec virologique pendant le traitement.

b. Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

c. Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement.

d. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Les changements des paramètres observés dans le système de scores de CPT chez les patients ayant obtenu une RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 (ensemble des 3 traitements) sont présentés dans le Tableau 18.

**Tableau 18 : Changements des paramètres des scores de CPT entre l'inclusion et la 12<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine post-traitement chez les patients ayant obtenu une RVS12, ASTRAL-4**

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascites	Encéphalopathie
<b>12<sup>e</sup> semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)</b>					
Diminution du score (amélioration)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Aucun changement	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Augmentation du score (aggravation)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Pas d'évaluation	7	7	7	7	7
<b>24<sup>e</sup> semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)</b>					
Diminution du score (amélioration)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Pas de changement	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Augmentation du score (aggravation)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Pas d'évaluation	23	23	23	23	23

Remarque : La fréquence des ascites à l'inclusion était : 20 % aucune ascite, 77 % ascites légères/modérées, 3 % ascites sévères

La fréquence d'encéphalopathies à l'inclusion était : 38 % aucune encéphalopathie, 62 % encéphalopathies de grade 1 à 2.

*Études cliniques chez les patients présentant une co-infection VHC/VIH-1 – ASTRAL-5 (étude 1202)*

Lors de l'étude ASTRAL-5, le traitement de 12 semaines par Eplclusa a été évalué chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 qui étaient co-infectés par le VIH-1 (les génotypes 5 et 6 du VHC pouvaient participer à cette étude, mais aucun patient porteur de ces génotypes n'a été inclus). Les patients étaient sous traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comportant l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou abacavir/lamivudine administrée avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (atazanavir, darunavir ou lopinavir), de la rilpivirine, du raltégravir ou l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/elvitégravir/cobicistat.

Sur les 106 patients traités, l'âge médian était de 57 ans (bornes : 25-72) ; 86 % des patients étaient de sexe masculin ; 51 % étaient caucasiens, 45 % étaient noirs ; 22 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; 19 patients (18 %) présentaient une cirrhose compensée et 29 % étaient des patients préalablement traités. Le taux moyen total de lymphocytes CD4<sup>+</sup> était de 598 lymphocytes/ $\mu$ L (bornes : 183–1 513 lymphocytes/ $\mu$ L).

Le Tableau 19 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.

**Tableau 19 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.**

	Epclusa 12 semaines (n = 106)						
	Total (tous les 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)
Résultat pour les patients sans RVS							
Échec virologique sous traitement	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Rechute <sup>a</sup>	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Autre <sup>b</sup>	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = génotype

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

La RVS12 a été obtenue chez 19 des 19 patients avec une cirrhose. Aucun patient n'a présenté de rebond de la charge virale du VIH-1 pendant l'étude et les taux de lymphocytes CD4+ sont restés stables au cours du traitement.

#### *Études cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale (étude 4062)*

L'étude 4062 était une étude clinique en ouvert qui a évalué 12 semaines de traitement par Epclusa chez 59 patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse. Les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 6 ou indéterminé étaient 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 %, et 9 %, respectivement. À l'inclusion, 29 % des patients présentaient une cirrhose, 22 % étaient des patients préalablement traités, 32 % avaient eu une transplantation rénale, 92 % étaient sous hémodialyse, et 8 % étaient sous dialyse péritonéale ; la durée moyenne de dialyse était de 7,3 ans (bornes : 0-40 ans). Le taux global de RVS était de 95 % (56/59) ; parmi les trois patients n'ayant pas obtenu de RVS12, un a terminé le traitement par Epclusa et a rechuté et deux ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

#### *Population pédiatrique*

L'efficacité de 12 semaines de traitement par l'association sofosbuvir/velpatasvir chez des patients pédiatriques infectés par le VHC âgés de 3 ans et plus a été évaluée dans une étude clinique en ouvert de phase 2 chez 214 patients présentant une infection par le VHC.

#### *Patients âgés de 12 à < 18 ans :*

L'association sofosbuvir/velpatasvir a été évaluée chez 102 patients âgés de 12 à < 18 ans infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6. Un total de 80 patients (78 %) étaient naïfs de tout traitement et 22 patients (22 %) avaient été préalablement traités. L'âge médian était de 15 ans (bornes : 12-17) ; 51 % des patients étaient de sexe féminin ; 73 % étaient caucasiens, 9 % étaient noirs et 11 % étaient asiatiques ; 14 % étaient hispaniques/latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 22,7 kg/m<sup>2</sup> (bornes : 12,9-48,9 kg/m<sup>2</sup>) ; le poids moyen était de 61 kg (bornes : 22-147 kg) ; 58 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL ; les proportions de sujets infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6 étaient de 74 %, 6 %, 12 %, 2 % et 6 %, respectivement ; aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (89 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux de RVS était globalement de 95 % (97/102), 93 % (71/76) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et de 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 (6/6), de génotype 3 (12/12), de génotype 4 (2/2) et de génotype 6 (6/6). Un patient qui avait arrêté le traitement

prématurément a présenté une récurrence ; les quatre autres patients n'ayant pas obtenu de RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (par ex., perdus de vue).

#### *Patients âgés de 6 à < 12 ans :*

L'association sofosbuvir/velpatasvir a été évaluée chez 71 patients âgés de 6 à < 12 ans infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 et 4. Un total de 67 patients (94 %) étaient naïfs de tout traitement et 4 patients (6 %) avaient été préalablement traités. L'âge médian était de 8 ans (bornes : 6-11) ; 54 % des patients étaient de sexe féminin ; 90 % étaient caucasiens, 6 % étaient noirs et 1 % étaient asiatiques ; 10 % étaient hispaniques/latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 17,4 kg/m<sup>2</sup> (bornes : 12,8-30,9 kg/m<sup>2</sup>) ; le poids moyen était de 30 kg (bornes : 18-78 kg) ; 48 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 étaient de 76 %, 3 %, 15 % et 6 %, respectivement ; aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (94 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux de RVS était globalement de 93 % (66/71), 93 % (50/54) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 91 % (10/11) chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 et 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 (2/2) et de génotype 4 (4/4). Un patient a connu un échec virologique sous traitement ; les quatre autres patients n'ayant pas obtenu de RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (par ex., perdus de vue).

#### *Patients âgés de 3 à < 6 ans :*

L'association sofosbuvir/velpatasvir a été évaluée chez 41 patients naïfs de traitement âgés de 3 à < 6 ans infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 et 4. L'âge médian était de 4 ans (bornes : 3-5) ; 59 % des patients étaient de sexe féminin ; 78 % étaient caucasiens, 7 % étaient noirs et 10 % étaient hispaniques/latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 17,0 kg/m<sup>2</sup> (bornes : 13,9-22,0 kg/m<sup>2</sup>) ; le poids moyen était de 19 kg (bornes : 13-35 kg) ; 49 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 étaient de 78 %, 15 %, 5 % et 2 %, respectivement ; aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (98 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux de RVS était globalement de 83 % (34/41), 88 % (28/32) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 50 % (3/6) chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 et 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 (2/2) et de génotype 4 (1/1). Aucun patient n'a connu d'échec virologique sous traitement ni de rechute. Les sept patients n'ayant pas obtenu de RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (par ex., perdus de vue).

#### *Personnes âgées*

Les études cliniques portant sur Eplclusa ont inclus 156 patients âgés de 65 ans et plus (12 % du nombre total de patients dans les études cliniques de phase 3). Les taux de réponse observés chez les patients de ≥ 65 ans étaient similaires à ceux des patients de < 65 ans dans tous les groupes de traitement.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale d'Eplclusa, le sofosbuvir a été rapidement absorbé et le pic plasmatique médian a été atteint 1 heure après l'administration de la dose. Le pic plasmatique médian de GS-331007 a été atteint 3 heures après l'administration de la dose. Les pics plasmatiques médians de velpatasvir ont été atteints 3 heures après l'administration.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes de l'ASC<sub>0-24</sub> à l'équilibre pour le sofosbuvir (n = 982), le GS-331007 (n = 1 428) et le

velpatasvir (n = 1 425) étaient respectivement de 1 260, 13 970 et 2 970 ng•h/mL. La C<sub>max</sub> à l'équilibre pour le sofosbuvir, le GS-331007 et le velpatasvir était respectivement de 566, 868 et 259 ng/mL. L'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du sofosbuvir et du GS-331007 étaient similaires chez les volontaires sains adultes et les patients infectés par le VHC. Par rapport aux sujets sains (n = 331), l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du velpatasvir étaient inférieures de 37 % et 41 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC.

#### *Effets de la prise de nourriture*

Par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique d'Epclusa avec un repas à teneur modérée en matières grasses (environ 600 kcal, 30 % de matières grasses) ou à teneur élevée en matières grasses (environ 800 kcal, 50 % de matières grasses) a entraîné une augmentation de 34 % et de 21 % de l'ASC<sub>0-inf</sub> du velpatasvir, respectivement et une augmentation de 31 % et de 5 % de la C<sub>max</sub> du velpatasvir, respectivement. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses a augmenté l'ASC<sub>0-inf</sub> du sofosbuvir de 60 % et 78 % respectivement, mais n'a pas affecté de manière significative la C<sub>max</sub> du sofosbuvir. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses n'a pas modifié l'ASC<sub>0-inf</sub> du GS-331007, mais a entraîné une diminution de 25 % et de 37 % de sa C<sub>max</sub>, respectivement. Les taux de réponse dans les études de phase 3 étaient similaires chez les patients infectés par le VHC traités par Epclusa avec ou sans nourriture. Epclusa peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

#### Distribution

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 61 à 65 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

La liaison du velpatasvir aux protéines plasmatiques humaines est de > 99,5 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 0,09 à 1,8 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,52 et 0,67.

#### Biotransformation

Le sofosbuvir est très largement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupe carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (histidine triad nucleotide-binding protein) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1 ni des enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, le GS-331007 représentait environ > 90 % de l'exposition systémique totale.

Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4 avec un métabolisme lent. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, la majorité (> 98 %) de la radioactivité plasmatique était due à la molécule mère. Le velpatasvir monohydroxylé et le velpatasvir déméthylé étaient les métabolites identifiés dans le plasma humain. Le velpatasvir inchangé est la principale forme retrouvée dans les fèces.

## Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la récupération totale moyenne de la [<sup>14</sup>C]-radioactivité était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés respectivement dans les urines, les fèces et l'air expiré. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces résultats montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après administration d'Epclusa étaient respectivement de 0,5 et 25 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, la récupération totale moyenne de la [<sup>14</sup>C]-radioactivité était de 95 %, dont environ 94 % et 0,4 % récupérés dans les fèces et les urines, respectivement. Le velpatasvir inchangé était la principale forme retrouvée dans les fèces, représentant une moyenne de 77 % de la dose administrée, suivie par le velpatasvir monohydroxylé (5,9 %) et le velpatasvir déméthylé (3,0 %). Ces données indiquent que l'excrétion biliaire de la molécule mère était une voie principale d'élimination pour le velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après l'administration d'Epclusa était d'environ 15 heures.

## Linéarité/non-linéarité

L'ASC du velpatasvir augmente d'une manière presque proportionnelle sur la plage de doses comprise entre 25 mg et 150 mg. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose sur la plage de doses comprise entre 200 mg et 1 200 mg.

## Potentiel *in vitro* pour les interactions médicamenteuses sofosbuvir/velpatasvir

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats de transporteurs de médicaments P-gp et de la BCRP, alors que le GS-331007 ne l'est pas. Le velpatasvir est également un substrat de l'OATP1B. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observé.

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 et son implication dans les interactions médicamenteuses avec ces transporteurs se limite principalement au processus d'absorption. À une concentration plasmatique cliniquement pertinente, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) des transporteurs hépatiques, de la protéine cotransporteuse du taurocholate de sodium (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ou du transporteur de cations organiques (OCT) 1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3, de la protéine de multirésistance aux médicaments 2 (MRP2) ou de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1, ou des CYP ou des enzymes d'uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, de l'OCT2 et de MATE1.

## Pharmacocinétique chez les populations particulières

### *Origine ethnique et sexe*

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe n'a été relevée pour le sofosbuvir, le GS-331007 ou le velpatasvir.

### *Personnes âgées*

L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la tranche d'âge analysée (18-82 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007 ou au velpatasvir.

### Insuffisance rénale

L'effet des divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions aux composants d'Epclusa en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale, comme indiqué dans le texte ci-après, est résumé dans le tableau 20.

**Tableau 20 : Effet des divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions (ASC) aux sofosbuvir, GS-331007 et velpatasvir en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale**

	Sujets non infectés par le VHC				Sujets infectés par le VHC		
	IR légère (DFGe $\geq 50$ et <80 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IR modérée (DFGe $\geq 30$ et <50 mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	IR sévère (DFGe <30 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IRT nécessitant une dialyse		IR sévère (DFGe <30 mL/ min/ 1,73m <sup>2</sup> )	IRT nécessitant une dialyse
				administré 1 h avant la dialyse	administré 1 h après la dialyse		
Sofosbuvir	1,6 fois ↑	2,1 fois ↑	2,7 fois ↑	1,3 fois ↑	1,6 fois ↑	~2 fois ↑	1,8 fois ↑
GS-331007	1,6 fois ↑	1,9 fois ↑	5,5 fois ↑	$\geq 10$ fois ↑	$\geq 20$ fois ↑	~7 fois ↑	18 fois ↑
Velpatasvir	-	-	1,5 fois ↑	-	-	-	1,4 fois ↑

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq 50$  et < 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (DFGe  $\geq 30$  et < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée.

Chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère traités par 200 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) ou 400 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) pendant 24 semaines ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) pendant 12 semaines, les pharmacocinétiques du sofosbuvir et du GS-331007 étaient cohérentes avec celles observées chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault).

Les pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été étudiées chez des patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse traités par Epclusa (n = 59) pendant 12 semaines, et comparées à des patients sans insuffisance rénale dans les études de phase 2/3 portant sur l'association sofosbuvir/velpatasvir.

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B et C). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'ASC<sub>0-24</sub> du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC<sub>0-24</sub> du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients adultes infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg/jour de velpatasvir chez des patients adultes non infectés par le VHC, présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (catégories B et C selon le score CPT). Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, l'exposition plasmatique totale du velpatasvir (ASC<sub>inf</sub>) était similaire chez les patients

présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au velpatasvir (voir rubrique 4.2).

#### *Poids corporel*

Chez les adultes, le poids corporel n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir ou au velpatasvir d'après une analyse pharmacocinétique des populations.

#### *Population pédiatrique*

Les expositions au sofosbuvir, au GS-331007 et au velpatasvir chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus recevant une fois par jour des doses orales de l'association sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg par jour étaient similaires à celles des adultes recevant une fois par jour des doses de l'association sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir n'a pas été établie chez l'enfant âgé de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Sofosbuvir

L'exposition au sofosbuvir dans les études effectuées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase, et l'exposition du principal métabolite GS-331007 a été utilisée à la place afin d'estimer les marges de sécurité.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de souris. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité sur le développement menées chez le rat et le lapin avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a pas d'effets indésirables sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé cancérogène sur la souris et le rat dans les études de 2 ans à des expositions au GS-331007 jusqu'à 15 et 9 fois supérieures à l'exposition clinique respectivement.

#### Velpatasvir

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de rat.

Le velpatasvir ne s'est pas révélé cancérogène lors des études menées pendant 6 mois sur des souris transgéniques rasH2 et pendant 2 ans sur des rats soumis, respectivement, à des expositions au moins 50 fois et 5 fois supérieures à l'exposition humaine.

Le velpatasvir n'a pas eu d'effet sur l'accouplement et la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris et le rat lors des études sur la toxicité du développement avec le velpatasvir à des expositions correspondant à une ASC d'environ 31 et 6 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Cependant, un effet tératogène potentiel a été mis en évidence chez le lapin, avec une augmentation du nombre total de malformations viscérales chez les animaux exposés à des expositions correspondant à une ASC allant jusqu'à 0,7 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Le velpatasvir n'a eu aucun effet néfaste sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal à des expositions ASC d'environ 5 fois plus élevées que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Copovidone (E1208)  
Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Enrobage

Alcool polyvinylique (E1203)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de polyéthylène haute densité (PEHD) avec un système de fermeture de sécurité pour enfants en polypropylène, contenant 28 comprimés pelliculés, avec un tampon de polyester.

Présentation de 1 flacon contenant 28 comprimés pelliculés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 06 juillet 2016

Date du dernier renouvellement : 22 mars 2021

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epclusa 200 mg/50 mg granulés enrobés en sachet  
Epclusa 150 mg/37,5 mg granulés enrobés en sachet

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Epclusa 200 mg/50 mg granulés enrobés en sachet

Chaque sachet contient 200 mg de sofosbuvir et 50 mg de velpatasvir.

Excipient à effet notoire :

Chaque sachet contient 304 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulés enrobés en sachet

Chaque sachet contient 150 mg de sofosbuvir et 37,5 mg de velpatasvir.

Excipient à effet notoire :

Chaque sachet contient 228 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Granulés enrobés.

Epclusa 200 mg/50 mg granulés oraux, sachet unidose (chaque sachet contient 100 granulés oraux de 2,0/0,5 mg/granulé)

Granulés enrobés, blancs à blanchâtres, 2 mm de diamètre, en sachet.

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulés oraux, sachet unidose (chaque sachet contient 75 granulés oraux de 2,0/0,5 mg/granulé)

Granulés enrobés, blancs à blanchâtres, 2 mm de diamètre, en sachet.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Epclusa est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 3 ans et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Epclusa doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VHC.

## Posologie

La dose recommandée d'Epclusa chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est déterminée en fonction du poids (comme présenté en détail dans le Tableau 3) et peut être prise avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Une formulation d'Epclusa en comprimés est disponible pour l'administration chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit d'Epclusa 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg comprimés pelliculés.

**Tableau 1 : Traitement recommandé et durée pour les adultes quel que soit le génotype du VHC**

Population de patients adultes <sup>a</sup>	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines  L'ajout de ribavirine peut être envisagé pour les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (voir rubrique 5.1).
Patients avec une cirrhose décompensée	Epclusa + ribavirine pendant 12 semaines

a. Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients présentant une récurrence du VHC en situation de post-transplantation hépatique (voir rubrique 4.4).

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

La posologie suivante est recommandée pour les adultes lorsque la ribavirine est administrée en deux doses quotidiennes, avec de la nourriture :

**Tableau 2 : Recommandations de posologie pour la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association avec Epclusa à des adultes avec une cirrhose décompensée**

Patient adulte	Dose de ribavirine
Cirrhose avec un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) B avant transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg.
Cirrhose avec un score de CPT C avant transplantation  Score de CPT B ou C post-transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

Si la ribavirine est utilisée chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (avant transplantation ou post-transplantation), la dose recommandée de ribavirine est de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients adultes pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients adultes pesant ≥ 75 kg).

Pour les modifications des doses de ribavirine, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

**Tableau 3 : Traitement recommandé et durée pour les patients pédiatriques âgés de 3 à < 18 ans quel que soit le génotype du VHC avec les granulés oraux d'Epclusa\***

Poids corporel (kg)	Posologie d'Epclusa granulés	Dose quotidienne de l'association sofosbuvir/velpatasvir	Traitement recommandé
≥ 30	deux sachets de granulés de 200 mg/50 mg une fois par jour	400 mg/100 mg par jour	Epclusa pendant 12 semaines
17 à < 30	un sachet de granulés de 200 mg/50 mg une fois par jour	200 mg/50 mg par jour	
< 17	un sachet de granulés de 150 mg/37,5 mg une fois par jour	150 mg/37,5 mg par jour	

\* Epclusa est également disponible en comprimés pour l'administration chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit d'Epclusa 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg comprimés.

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 3 heures suivant la prise de leur dose d'Epclusa, ils doivent prendre une autre dose. S'ils vomissent plus de 3 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose d'Epclusa (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose d'Epclusa et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre la dose supplémentaire le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante d'Epclusa comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose d'Epclusa.

*Patients adultes en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A*

Un traitement par Epclusa + ribavirine pendant 24 semaines peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

*Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Epclusa peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

*Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de CPT A, B ou C) (voir rubrique 5.2). La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa ont été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B, mais pas chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubriques 4.4 et 5.1).

*Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Epclusa peut être pris avec ou sans nourriture.

Pour avaler les granulés oraux d'Epclusa plus facilement, vous pouvez utiliser de la nourriture ou de l'eau comme décrit ci-dessous. Epclusa peut aussi être avalé sans nourriture ni eau.

*Prise des granulés oraux d'Epclusa avec de la nourriture pour les avaler plus facilement*

Pour l'administration des granulés avec de la nourriture afin de les avaler plus facilement, les patients doivent être informés de la nécessité de saupoudrer les granulés sur une ou plusieurs cuillérées d'aliments mous non acides, qui doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés oraux d'Epclusa dans les 15 minutes après les avoir mélangés délicatement avec de la nourriture et d'avalier le contenu entier sans mâcher pour éviter d'avoir un goût amer dans la bouche. Les aliments non acides comprennent par exemple le sirop au chocolat et la crème glacée.

*Prise des granulés oraux d'Epclusa avec de l'eau pour les avaler plus facilement*

Pour l'administration avec de l'eau, les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés directement dans la bouche et de les avaler avec de l'eau. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avalier le contenu entier du/des sachet(s) sans mâcher.

*Prise des granulés oraux d'Epclusa sans nourriture ni eau*

Pour l'administration sans nourriture ni eau, les patients doivent être informés de la nécessité de prendre les granulés directement dans la bouche et de les avaler. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avalier le contenu entier du/des sachet(s) sans mâcher (voir rubrique 5.2).

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ou de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP) (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine et millepertuis) (voir rubrique 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Epclusa ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant du sofosbuvir.

##### Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC.

L'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Epclusa qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance cardiaque comme indiqué ci-dessus doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par Epclusa.

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone doivent être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

#### Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des médicaments antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

#### Patients en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A

Il n'existe pas de données cliniques soutenant l'efficacité du sofosbuvir/velpatasvir pour le traitement des patients en échec d'un traitement contenant un autre inhibiteur de la NS5A. Cependant, sur la base des variants associés à une résistance à la NS5A (VAR) généralement observés chez les patients en échec d'un traitement contenant un autre inhibiteur de la NS5A, la pharmacologie *in vitro* de velpatasvir, et les résultats du traitement par sofosbuvir/velpatasvir chez les patients naïfs d'inhibiteurs de la NS5A avec des VAR NS5A présents à l'inclusion dans les études ASTRAL, le traitement par Epclusa + RBV pendant 24 semaines peut être envisagé chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A et qui sont considérés comme à haut risque de progression clinique de la maladie et n'ayant pas d'autres options de traitement.

#### Insuffisance rénale

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. Epclusa peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2). En cas d'utilisation d'Epclusa en association avec la ribavirine, veuillez consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

#### Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp et/ou des CYP

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp et/ou des inducteurs modérés des CYP (comme l'éfavirenz, le modafinil, l'oxcarbazépine ou la rifapentine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration de ce type de médicaments avec Epclusa n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### Utilisation avec certains traitements anti-VIH

Il a été montré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Epclusa en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'Epclusa avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisés en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de

façon concomitante Epclusa avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.

#### Utilisation chez les patients diabétiques

Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral d'action directe contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral d'action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral d'action directe est instauré.

#### Cirrhose avec un score de CPT C

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubrique 5.1).

#### Patients ayant eu une transplantation hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients ayant eu une transplantation hépatique n'ont pas été évaluées. Le traitement par Epclusa conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2) doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.

#### Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose/galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Epclusa contenant du sofosbuvir et du velpatasvir, toutes les interactions qui ont été observées avec ces substances actives utilisées individuellement peuvent se produire avec Epclusa.

#### Effet potentiel d'Epclusa sur d'autres médicaments

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3. La co-administration d'Epclusa avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peut augmenter l'exposition à ces médicaments. Voir le Tableau 4 pour des exemples d'interactions avec des substrats sensibles de la P-gp (digoxine), la BCRP (rosuvastatine) et l'OATP (pravastatine).

#### Effet potentiel d'autres médicaments sur Epclusa

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP. Le velpatasvir est également un substrat du transporteur de médicaments OATP1B. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observé. Les

médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp et/ou du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, la rifampicine, la rifabutine et le millepertuis) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique du sofosbuvir/velpatasvir. L'utilisation de ce type de médicaments avec Epclusa est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp et/ou des CYP (comme l'éfavirenz, le modafinil, l'oxcarbazépine ou la rifapentine) peuvent diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration de ce type de médicaments avec Epclusa n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir. Les médicaments qui inhibent l'OATP, le CYP2B6, le CYP2C8 ou le CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique du velpatasvir. Aucun effet cliniquement significatif avec Epclusa n'est attendu avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP ou les inhibiteurs du CYP450 ; Epclusa peut être co-administré avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP et les inhibiteurs des CYP.

#### Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Epclusa, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (INR).

#### Effet d'un traitement par antiviraux à action directe (AAD) sur les médicaments métabolisés par le foie

La pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par le foie (par exemple, les médicaments immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine) peut être affectée par les modifications de la fonction hépatique qui surviennent au cours d'un traitement par AAD en lien avec la clairance du virus VHC.

#### Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments

Le Tableau 4 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'interaction prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites soit avec l'association sofosbuvir/velpatasvir soit avec le velpatasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association sofosbuvir/velpatasvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

**Tableau 4 : Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments**

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ</b>					
					La solubilité du velpatasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du velpatasvir.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<i>Antiacides</i>					
P. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium  (Augmentation du pH gastrique)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Epclusa.
<i>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub></i>					
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↔	↔		Les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> peuvent être administrés en même temps que ou à distance d'Epclusa, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Famotidine administrée en même temps qu'Epclusa <sup>d</sup>	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Cimétidine <sup>e</sup> Nizatidine <sup>e</sup> Ranitidine <sup>e</sup>  (Augmentation du pH gastrique)					
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
Famotidine administrée 12 heures avant Epclusa <sup>d</sup>  (Augmentation du pH gastrique)	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>					
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique à jeun) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		La co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si la co-administration est considérée comme étant nécessaire, Epclusa doit être administré avec de la nourriture et pris 4 heures avant l'inhibiteur de la pompe à protons à des doses maximales comparables à 20 mg d'oméprazole.
Oméprazole administré en même temps qu'Epclusa <sup>d</sup>  Lansoprazole <sup>e</sup> Rabéprazole <sup>e</sup> Pantoprazole <sup>e</sup> Ésoméprazole <sup>e</sup>  (Augmentation du pH gastrique)	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Eplusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique après le repas) <sup>c</sup>  Oméprazole administré 4 heures après Eplusa <sup>d</sup>  (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>					
Amiodarone	Effet sur les concentrations d'amiodarone, de velpatasvir et de sofosbuvir inconnu.				La co-administration d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament avec Eplusa (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Digoxine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				La co-administration d'Eplusa avec la digoxine peut augmenter la concentration de digoxine. La prudence s'impose et il est recommandé de surveiller la concentration thérapeutique de la digoxine en cas de co-administration avec Eplusa.
Digoxine (0,25 mg dose unique) <sup>f</sup> / velpatasvir (100 mg dose unique)  (Inhibition de la P-gp)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir  <i>Observé :</i> Digoxine				
		↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTICOAGULANTS</b>					
Dabigatran étexilate  (Inhibition de la P-gp)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étexilate est co-administré avec Epclusa. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.				Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs de l'INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Epclusa.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>					
Phénytoïne Phénobarbital  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubrique 4.3).
Carbamazépine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec la carbamazépine (voir rubrique 4.3).
	<i>Observé :</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Oxcarbazépine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-administration d'Epclusa avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration n'est pas recommandée. (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIFONGIQUES</b>					
Kétoconazole	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du kétoconazole n'est nécessaire.
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique) <sup>d</sup>  (Inhibition de la P-gp et des CYP)  Itraconazole <sup>e</sup> Voriconazole <sup>e</sup> Posaconazole <sup>e</sup> Isavuconazole <sup>e</sup>	Effet sur l'exposition au kétoconazole non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Kétoconazole  <i>Observé :</i> Velpatasvir				
		↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
<b>ANTI-MYCOBACTÉRIENS</b>					
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>d</sup>  (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Rifampicine  <i>Observé :</i> Sofosbuvir				Epclusa est contre-indiqué avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).
		↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique)  (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Rifampicine  <i>Observé :</i> Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec la rifabutine (voir rubrique 4.3).
		↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Velpatasvir  <i>Observé :</i> Sofosbuvir				La co-administration d'Epclusa avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
		↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Rifapentine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>					
Fumarate de ténofovir disoproxil	Il a été démontré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C <sub>max</sub> ) a été d'environ 40 à 80 % en cas de co-administration d'Epclusa avec l'association de fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine comme composants de divers traitements anti-VIH.  Chez les patients recevant de façon concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et Epclusa, les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).				
Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (600/200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Éfavirenz	↔	↔	↔	La co-administration d'Epclusa avec l'éfavirenz/l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil devrait diminuer la concentration du velpatasvir. La co-administration d'Epclusa avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/25/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Rilpivirine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de l'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTEASE DU VIH</b>					
Atazanavir boosté par le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, d'atazanavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/100 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du darunavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa	
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>		
Lopinavir boosté par le ritonavir (4x200 mg/50 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du lopinavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
	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>AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE</b>						
Raltégravir (400 mg deux fois par jour) <sup>g</sup> + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200/10 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide n'est nécessaire.	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)		
	Ténofovir alafénamide	↔	↔			
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)			
Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (150/150/200 mg/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>c, d</sup>	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
	Elvitégravir	↔	↔	↔		
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)		
	Sofosbuvir	↔	↔			
Dolutégravir (50 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du dolutégravir n'est nécessaire.	
	Dolutégravir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔			
<b>PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE</b>						
Millepertuis  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. Prévisible : ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa est contre-indiqué avec le millepertuis (voir rubrique 4.3).	

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE</b>					
Atorvastatine (40 mg dose unique) + sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	<i>Observé :</i> Atorvastatine	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ou d'atorvastatine n'est nécessaire.
Rosuvastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				La co-administration d'Epclusa avec la rosuvastatine augmente la concentration de la rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. La rosuvastatine, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 10 mg, peut être administrée avec Epclusa.
Rosuvastatine (10 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	<i>Observé :</i> Rosuvastatine	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
(Inhibition de l'OATP1B et du BCRP)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir				Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de la pravastatine n'est nécessaire.
Pravastatine (40 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	<i>Observé :</i> Pravastatine	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
(Inhibition de l'OATP1B)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
Autres statines	<i>Prévisible :</i> ↑ Statines				Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. En cas de co-administration avec Epclusa, les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés et une réduction de la dose des statines doit être envisagée si nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES</b>					
Méthadone (Traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/jour])/sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	R-méthadone	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de la méthadone n'est nécessaire.
	S-méthadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Méthadone	Interaction étudiée uniquement avec le sofosbuvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>					
Ciclosporine (600 mg dose unique)/sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>f</sup>	Ciclosporine	↔	↔		Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de la ciclosporine n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et un éventuel ajustement de la dose de la ciclosporine peuvent être nécessaires.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciclosporine (600 mg dose unique) <sup>f</sup> /velpatasvir (100 mg dose unique) <sup>d</sup>	Ciclosporine	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Tacrolimus (5 mg dose unique) <sup>f</sup> /sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>d</sup>	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du tacrolimus n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et un éventuel ajustement de la dose du tacrolimus peuvent être nécessaires.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimus	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>					
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/éthinyloestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Norelgestromine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Éthinyloestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/éthinyloestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg une fois par jour) <sup>d</sup>	Norelgestromine	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Éthinyloestradiol	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.

b. Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.

c. Administré sous la forme d'Epclusa.

d. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.

e. Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.

f. Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.

g. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 50-200 %.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesses) sur l'utilisation du sofosbuvir, velpatasvir ou Epclusa chez la femme enceinte.

##### *Sofosbuvir*

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée (voir rubrique 5.3).

##### *Velpatasvir*

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un lien possible avec une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, l'utilisation d'Epclusa n'est pas recommandée pendant la grossesse.

##### Allaitement

On ne sait pas si le sofosbuvir, ses métabolites ou le velpatasvir sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de velpatasvir et de métabolites du sofosbuvir dans le lait.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Epclusa ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Epclusa sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du sofosbuvir ou du velpatasvir sur la fertilité.

Si la ribavirine est co-administrée avec Epclusa, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des recommandations détaillées concernant la grossesse, la contraception et l'allaitement.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Epclusa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi d'Epclusa a été déterminé dans l'ensemble des études cliniques de phase 3 menées chez des patients atteints d'une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et après commercialisation. Aucun effet indésirable à Epclusa n'a été identifié lors des études cliniques. Après commercialisation, des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés lorsque des produits contenant du SOF sont utilisés en association avec l'amiodarone, et une réactivation du VHB a été observée chez des patients co-infectés par le VHC/VHB après un traitement par AAD (voir rubrique 4.4).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables d'Epclusa est basée sur les données de sécurité issues des études cliniques et sur les données de sécurité recueillies depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 5. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$   $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 5 : Effets indésirables identifiés avec Epclusa**

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	vomissement <sup>a</sup>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	éruption cutanée <sup>b</sup>
Peu fréquent	angioedème <sup>b</sup>

a. Cet effet indésirable a été observé chez des patients pédiatriques âgés de 3 à < 6 ans

b. Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des médicaments contenant du sofosbuvir/velpatasvir

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### *Arythmies cardiaques*

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone, et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

## *Affections de la peau*

Fréquence inconnue : syndrome de Stevens-Johnson

### Population pédiatrique

Les effets indésirables observés étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques portant sur Epclusa chez les adultes. Le vomissement a été observé comme effet indésirable très fréquent à Epclusa chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 6 ans. L'évaluation de la sécurité d'emploi d'Epclusa chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est fondée sur une étude clinique en ouvert de phase 2 (étude 1143) ayant inclus 216 patients traités par l'association sofosbuvir/velpatasvir pendant 12 semaines.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V**.

## **4.9 Surdosage**

Les plus fortes doses documentées de sofosbuvir et de velpatasvir étaient, respectivement, une dose unique de 1 200 mg et une dose unique de 500 mg. Dans ces études chez des volontaires sains adultes, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses. Les effets de doses/expositions supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Epclusa. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage d'Epclusa consiste en des mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut éliminer efficacement le principal métabolite circulant du sofosbuvir (c'est-à-dire le GS-331007), avec un ratio d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer de manière significative le velpatasvir étant donné que ce dernier est fortement lié aux protéines plasmatiques.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; Antiviral à action directe, code ATC : J05AP55

#### Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être intégré dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est ni un inhibiteur des ADN polymérases et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Le velpatasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. Les études *in vitro* de sélection de résistance et de résistance croisée indiquent que le mode d'action du velpatasvir consiste à cibler la NS5A.

## Activité antivirale

Les valeurs de concentration efficace 50 (CE<sub>50</sub>) du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B et de NS5A provenant des souches de laboratoire sont présentées en détail dans le Tableau 6. Les valeurs CE<sub>50</sub> du sofosbuvir et du velpatasvir contre les isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 7.

**Tableau 6 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques de laboratoire**

Génotype du réplicon	CE <sub>50</sub> du sofosbuvir, nM <sup>a</sup>	CE <sub>50</sub> du 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 = non disponible

- Valeur moyenne à partir de plusieurs expériences du même réplicon de laboratoire.
- Des réplicons chimériques stables 1b portant des gènes NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour les tests.
- Données provenant de diverses souches de réplicons de pleine longueur NS5A ou de réplicons chimériques NS5A portant des gènes NS5A pleine longueur qui contiennent des polymorphismes L31 ou M31.
- Données provenant d'un réplicon chimérique porteur des acides aminés 9 à 184 de la protéine NS5A.

**Tableau 7 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons transitoires contenant de la NS5A ou de la NS5B provenant d'isolats cliniques**

Génotype du réplicon	Réplicons contenant de la NS5B provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant de la NS5A provenant d'isolats cliniques	
	Nombre d'isolats cliniques	CE <sub>50</sub> médiane du sofosbuvir, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE <sub>50</sub> médiane du velpatasvir, nM (plage)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = non disponible

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 13 l'activité anti-VHC du velpatasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec le velpatasvir n'a montré aucun effet antagoniste pour réduire les niveaux d'ARN du VHC dans les cellules réplicons.

## Résistance

### *Dans les cultures cellulaires*

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au

sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de génotypes 1 à 6 a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les essais biochimiques, la capacité du triphosphate actif de sofosbuvir (GS-461203) à inhiber la polymérase NS5B recombinante à partir des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a été réduite par rapport à sa capacité à inhiber la polymérase de type sauvage NS5B recombinante, comme indiqué par une augmentation de 8,5 à 24 fois dans la concentration inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>).

La sélection *in vitro* des réplicons de VHC à sensibilité réduite au velpatasvir a été réalisée en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variants associés à la résistance NS5A ont été associés aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93. Les variants associés à la résistance (VAR) sélectionnés dans 2 ou plusieurs génotypes étaient F28S, L31I/V et Y93H. La mutagenèse dirigée de VAR de NS5A connus a démontré que des substitutions conférant une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir sont M28G, A92K et Y93H/N/R/W dans le génotype 1a, A92K dans le génotype 1b, C92T et Y93H/N dans le génotype 2b, Y93H dans le génotype 3 et L31V et P32A/L/Q/R dans le génotype 6. Aucune substitution individuelle testée dans les génotypes 2a, 4a ou 5a n'a conféré une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir. Les combinaisons de ces variants ont souvent démontré des réductions plus importantes de la sensibilité au velpatasvir que les VAR seuls.

#### *Dans les études cliniques*

##### *Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée*

Dans une analyse poolée des patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée traités par Epclusa pendant 12 semaines des trois études de phase 3, 12 patients (2 avec le génotype 1 et 10 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Un autre patient avec une infection par un VHC de génotype 3 à l'inclusion a été réinfecté par le génotype 1a du VHC au moment de l'échec virologique et a été exclu de l'analyse virologique. Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6 n'a présenté d'échec virologique.

Parmi les 2 patients de génotype 1 en échec virologique, un patient présentait un virus avec un VAR de la NS5A Y93N et l'autre patient présentait un virus avec des VAR de la NS5A L31I/V et Y93H au moment de l'échec virologique. Les deux patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion. Aucune VAR de l'inhibiteur nucléosidique (IN) de la NS5B n'a été observée au moment de l'échec chez les 2 patients.

Parmi les 10 patients de génotype 3 en échec virologique, la substitution Y93H a été observée chez les 10 patients en échec (6 avaient la substitution Y93H en post-traitement et 4 patients la substitution Y93H à l'inclusion et en post-traitement). Aucun VAR de l'IN de la NS5B n'a été observé au moment de l'échec chez les 10 patients.

##### *Études chez les patients avec une cirrhose décompensée*

Dans une étude de phase 3 chez des patients avec une cirrhose décompensée traités par Epclusa + RBV pendant 12 semaines, 3 patients (1 avec le génotype 1 et 2 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Aucun patient présentant une infection par le VHC, de génotype 2 ou 4, du groupe traité pendant 12 semaines par Epclusa + RBV n'a connu d'échec virologique.

Le patient en échec virologique avec le VHC de génotype 1 ne présentait pas de VAR de la NS5A ou de la NS5B au moment de l'échec.

Parmi les 2 patients de génotype 3 en échec virologique, un patient présentait le VAR de la NS5A Y93H au moment de l'échec. Un autre patient présentait le virus avec la substitution Y93H à l'inclusion et au moment de l'échec virologique et il a également développé de bas niveaux (< 5 %) de VAR de l'IN de la NS5B N142T et E237G au moment de l'échec. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance du traitement.

Dans cette étude, 2 patients traités par Eplusa pendant 12 ou 24 semaines sans ribavirine présentaient la substitution S282T de la NS5B à de faibles niveaux (< 5 %) ainsi que la substitution L159F.

### Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à la résistance sur la réponse au traitement

#### *Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée*

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée dans trois études cliniques de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3). Sur les 1 035 patients traités par sofosbuvir/velpatasvir dans les trois études cliniques de phase 3, 1 023 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A ; 7 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS12), ni présenté d'échec virologique et 5 patients supplémentaires ont été exclus faute de pouvoir séquencer le gène NS5A. Dans l'analyse poolée des études de phase 3, le virus de 380/1 023 (37 %) patients présentait des VAR de la NS5A à l'inclusion. Les patients infectés par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 avaient une prévalence plus élevée de VAR de la NS5A (70 %, 63 % et 52 %, respectivement) par rapport aux patients infectés par un VHC du génotype 1 (23 %), du génotype 3 (16 %) et du génotype 5 (18 %).

Les VAR observés à l'inclusion n'ont eu aucune incidence pertinente sur les taux de RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, comme résumé dans le Tableau 8. Les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec le VAR de la NS5A Y93H à l'inclusion avaient un taux de RVS12 plus faible comparés aux patients sans la substitution Y93H après le traitement avec Eplusa pendant 12 semaines, comme résumé dans le Tableau 9. Dans l'étude ASTRAL-3, le VAR Y93H a été détecté à l'inclusion, chez 9 % des patients traités par Eplusa.

**Tableau 8 : RVS12 chez les patients avec ou sans le VAR de la NS5A à l'inclusion par génotype du VHC (études ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3)**

	Eplusa pendant 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2, 4, 5 et 6	Total
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

**Tableau 9 : RVS12 chez les patients avec ou sans la substitution Y93H à l'inclusion, seuil de détection 1 % (ensemble de population pour l'analyse de la résistance) ASTRAL 3**

	Eplusa pendant 12 semaines		
	Tous les sujets (n = 274)	Cirrhotiques (n = 80)	Non cirrhotiques (n = 197)
Global	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
IC à 95 %	92,9 % à 98,0 %	82,8 % à 96,4 %	92,8 % à 98,6 %
RVS avec la substitution Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
IC à 95 %	63,9 % à 95,5 %	6,8 % à 93,2 %	69,6 % à 98,8 %
RVS sans la substitution Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
IC à 95 %	94,3 % à 98,9 %	85,3 % à 97,8 %	95,9 % à 99,9 %

Le VAR de l'IN de la NS5B S282T n'a été détecté dans la séquence de la NS5B à l'inclusion chez aucun patient des études de phase 3. La RVS12 a été obtenue chez la totalité des 77 patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion, y compris les substitutions N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, et S282G+V321I.

#### *Études chez les patients avec une cirrhose décompensée (score de CPT B)*

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients avec une cirrhose décompensée dans une étude de phase 3 (ASTRAL-4). Sur les 87 patients traités par Eplusa + RBV, 85 patients ont été

inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A ; 2 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue RVS12, ni présenté d'échec virologique. Parmi les patients traités par Epclusa + RBV pendant 12 semaines, 29 % (25/85) des patients présentaient un virus avec des VAR de la NS5A à l'inclusion : 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) et 50 % (1/2) pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, respectivement.

La RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, dans le groupe Epclusa + RBV pendant 12 semaines pour cette étude est présentée dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, par génotype du VHC (étude ASTRAL-4)**

	Epclusa + RBV 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotype 2 ou 4	Total
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

L'unique patient de génotype 3 qui présentait des VAR de la NS5A à l'inclusion et qui n'a pas réussi à obtenir une RVS12 présentait une substitution Y93H de la NS5A à l'inclusion ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

Trois patients du groupe Epclusa + RBV 12 semaines présentaient les VAR de l'IN de la NS5B (N142T et L159F) à l'inclusion et les trois patients ont obtenu une RVS12.

#### Population pédiatrique

La présence de VAR de la NS5A et de la NS5B n'a pas eu d'incidence sur la réponse au traitement ; tous les patients qui présentaient des VAR de la NS5A (n = 29) ou des VAR de l'IN de la NS5B (n = 6) à l'inclusion ont obtenu une RVS après 12 semaines de traitement par Epclusa.

#### Résistance croisée

Les données *in vitro* indiquent que la majorité des VAR de la NS5A qui confèrent une résistance au lédipasvir et au daclatasvir sont restées sensibles au velpatasvir. Le velpatasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au velpatasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le velpatasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. L'efficacité d'Epclusa n'a pas été évaluée chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Epclusa a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée, une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée, une étude de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une co-infection VHC/VIH-1 et une étude de phase 2 chez des patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse, comme résumé dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Études réalisées avec Epclusa chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6**

Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)
ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)
ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	Epclusa pendant 12 semaines (90) Epclusa + RBV pendant 12 semaines (87) Epclusa pendant 24 semaines (90)
ASTRAL-5	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, présentant une co-infection VHC/VIH-1	Epclusa pendant 12 semaines (106)
GS-US-342-4062	NT et PT avec ou sans cirrhose, présentant une IRT nécessitant une dialyse	Epclusa pendant 12 semaines (59)

NT = patients naïfs de tout traitement ; PT = patients préalablement traités (y compris ceux chez lesquels un traitement à base de peginterféron alfa + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase du VHC a échoué)

La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids (1 000 mg administrés quotidiennement en deux doses pour les patients < 75 kg et 1 200 mg pour ceux ≥ 75 kg) et administrée en deux doses fractionnées lorsqu'elle était utilisée en association avec le sofosbuvir dans les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3 ou en association avec Epclusa dans l'étude ASTRAL-4. Les ajustements de la dose de ribavirine ont été effectués conformément aux informations de prescription de la ribavirine. Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (version 2.0), avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/mL. La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC.

*Études cliniques chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée*

*Patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 – (étude 1138) ASTRAL-1*

ASTRAL-1 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant 12 semaines de traitement avec Epclusa par rapport à 12 semaines sous placebo chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6. Les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4 ou 6 ont été randomisés dans un rapport de 5:1 entre le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et le placebo pendant 12 semaines. Les patients infectés par un VHC de génotype 5 ont été inclus dans le groupe Epclusa. La randomisation était stratifiée selon le génotype du VHC (1, 2, 4, 6 et indéterminé) et la présence ou l'absence de cirrhose.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe Epclusa et le groupe placebo. Parmi les 740 patients traités, l'âge médian était de 56 ans (bornes : 18-82) ; 60 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient caucasiens, 9 % étaient noirs ; 21 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 étaient de 53 %, 17 %, 19 %, 5 % et 7 %, respectivement ; 69 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 74 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 19 % présentaient une cirrhose compensée ; et 32 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 12 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC. Aucun patient du groupe placebo n'a atteint la RVS12.

**Tableau 12 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC**

	Epclusa 12 semaines (n = 624)							
	Total (tous les 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)
Résultat pour les patients sans RVS12								
Échec virologique sous traitement	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Rechute <sup>a</sup>	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Autres <sup>b</sup>	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = génotype

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

*Patients adultes infectés par un VHC de génotype 2 – (étude 1139) ASTRAL-2*

ASTRAL-2 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 semaines par Epclusa par rapport à un traitement de 12 semaines par SOF+RBV chez des patients infectés par un VHC de génotype 2. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et un traitement avec SOF+RBV pendant 12 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Sur les 266 patients traités, l'âge médian était de 58 ans (bornes : 23-81) ; 59 % des patients étaient de sexe masculin ; 88 % étaient caucasiens, 7 % étaient noirs ; 33 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; 62 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 80 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 14 % présentaient une cirrhose compensée et 15 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 13 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-2.

**Tableau 13 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-2 (VHC de génotype 2)**

	Epclusa 12 semaines (n = 134)	SOF+RBV 12 semaines (n = 132)
RVS12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/134	0/132
Rechute <sup>a</sup>	0/133	5 % (6/132)
Autres <sup>b</sup>	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistiquement significative ( $p = 0,018$ ) par rapport au traitement avec SOF + RBV pendant 12 semaines (différence de traitement + 5,2 % ; intervalle de confiance à 95 % : + 0,2 % à + 10,3 %).

### *Patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 – (étude 1140) ASTRAL-3*

ASTRAL-3 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 semaines par Epclusa par rapport à un traitement de 24 semaines par SOF+RBV chez des patients infectés par un VHC de génotype 3. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et un traitement avec SOF+RBV pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Sur les 552 patients traités, l'âge médian était de 52 ans (bornes : 19-76) ; 62 % des patients étaient de sexe masculin ; 89 % étaient caucasiens, 9 % étaient asiatiques ; 1 % étaient noirs ; 20 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; 61 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 70 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 30 % présentaient une cirrhose compensée et 26 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 14 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-3.

**Tableau 14 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)**

	<b>Epclusa 12 semaines (n = 277)</b>	<b>SOF+RBV 24 semaines (n = 275)</b>
RVS12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/277	< 1 % (1/275)
Rechute <sup>a</sup>	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Autres <sup>b</sup>	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) par rapport au traitement avec SOF + RBV pendant 24 semaines (différence de traitement + 14,8 % ; intervalle de confiance à 95 % : + 9,6 % à + 20,0 %).

Les RVS12 pour une sélection de sous-groupes sont présentées dans le Tableau 15.

**Tableau 15 : RVS12 pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)**

	<b>Epclusa 12 semaines</b>		<b>SOF+RBV 24 semaines<sup>a</sup></b>	
	Sujets naïfs de tout traitement (n = 206)	Préalablement traités (n = 71)	Sujets naïfs de tout traitement (n = 201)	Préalablement traités (n = 69)
Sans cirrhose	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Avec cirrhose	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Cinq patients du groupe SOF+RBV 24 semaines, dont le statut cirrhotique n'était pas connu, ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

### *Études cliniques chez les patients avec une cirrhose décompensée – (étude 1137) ASTRAL-4*

ASTRAL-4 était une étude randomisée, en ouvert chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant une cirrhose avec un score de CPT B. Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines, un traitement avec Epclusa + RBV pendant 12 semaines ou un traitement avec Epclusa pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon le génotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 et indéterminé) du VHC.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Sur les 267 patients traités, l'âge médian était de 59 ans (bornes : 40-73) ; 70 % des patients étaient de sexe masculin ; 90 % étaient caucasiens, 6 % étaient noirs ; 42 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup>. Les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, ou 6 étaient de 78 %, 4 %, 15 %, 3 %, et < 1 % (1 patient) respectivement. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 5 n'a été inclus. 76 % des patients avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 56 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 55 % étaient des patients préalablement traités ; 90 % et 95 % des patients présentaient une cirrhose avec un score de CPT B et un score MELD (modèle d'insuffisance rénale terminale) ≤ 15 à l'inclusion respectivement.

Le Tableau 16 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC.

**Tableau 16 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC**

	<b>Epclusa 12 semaines (n = 90)</b>	<b>Epclusa + RBV 12 semaines (n = 87)</b>	<b>Epclusa 24 semaines (n = 90)</b>
<b>RVS12 globale</b>	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
<b>Génotype 1</b>	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
<b>Génotype 1a</b>	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
<b>Génotype 1b</b>	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
<b>Génotype 3</b>	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
<b>Génotypes 2, 4 et 6</b>	100 % (8/8) <sup>a</sup>	100 % (6/6) <sup>b</sup>	86 % (6/7) <sup>c</sup>

a. n = 4 pour génotype 2 et n = 4 pour génotype 4

b. n = 4 pour génotype 2 et n = 2 pour génotype 4

c. n = 4 pour génotype 2, n = 2 pour génotype 4 et n = 1 pour génotype 6.

Le Tableau 17 présente le résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 dans l'étude ASTRAL-4.

Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 n'a connu d'échec virologique.

**Tableau 17 : Résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotypes 1 et 3 dans l'étude ASTRAL-4**

	<b>Epclusa 12 semaines</b>	<b>Epclusa + RBV 12 semaines</b>	<b>Epclusa 24 semaines</b>
<b>Échec virologique (rechute et échec pendant le traitement)</b>			
<b>Génotype 1<sup>a</sup></b>	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
<b>Génotype 1a</b>	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
<b>Génotype 1b</b>	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
<b>Génotype 3</b>	43 % (6/14)	15 % (2 <sup>b</sup> /13)	42 % (5 <sup>c</sup> /12)
<b>Autre<sup>d</sup></b>	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 1 n'a connu d'échec virologique pendant le traitement.

b. Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

c. Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement.

d. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Les changements des paramètres observés dans le système de scores de CPT chez les patients ayant obtenu une RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 (ensemble des 3 traitements) sont présentés dans le Tableau 18.

**Tableau 18 : Changements des paramètres des scores de CPT entre l'inclusion et la 12<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine post-traitement chez les patients ayant obtenu une RVS12, ASTRAL-4**

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascites	Encéphalopathie
<b>12<sup>e</sup> semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)</b>					
Diminution du score (amélioration)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Aucun changement	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Augmentation du score (aggravation)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Pas d'évaluation	7	7	7	7	7
<b>24<sup>e</sup> semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)</b>					
Diminution du score (amélioration)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Pas de changement	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Augmentation du score (aggravation)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Pas d'évaluation	23	23	23	23	23

Remarque : La fréquence des ascites à l'inclusion était : 20 % aucune ascite, 77 % ascites légères/modérées, 3 % ascites sévères

La fréquence d'encéphalopathies à l'inclusion était : 38 % aucune encéphalopathie, 62 % encéphalopathies de grade 1 à 2.

*Études cliniques chez les patients présentant une co-infection VHC/VIH-1 – ASTRAL-5 (étude 1202)*

Lors de l'étude ASTRAL-5, le traitement de 12 semaines par Eplclusa a été évalué chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 qui étaient co-infectés par le VIH-1 (les génotypes 5 et 6 du VHC pouvaient participer à cette étude, mais aucun patient porteur de ces génotypes n'a été inclus). Les patients étaient sous traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comportant l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou abacavir/lamivudine administrée avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (atazanavir, darunavir ou lopinavir), de la rilpivirine, du raltégravir ou l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/elvitégravir/cobicistat.

Sur les 106 patients traités, l'âge médian était de 57 ans (bornes : 25-72) ; 86 % des patients étaient de sexe masculin ; 51 % étaient caucasiens, 45 % étaient noirs ; 22 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; 19 patients (18 %) présentaient une cirrhose compensée et 29 % étaient des patients préalablement traités. Le taux moyen total de lymphocytes CD4<sup>+</sup> était de 598 lymphocytes/ $\mu$ L (bornes : 183–1 513 lymphocytes/ $\mu$ L).

Le Tableau 19 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.

**Tableau 19 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC**

	Epclusa 12 semaines (n = 106)						
	Total (tous les 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)
Résultat pour les patients sans RVS							
Échec virologique sous traitement	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Rechute <sup>a</sup>	2 % (2/103)	3 % (2/65)	0/11	3 % (2/76)	0/11	0/11	0/5
Autre <sup>b</sup>	3 % (3/106)	2 % (1/66)	8 % (1/12)	3 % (2/78)	0/11	8 % (1/12)	0/5

GT = génotype

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

La RVS12 a été obtenue chez 19 des 19 patients avec une cirrhose. Aucun patient n'a présenté de rebond de la charge virale du VIH-1 pendant l'étude et les taux de lymphocytes CD4+ sont restés stables au cours du traitement.

#### *Études cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale (étude 4062)*

L'étude 4062 était une étude clinique en ouvert qui a évalué 12 semaines de traitement par Epclusa chez 59 patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse. Les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 6 ou indéterminé étaient 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 %, et 9 %, respectivement. À l'inclusion, 29 % des patients présentaient une cirrhose, 22 % étaient des patients préalablement traités, 32 % avaient eu une transplantation rénale, 92 % étaient sous hémodialyse, et 8 % étaient sous dialyse péritonéale ; la durée moyenne de dialyse était de 7,3 ans (bornes : 0-40 ans). Le taux global de RVS était de 95 % (56/59) ; parmi les trois patients n'ayant pas obtenu de RVS12, un a terminé le traitement par Epclusa et a rechuté et deux ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

#### *Population pédiatrique*

L'efficacité de 12 semaines de traitement par l'association sofosbuvir/velpatasvir chez des patients pédiatriques infectés par le VHC âgés de 3 ans et plus a été évaluée dans une étude clinique en ouvert de phase 2 chez 214 patients présentant une infection par le VHC.

#### *Patients âgés de 12 à < 18 ans :*

L'association sofosbuvir/velpatasvir a été évaluée chez 102 patients âgés de 12 à < 18 ans infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6. Un total de 80 patients (78 %) étaient naïfs de tout traitement et 22 patients (22 %) avaient été préalablement traités. L'âge médian était de 15 ans (bornes : 12-17) ; 51 % des patients étaient de sexe féminin ; 73 % étaient caucasiens, 9 % étaient noirs et 11 % étaient asiatiques ; 14 % étaient hispaniques/latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 22,7 kg/m<sup>2</sup> (bornes : 12,9-48,9 kg/m<sup>2</sup>) ; le poids moyen était de 61 kg (bornes : 22-147 kg) ; 58 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL ; les proportions de sujets infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6 étaient de 74 %, 6 %, 12 %, 2 % et 6 %, respectivement ; aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (89 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux de RVS était globalement de 95 % (97/102), 93 % (71/76) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et de 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 (6/6), de génotype 3 (12/12), de génotype 4 (2/2) et de génotype 6 (6/6). Un patient qui avait arrêté le traitement prématurément a présenté une récurrence ; les quatre autres patients n'ayant pas obtenu de RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (par ex., perdus de vue).

#### *Patients âgés de 6 à < 12 ans :*

L'association sofosbuvir/velpatasvir a été évaluée chez 71 patients âgés de 6 à < 12 ans infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 et 4. Un total de 67 patients (94 %) étaient naïfs de tout traitement et 4 patients (6 %) avaient été préalablement traités. L'âge médian était de 8 ans (bornes : 6-11) ; 54 % des patients étaient de sexe féminin ; 90 % étaient caucasiens, 6 % étaient noirs et 1 % étaient asiatiques ; 10 % étaient hispaniques/latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 17,4 kg/m<sup>2</sup> (bornes : 12,8-30,9 kg/m<sup>2</sup>) ; le poids moyen était de 30 kg (bornes : 18-78 kg) ; 48 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 étaient de 76 %, 3 %, 15 % et 6 %, respectivement ; aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (94 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux de RVS était globalement de 93 % (66/71), 93 % (50/54) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 91 % (10/11) chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 et 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 (2/2) et de génotype 4 (4/4). Un patient a connu un échec virologique sous traitement ; les quatre autres patients n'ayant pas obtenu de RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (par ex., perdus de vue).

#### *Patients âgés de 3 à < 6 ans :*

L'association sofosbuvir/velpatasvir a été évaluée chez 41 patients naïfs de traitement âgés de 3 à < 6 ans infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 et 4. L'âge médian était de 4 ans (bornes : 3-5) ; 59 % des patients étaient de sexe féminin ; 78 % étaient caucasiens, 7 % étaient noirs et 10 % étaient hispaniques/latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 17,0 kg/m<sup>2</sup> (bornes : 13,9-22,0 kg/m<sup>2</sup>) ; le poids moyen était de 19 kg (bornes : 13-35 kg) ; 49 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 étaient de 78 %, 15 %, 5 % et 2 %, respectivement ; aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (98 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux de RVS était globalement de 83 % (34/41), 88 % (28/32) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 50 % (3/6) chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 et 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 (2/2) et de génotype 4 (1/1). Aucun patient n'a connu un échec virologique sous traitement ni de rechute. Les sept patients n'ayant pas obtenu de RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (par ex., perdus de vue).

#### *Personnes âgées*

Les études cliniques portant sur Eplclusa ont inclus 156 patients âgés de 65 ans et plus (12 % du nombre total de patients dans les études cliniques de phase 3). Les taux de réponse observés chez les patients de ≥ 65 ans étaient similaires à ceux des patients de < 65 ans dans tous les groupes de traitement.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale d'Eplclusa, le sofosbuvir a été rapidement absorbé et le pic plasmatique médian a été atteint 1 heure après l'administration de la dose. Le pic plasmatique médian de GS-331007 a été atteint 3 heures après l'administration de la dose. Les pics plasmatiques médians de velpatasvir ont été atteints 3 heures après l'administration.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes de l'ASC<sub>0-24</sub> à l'équilibre pour le sofosbuvir (n = 982), le GS-331007 (n = 1 428) et le velpatasvir (n = 1 425) étaient respectivement de 1 260, 13 970 et 2 970 ng•h/mL. La C<sub>max</sub> à l'équilibre pour le sofosbuvir, le GS-331007 et le velpatasvir était respectivement de 566, 868 et 259 ng/mL. L'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du sofosbuvir et du GS-331007 étaient similaires chez les volontaires sains adultes et les patients infectés par le VHC. Par rapport aux sujets sains (n = 331), l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du velpatasvir étaient inférieures de 37 % et 41 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC.

#### *Effets de la prise de nourriture*

Par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique d'Epclusa avec un repas à teneur modérée en matières grasses (environ 600 kcal, 30 % de matières grasses) ou à teneur élevée en matières grasses (environ 800 kcal, 50 % de matières grasses) a entraîné une augmentation de 34 % et de 21 % de l'ASC<sub>0-inf</sub> du velpatasvir, respectivement et une augmentation de 31 % et de 5 % de la C<sub>max</sub> du velpatasvir, respectivement. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses a augmenté l'ASC<sub>0-inf</sub> du sofosbuvir de 60 % et 78 % respectivement, mais n'a pas affecté de manière significative la C<sub>max</sub> du sofosbuvir. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses n'a pas modifié l'ASC<sub>0-inf</sub> du GS-331007, mais a entraîné une diminution de 25 % et de 37 % de sa C<sub>max</sub>, respectivement. Les taux de réponse dans les études de phase 3 étaient similaires chez les patients infectés par le VHC traités par Epclusa avec ou sans nourriture. Epclusa peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

#### Distribution

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 61 à 65 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

La liaison du velpatasvir aux protéines plasmatiques humaines est de > 99,5 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 0,09 à 1,8 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,52 et 0,67.

#### Biotransformation

Le sofosbuvir est très largement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupe carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (histidine triad nucleotide-binding protein) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1 ni des enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, le GS-331007 représentait environ > 90 % de l'exposition systémique totale.

Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4 avec un métabolisme lent. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, la majorité (> 98 %) de la radioactivité plasmatique était due à la molécule mère. Le velpatasvir monohydroxylé et le velpatasvir déméthylé étaient les métabolites identifiés dans le plasma humain. Le velpatasvir inchangé est la principale forme retrouvée dans les fèces.

## Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la récupération totale moyenne de la [<sup>14</sup>C]-radioactivité était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés respectivement dans les urines, les fèces et l'air expiré. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces résultats montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après administration d'Epclusa étaient respectivement de 0,5 et 25 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, la récupération totale moyenne de la [<sup>14</sup>C]-radioactivité était de 95 %, dont environ 94 % et 0,4 % récupérés dans les fèces et les urines, respectivement. Le velpatasvir inchangé était la principale forme retrouvée dans les fèces, représentant une moyenne de 77 % de la dose administrée, suivie par le velpatasvir monohydroxylé (5,9 %) et le velpatasvir déméthylé (3,0 %). Ces données indiquent que l'excrétion biliaire de la molécule mère était une voie principale d'élimination pour le velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après l'administration d'Epclusa était d'environ 15 heures.

## Linéarité/non-linéarité

L'ASC du velpatasvir augmente d'une manière presque proportionnelle sur la plage de doses comprise entre 25 mg et 150 mg. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose sur la plage de doses comprise entre 200 mg et 1 200 mg.

## Potentiel *in vitro* pour les interactions médicamenteuses sofosbuvir/velpatasvir

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats de transporteurs de médicaments P-gp et de la BCRP, alors que le GS-331007 ne l'est pas. Le velpatasvir est également un substrat de l'OATP1B. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observé.

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 et son implication dans les interactions médicamenteuses avec ces transporteurs se limite principalement au processus d'absorption. À une concentration plasmatique cliniquement pertinente, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) des transporteurs hépatiques, de la protéine cotransporteuse du taurocholate de sodium (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ou du transporteur de cations organiques (OCT) 1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3, de la protéine de multirésistance aux médicaments 2 (MRP2) ou de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1, ou des CYP ou des enzymes d'uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, de l'OCT2 et de MATE1.

## Pharmacocinétique chez les populations particulières

### *Origine ethnique et sexe*

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe n'a été relevée pour le sofosbuvir, le GS-331007 ou le velpatasvir.

### *Personnes âgées*

L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la tranche d'âge analysée (18-82 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007 ou au velpatasvir.

### Insuffisance rénale

L'effet des divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions aux composants d'Epclusa en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale, comme indiqué dans le texte ci-après, est résumé dans le tableau 20.

**Tableau 20 : Effet des divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions (ASC) aux sofosbuvir, GS-331007 et velpatasvir en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale**

	Sujets non infectés par le VHC				Sujets infectés par le VHC		
	IR légère (DFGe $\geq 50$ et <80 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IR modérée (DFGe $\geq 30$ et <50 mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	IR sévère (DFGe <30 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IRT nécessitant une dialyse		IR sévère (DFGe <30 mL/ min/ 1,73m <sup>2</sup> )	IRT nécessitant une dialyse
				administré 1 h avant la dialyse	administré 1 h après la dialyse		
Sofosbuvir	1,6 fois $\uparrow$	2,1 fois $\uparrow$	2,7 fois $\uparrow$	1,3 fois $\uparrow$	1,6 fois $\uparrow$	~2 fois $\uparrow$	1,8 fois $\uparrow$
GS-331007	1,6 fois $\uparrow$	1,9 fois $\uparrow$	5,5 fois $\uparrow$	$\geq 10$ fois $\uparrow$	$\geq 20$ fois $\uparrow$	~7 fois $\uparrow$	18 fois $\uparrow$
Velpatasvir	-	-	1,5 fois $\uparrow$	-	-	-	1,4 fois $\uparrow$

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq 50$  et < 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (DFGe  $\geq 30$  et < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée.

Chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère traités par 200 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) ou 400 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) pendant 24 semaines ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) pendant 12 semaines, les pharmacocinétiques du sofosbuvir et du GS-331007 étaient cohérentes avec celles observées chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault).

Les pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été étudiées chez des patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse traités par Epclusa (n = 59) pendant 12 semaines, et comparées à des patients sans insuffisance rénale dans les études de phase 2/3 portant sur l'association sofosbuvir/velpatasvir.

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B et C). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'ASC<sub>0-24</sub> du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC<sub>0-24</sub> du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients adultes infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg/jour de velpatasvir chez des patients adultes non infectés par le VHC, présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (catégories B et C selon le score CPT). Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, l'exposition plasmatique totale du velpatasvir (ASC<sub>inf</sub>) était similaire chez les patients

présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au velpatasvir (voir rubrique 4.2).

#### *Poids corporel*

Chez les adultes, le poids corporel n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir ou au velpatasvir d'après une analyse pharmacocinétique des populations.

#### *Population pédiatrique*

Les expositions au sofosbuvir, au GS-331007 et au velpatasvir chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus recevant une fois par jour des doses orales de l'association sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg par jour étaient similaires à celles des adultes recevant une fois par jour des doses de l'association sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir n'a pas été établie chez l'enfant âgé de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Sofosbuvir

L'exposition au sofosbuvir dans les études effectuées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase, et l'exposition du principal métabolite GS-331007 a été utilisée à la place afin d'estimer les marges de sécurité.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de souris. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité sur le développement menées chez le rat et le lapin avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a pas d'effets indésirables sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé cancérogène sur la souris et le rat dans les études de 2 ans à des expositions au GS-331007 jusqu'à 15 et 9 fois supérieures à l'exposition clinique respectivement.

#### Velpatasvir

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de rat.

Le velpatasvir ne s'est pas révélé cancérogène lors des études menées pendant 6 mois sur des souris transgéniques rasH2 et pendant 2 ans sur des rats soumis, respectivement, à des expositions au moins 50 fois et 5 fois supérieures à l'exposition humaine.

Le velpatasvir n'a pas eu d'effet sur l'accouplement et la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris et le rat lors des études sur la toxicité du développement avec le velpatasvir à des expositions correspondant à une ASC d'environ 31 et 6 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Cependant, un effet tératogène potentiel a été mis en évidence chez le lapin, avec une augmentation du nombre total de malformations viscérales chez les animaux exposés à des expositions correspondant à une ASC allant jusqu'à 0,7 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Le velpatasvir n'a eu aucun effet néfaste sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal à des expositions ASC d'environ 5 fois plus élevées que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau des granulés

Copovidone (E1208)  
Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Enrobage

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (E1521)  
Copolymère basique de méthacrylate de butyle (E1205)  
Talc (E553b)  
Acide stéarique (E570)  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Acide *l*-tartrique (E334)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Sachets de film polyester/aluminium/polyéthylène dans des boîtes. Chaque boîte contient 28 sachets.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1116/004

EU/1/16/1116/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 06 juillet 2016

Date du dernier renouvellement : 22 mars 2021

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. Ensuite, le titulaire soumet le PSUR pour ce médicament conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epclusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A  
LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1116/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epclusa 400 mg/100 mg comprimés [Emballage extérieur uniquement]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epclusa 200 mg/50 mg comprimés pelliculés  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sofosbuvir et 50 mg de velpatasvir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A  
LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1116/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epclusa 200 mg/50 mg comprimés [Emballage extérieur uniquement]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epclusa 200 mg/50 mg granulés enrobés en sachet  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque sachet contient 200 mg de sofosbuvir et 50 mg de velpatasvir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 sachets contenant des granulés enrobés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1116/004 28 sachets

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epclusa 200 mg/50 mg granulés enrobés en sachet [Emballage extérieur uniquement]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SACHET**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epclusa 200 mg/50 mg granulés enrobés en sachet  
sofosbuvir/velpatasvir  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

GILEAD

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulés enrobés en sachet  
sofosbuvir/velpatasvir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque sachet contient 150 mg de sofosbuvir et 37,5 mg de velpatasvir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 sachets contenant des granulés enrobés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1116/003 28 sachets

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulés enrobés en sachet [Emballage extérieur uniquement]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SACHET**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epclusa 150 mg/37,5 mg granulés enrobés en sachet  
sofosbuvir/velpatasvir  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

GILEAD

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Epclusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés**  
**Epclusa 200 mg/50 mg comprimés pelliculés**  
sofosbuvir/velpatasvir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Epclusa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epclusa
3. Comment prendre Epclusa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Epclusa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Si Epclusa a été prescrit à votre enfant, veuillez noter que toutes les informations contenues dans cette notice s'adressent à lui (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » à la place de « vous »).**

### 1. Qu'est-ce qu'Epclusa et dans quel cas est-il utilisé

Epclusa est un médicament contenant les substances actives sofosbuvir et velpatasvir. Epclusa est administré pour traiter l'infection chronique (à long terme) par le virus de l'hépatite C chez l'adulte et l'enfant âgé de 3 ans et plus.

Les substances actives contenues dans ce médicament agissent ensemble en bloquant deux protéines différentes dont le virus a besoin pour se développer et se reproduire, permettant d'éliminer définitivement l'infection de l'organisme.

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prendrez en même temps qu'Epclusa. Si vous avez des questions à propos des médicaments que vous prenez, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epclusa

#### Ne prenez jamais Epclusa

- **si vous êtes allergique** au sofosbuvir, au velpatasvir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).

➔ Si cela vous concerne, **ne prenez jamais Epclusa et prévenez immédiatement votre médecin.**

- **si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**
  - **rifampicine** et **rifabutine** (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
  - **millepertuis** (un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
  - **carbamazépine**, **phénobarbital** et **phénytoïne** (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin si :

- **vous avez des problèmes hépatiques** autres qu'une hépatite C, par exemple
  - **si vous présentez** ou avez présenté une infection par le virus de l'**hépatite B**, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement ;
  - **si vous avez eu une greffe du foie.**
- **vous avez des problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse rénale**, car Epclusa n'a pas fait l'objet d'études complètes chez les patients présentant des problèmes rénaux sévères ;
- **vous prenez un traitement pour une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, car il se peut que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Epclusa si :

- vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque, car cela pourrait entraîner un ralentissement des battements de votre cœur pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Votre médecin peut envisager un traitement différent si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par Epclusa est nécessaire, vous pourriez avoir besoin d'une surveillance cardiaque supplémentaire.
- si vous êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que votre traitement antidiabétique soit ajusté après le début du traitement par Epclusa. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme Epclusa.

**Informez immédiatement votre médecin** si vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- des battements de cœur lents ou irréguliers, ou des problèmes de rythme cardiaque ;
- un essoufflement ou une aggravation d'un essoufflement existant ;
- une douleur dans la poitrine ;
- des étourdissements ;
- des palpitations ;
- des quasi-évanouissements ou des évanouissements.

## **Analyses de sang**

Votre médecin fera pratiquer des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Epclusa. Ceci afin que :

- votre médecin puisse déterminer si vous pouvez prendre Epclusa et pendant combien de temps ;
- votre médecin puisse confirmer que votre traitement a fonctionné et que vous n'avez plus le virus de l'hépatite C.

## **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 ans. L'utilisation d'Epclusa chez les patients âgés de moins de 3 ans n'a pas été étudiée.

## **Autres médicaments et Epclusa**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La warfarine et d'autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K sont utilisés pour fluidifier le sang. Votre médecin pourra devoir augmenter la fréquence de vos analyses de sang pour vérifier la qualité de la coagulation de votre sang.

La fonction de votre foie peut être modifiée avec le traitement de l'hépatite C, ce qui peut avoir un impact sur les effets d'autres médicaments (par exemple, les médicaments utilisés pour contrôler votre système immunitaire, etc.). Votre médecin peut avoir besoin de surveiller étroitement les autres médicaments que vous prenez et de procéder à des adaptations après avoir commencé Epclusa.

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Epclusa.**

- **Ne prenez avec aucun autre médicament contenant du sofosbuvir, l'une des substances actives contenues dans Epclusa.**

**Informez votre médecin ou pharmacien** si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- **amiodarone**, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque ;
- **rifapentine** (antibiotique utilisé pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
- **oxcarbazépine** (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
- **fumarate de ténofovir disoproxil** ou tout médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, utilisé pour traiter l'infection par le VIH et l'hépatite B chronique ;
- **éfavirenz** utilisé pour traiter l'infection par le VIH ;
- **digoxine** utilisée pour traiter les maladies cardiaques ;
- **dabigatran** utilisé pour fluidifier le sang ;
- **modafinil** utilisé pour traiter les troubles du sommeil ;
- **rosuvastatine** ou **autres statines** utilisées pour traiter l'excès de cholestérol.

La prise d'Epclusa avec l'un de ces médicaments peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou aggraver tout effet indésirable. Votre médecin devra éventuellement vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez. Ce changement pourra s'appliquer à Epclusa ou à un autre médicament que vous prenez.

- **Demandez conseil à un médecin ou pharmacien** si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter **les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques** car ils peuvent diminuer la quantité de velpatasvir dans votre sang. Ces médicaments peuvent comprendre :
  - antiacides (comme l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium). Ceux-ci doivent être pris au moins 4 heures avant ou 4 heures après Epclusa ;
  - inhibiteurs de la pompe à protons (comme l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole). Epclusa doit être pris pendant le repas 4 heures avant la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons ;
  - antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (comme la famotidine, la cimétidine, la nizatidine ou la ranitidine). Si vous avez besoin de fortes doses de ces médicaments, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez.

Ces médicaments peuvent réduire la quantité de velpatasvir dans votre sang. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin vous prescrira un autre médicament pour les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques, ou vous fera des recommandations pour que vous sachiez quand et comment prendre ce médicament.

### **Grossesse et contraception**

Les effets d'Epclusa pendant la grossesse ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Epclusa est parfois utilisé avec la ribavirine. La ribavirine peut être nocive pour l'enfant à naître. Il est par conséquent très important que vous (ou votre partenaire) ne débutiez pas de grossesse durant ce traitement ni pendant un certain temps après avoir terminé le traitement. Vous devez lire très attentivement la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine. Demandez à votre médecin une méthode de contraception efficace qui vous convienne ainsi qu'à votre partenaire.

## **Allaitement**

**N'allaites pas pendant le traitement par Epclusa.** On ignore si le sofosbuvir ou le velpatasvir, les deux substances actives d'Epclusa, passent dans le lait maternel.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Epclusa ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

## **Epclusa contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Epclusa**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Dose recommandée**

La dose recommandée d'Epclusa **chez les adultes** est d'**un comprimé de 400 mg/100 mg une fois par jour pendant 12 semaines.**

La dose recommandée d'Epclusa **chez les patients âgés de 3 ans à moins de 18 ans est déterminée en fonction du poids. Prenez Epclusa conformément aux indications de votre médecin.**

Avaler le(s) comprimé(s) entier(s), avec ou sans nourriture. Ne pas croquer, écraser ou casser le comprimé car il a un goût très amer.

**Si vous prenez un antiacide** (médicament utilisé pour soulager les brûlures d'estomac), prenez-le au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après Epclusa.

**Si vous prenez un inhibiteur de la pompe à protons (IPP)** (médicament utilisé pour réduire la production d'acide), prenez Epclusa avec de la nourriture 4 heures avant la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons.

**Si vous vomissez après la prise d'Epclusa**, cela peut modifier la quantité d'Epclusa dans votre sang. Ceci peut rendre Epclusa moins efficace.

- Si vous vomissez **moins de 3 heures** après la prise d'Epclusa, prenez une autre dose.
- Si vous vomissez **plus de 3 heures** après la prise d'Epclusa, il est inutile de prendre une autre dose : attendez l'heure de la prochaine prise.

### **Si vous avez pris plus d'Epclusa que vous n'auriez dû**

Si vous prenez par accident une dose supérieure à la dose recommandée, vous devez immédiatement demander conseil à votre médecin ou au service des urgences le plus proche. Conservez le flacon de comprimés avec vous, pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

### **Si vous oubliez de prendre Epclusa**

Il est important de ne pas oublier de dose de ce médicament.

Si vous oubliez de prendre une dose, la conduite à tenir dépend du temps écoulé depuis votre dernière prise d'Epclusa :

- **Si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle d'Epclusa, vous devez prendre la dose le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante comme prévu.
- **Si plus de 18 heures** se sont écoulées depuis l'heure de prise habituelle d'Epclusa, attendez et prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas une dose double (deux doses proches l'une de l'autre).

## **N'arrêtez pas de prendre Epclusa**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous le dit. Il est très important de suivre le traitement en entier pour que le médicament ait la meilleure chance de traiter votre infection par le virus de l'hépatite C.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables très fréquents**

*(pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)*

- vomissement (observé chez les enfants âgés de 3 à < 6 ans)

### **Effets indésirables fréquents**

*(pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)*

- éruption cutanée

### **Effets indésirables peu fréquents**

*(pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)*

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioedème).

### **Autres effets qui peuvent être observés pendant le traitement par sofosbuvir :**

La fréquence de survenue des effets indésirables suivants est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- éruption cutanée sévère étendue avec décollement de la peau qui peut être accompagnée de fièvre, de symptômes grippaux, de cloques dans la bouche, les yeux et/ou les organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

**➔ Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.**

### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Epclusa**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Eplusa

- **Les substances actives sont** le sofosbuvir et le velpatasvir. Chaque comprimé pelliculé contient soit 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir soit 200 mg de sofosbuvir et 50 mg de velpatasvir.
- **Les autres composants sont :**  
*Noyau :*  
Copolvidone (E1208), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468) (voir rubrique 2 de cette notice), stéarate de magnésium (E470b)  
  
*Enrobage :*  
Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxyde de fer rouge (E172)

### Comment se présente Eplusa et contenu de l'emballage extérieur

Eplusa 400 mg/100 mg comprimés pelliculés sont en forme de losange, de couleur rose, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7916 ». Le comprimé mesure 20 mm de long et 10 mm de large.

Eplusa 200 mg/50 mg comprimés pelliculés sont en forme d'ovale, de couleur rose, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « S/V ». Le comprimé mesure 14 mm de long et 7 mm de large.

Les présentations suivantes sont disponibles pour les comprimés pelliculés de 400 mg/100 mg et de 200 mg/50 mg :

- Boîte en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

### Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : Information de l'utilisateur

**Epclusa 200 mg/50 mg granulés enrobés en sachet**  
**Epclusa 150 mg/37,5 mg granulés enrobés en sachet**  
sofosbuvir/velpatasvir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Epclusa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epclusa
3. Comment prendre Epclusa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Epclusa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Si Epclusa a été prescrit à votre enfant, veuillez noter que toutes les informations contenues dans cette notice s'adressent à lui (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » à la place de « vous »).**

### 1. Qu'est-ce qu'Epclusa et dans quel cas est-il utilisé

Les granulés Epclusa sont un médicament contenant les substances actives sofosbuvir et velpatasvir, qui sont administrées sous forme de granulés. Epclusa est administré pour traiter l'infection chronique (à long terme) par le virus de l'hépatite C chez l'adulte et l'enfant âgé de 3 ans et plus.

Les substances actives contenues dans ce médicament agissent ensemble en bloquant deux protéines différentes dont le virus a besoin pour se développer et se reproduire, permettant d'éliminer définitivement l'infection de l'organisme.

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prendrez en même temps qu'Epclusa. Si vous avez des questions à propos des médicaments que vous prenez, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Epclusa

#### Ne prenez jamais Epclusa

- **si vous êtes allergique** au sofosbuvir, au velpatasvir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).

➔ Si cela vous concerne, **ne prenez jamais Epclusa et prévenez immédiatement votre médecin.**

- **si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**
  - **rifampicine** et **rifabutine** (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
  - **millepertuis** (un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
  - **carbamazépine**, **phénobarbital** et **phénytoïne** (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin si :

- **vous avez des problèmes hépatiques** autres qu'une hépatite C, par exemple
  - **si vous présentez** ou avez présenté une infection par le virus de l'**hépatite B**, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement ;
  - **si vous avez eu une greffe du foie.**
- **vous avez des problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse rénale**, car Epclusa n'a pas fait l'objet d'études complètes chez les patients présentant des problèmes rénaux sévères ;
- **vous prenez un traitement pour une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, car il se peut que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Epclusa si :

- vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque, car cela pourrait entraîner un ralentissement des battements de votre cœur pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Votre médecin peut envisager un traitement différent si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par Epclusa est nécessaire, vous pourriez avoir besoin d'une surveillance cardiaque supplémentaire.
- si vous êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que vos médicaments antidiabétiques soient ajustés après le début du traitement par Epclusa. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme Epclusa.

**Informez immédiatement votre médecin** si vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- des battements de cœur lents ou irréguliers, ou des problèmes de rythme cardiaque ;
- un essoufflement ou une aggravation d'un essoufflement existant ;
- une douleur dans la poitrine ;
- des étourdissements ;
- des palpitations ;
- des quasi-évanouissements ou des évanouissements.

## **Analyses de sang**

Votre médecin fera pratiquer des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Epclusa. Ceci afin que :

- votre médecin puisse déterminer si vous pouvez prendre Epclusa et pendant combien de temps ;
- votre médecin puisse confirmer que votre traitement a fonctionné et que vous n'avez plus le virus de l'hépatite C.

## **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 ans. L'utilisation d'Epclusa chez les patients âgés de moins de 3 ans n'a pas été étudiée.

## **Autres médicaments et Epclusa**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La warfarine et d'autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K sont utilisés pour fluidifier le sang. Votre médecin pourra devoir augmenter la fréquence de vos analyses de sang pour vérifier la qualité de la coagulation de votre sang.

La fonction de votre foie peut être modifiée avec le traitement de l'hépatite C, ce qui peut avoir un impact sur les effets d'autres médicaments (par exemple, les médicaments utilisés pour contrôler votre système immunitaire, etc.). Votre médecin peut avoir besoin de surveiller étroitement les autres médicaments que vous prenez et de procéder à des adaptations après avoir commencé Epclusa.

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Epclusa.**

- **Ne prenez avec aucun autre médicament contenant du sofosbuvir, l'une des substances actives contenues dans Epclusa.**

**Informez votre médecin ou pharmacien** si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- **amiodarone**, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque ;
- **rifapentine** (antibiotique utilisé pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
- **oxcarbazépine** (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
- **fumarate de ténofovir disoproxil** ou tout médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, utilisé pour traiter l'infection par le VIH et l'hépatite B chronique ;
- **éfavirenz** utilisé pour traiter l'infection par le VIH ;
- **digoxine** utilisée pour traiter les maladies cardiaques ;
- **dabigatran** utilisé pour fluidifier le sang ;
- **modafinil** utilisé pour traiter les troubles du sommeil ;
- **rosuvastatine** ou **autres statines** utilisées pour traiter l'excès de cholestérol.

La prise d'Epclusa avec l'un de ces médicaments peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou aggraver tout effet indésirable. Votre médecin devra éventuellement vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez. Ce changement pourra s'appliquer à Epclusa ou à un autre médicament que vous prenez.

- **Demandez conseil à un médecin ou pharmacien** si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter **les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques** car ils peuvent diminuer la quantité de velpatasvir dans votre sang. Ces médicaments peuvent comprendre :
  - antiacides (comme l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium). Ceux-ci doivent être pris au moins 4 heures avant ou 4 heures après Epclusa ;
  - inhibiteurs de la pompe à protons (comme l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole). Epclusa doit être pris pendant le repas 4 heures avant la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons ;
  - antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (comme la famotidine, la cimétidine, la nizatidine ou la ranitidine). Si vous avez besoin de fortes doses de ces médicaments, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez.

Ces médicaments peuvent réduire la quantité de velpatasvir dans votre sang. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin vous prescrira un autre médicament pour les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques, ou vous fera des recommandations pour que vous sachiez quand et comment prendre ce médicament.

### **Grossesse et contraception**

Les effets d'Epclusa pendant la grossesse ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Epclusa est parfois utilisé avec la ribavirine. La ribavirine peut être nocive pour l'enfant à naître. Il est par conséquent très important que vous (ou votre partenaire) ne débutiez pas de grossesse durant ce traitement ni pendant un certain temps après avoir terminé le traitement. Vous devez lire très attentivement la rubrique « Grossesse » de la notice de la ribavirine. Demandez à votre médecin une méthode de contraception efficace qui vous convienne ainsi qu'à votre partenaire.

### **Allaitement**

**N'allaites pas pendant le traitement par Epclusa.** On ignore si le sofosbuvir ou le velpatasvir, les deux substances actives d'Epclusa, passent dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Epclusa ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

### **Epclusa granulés contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **Epclusa granulés contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Epclusa**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Dose recommandée**

Epclusa doit être pris conformément aux instructions de votre médecin. Votre médecin vous dira combien de temps vous devez prendre Epclusa et combien de sachets vous devez prendre.

La dose recommandée est le **contenu entier du (des) sachet(s), à prendre une fois par jour** avec ou sans nourriture.

### **Administration d'Epclusa granulés avec de la nourriture pour avaler plus facilement :**

1. Tenez le sachet de façon à ce que le trait de coupe soit en haut.
2. Secouez le sachet délicatement pour tasser les granulés au fond du sachet.
3. Déchirez le sachet ou découpez-le le long du trait de coupe.
4. Versez soigneusement tout le contenu du sachet sur une ou plusieurs cuillérées d'aliments mous non acides tels que du sirop de chocolat ou de la crème glacée, qui doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante. **N'utilisez pas** d'aliments à base de fruits tels que de la compote de pomme ou du sorbet, car ils sont acides.
5. Veillez à ce qu'aucun granulé ne reste dans le sachet.
6. Prenez tous les granulés dans les 15 minutes après les avoir mélangés délicatement avec de la nourriture.
7. Avalez une combinaison d'aliments et de granulés sans mâcher pour éviter d'avoir un goût amer dans la bouche. Veillez à ce que toute la nourriture soit consommée.

### **Administration d'Epclusa granulés sans nourriture ni eau ou avec de l'eau pour avaler plus facilement :**

1. Tenez le sachet de façon à ce que le trait de coupe soit en haut.
2. Secouez le sachet délicatement pour tasser les granulés au fond du sachet.
3. Déchirez le sachet ou découpez-le le long du trait de coupe.
4. Les granulés peuvent être pris directement dans la bouche et avalés sans être mâchés pour éviter un goût amer ou avec ou sans liquide non acide comme de l'eau. **N'utilisez pas** de jus de fruits, par exemple de pomme, de canneberge, de raisin, d'orange ou d'ananas, car ils sont acides.
5. Veillez à ce qu'aucun granulé ne reste dans le sachet.
6. Avalez tous les granulés.

**Si vous prenez un antiacide** (médicament utilisé pour soulager les brûlures d'estomac), prenez-le au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après Epclusa.

**Si vous prenez un inhibiteur de la pompe à protons (IPP)** (médicament utilisé pour réduire la production d'acide), prenez Epclusa avec de la nourriture 4 heures avant la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons.

**Si vous vomissez après la prise d'Epclusa**, cela peut modifier la quantité d'Epclusa dans votre sang. Ceci peut rendre Epclusa moins efficace.

- Si vous vomissez **moins de 3 heures** après la prise d'Epclusa, prenez une autre dose.
- Si vous vomissez **plus de 3 heures** après la prise d'Epclusa, il est inutile de prendre une autre dose : attendez l'heure de la prochaine prise.

#### **Si vous avez pris plus d'Epclusa que vous n'auriez dû**

Si vous prenez par accident une dose supérieure à la dose recommandée, vous devez immédiatement demander conseil à votre médecin ou au service des urgences le plus proche. Conservez le sachet et la boîte avec vous, pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

#### **Si vous oubliez de prendre Epclusa**

Il est important de ne pas oublier de dose de ce médicament.

Si vous oubliez de prendre une dose, la conduite à tenir dépend du temps écoulé depuis votre dernière prise d'Epclusa :

- **Si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle d'Epclusa, vous devez prendre la dose le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante comme prévu.
- **Si plus de 18 heures** se sont écoulées depuis l'heure de prise habituelle d'Epclusa, attendez et prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas une dose double (deux doses proches l'une de l'autre).

#### **N'arrêtez pas de prendre Epclusa**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous le dit. Il est très important de suivre le traitement en entier pour que le médicament ait la meilleure chance de traiter votre infection par le virus de l'hépatite C.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Effets indésirables très fréquents**

*(pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)*

- vomissement (observé chez les enfants âgés de 3 à < 6 ans)

#### **Effets indésirables fréquents**

*(pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)*

- éruption cutanée

#### **Effets indésirables peu fréquents**

*(pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)*

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioedème).

### **Autres effets qui peuvent être observés pendant le traitement par sofosbuvir :**

La fréquence de survenue des effets indésirables suivants est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- éruption cutanée sévère étendue avec décollement de la peau qui peut être accompagnée de fièvre, de symptômes grippaux, de cloques dans la bouche, les yeux et/ou les organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

➔ **Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.**

### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Epclusa**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Epclusa**

**Les substances actives sont le sofosbuvir et le velpatasvir.**

- **Epclusa 150 mg/37,5 mg granulés enrobés en sachet** contient 150 mg de sofosbuvir et 37,5 mg de velpatasvir.
- **Epclusa 200 mg/50 mg granulés enrobés en sachet** contient 200 mg de sofosbuvir et 50 mg de velpatasvir.
- **Les autres composants sont** copovidone (E1208), lactose monohydraté (voir rubrique 2 de cette notice), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468) (voir rubrique 2 de cette notice), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), copolymère basique de méthacrylate de butyle (E1205), talc (E553b), acide stéarique (E570), acide *l*-tartrique (E334).

### **Comment se présente Epclusa et contenu de l'emballage extérieur**

Les granulés sont blanc à blanchâtre et contenus dans un sachet.

La présentation suivante est disponible :

- boîte en carton contenant 28 sachets

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

**Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES  
DE LA/DES AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le rapport final de l'étude de sécurité post-autorisation de mise sur le marché (PASS) non interventionnelle imposée concernant le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

L'étude d'observation et la revue systématique/méta-analyse n'ont pas montré de risque accru de récurrence du carcinome hépatocellulaire chez les patients traités par des antiviraux à action directe. L'engagement de l'étude DAA-PASS est considéré comme rempli et les produits respectifs devraient être retirés de la liste des médicaments sous surveillance supplémentaire.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant le rapport final de l'étude PASS, le PRAC a estimé que des modifications des informations sur le produit étaient justifiées.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude concernant le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque de ce/ces médicament(s) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP estime que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché du/des médicament(s) mentionné(s) ci-dessus doivent être modifiés.