MyHep ALL ™
Sofosbuvir and Velpatasvir Film Coated Tablets 400 mg/100 mg
75062678

MyHep ALL ™
Sofosbuvir and Velpatasvir Film Coated Tablets 400 mg/100 mg
75062678

MyHep ALL ™

Sofosbuvir and Velpatasvir Film Coated Tablets 400 mg/100 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
Sofosbuvir and Velpatasvir Film Coated Tablets 400 mg/100 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Each Film Coated Tablet contains:
Sofosbuvir 400 mg
Velpatasvir 100 mg
Excipients with known effects: Each film coated tablet contains 261.0 mg of lactose monohydrate.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM
Film coated tablet;
Light green to green colored, modified capsule shaped biconvex beveled edge film coated tablet debossed with **M** on one side and **SFV** on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications
Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration
Sofosbuvir and Velpatasvir tablet treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of patients with HCV infection.

Posology
The recommended dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is one tablet, taken orally, once daily with or without food (see section 5.2).

Table 1: Recommended treatment and duration for all HCV genotypes

Patient population[a]	Treatment and duration
Patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks Addition of ribavirin may be considered for genotype 3 infected patients with compensated cirrhosis (see section 5.1.)
Patients with decompensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + ribavirin for 12 weeks

a. Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV) and patients with recurrent HCV post-liver transplant (see section 4.4.).
When used in combination with ribavirin, refer also to the Summary of Product Characteristics of the medicinal product containing ribavirin.
The following dosing is recommended where ribavirin is divided in two daily doses and given with food:

Table 2: Guidance for ribavirin dosing when administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet to patients with decompensated cirrhosis

Patient	Ribavirin Dose
Child-Pugh-Turcotte (CPT) Class B cirrhosis pre-transplant	1,000 mg per day for patients < 75 kg and 1,200 mg for those weighing ≥ 75 kg
CPT Class C cirrhosis pre-transplant CPT Class B or C post-transplant	Starting dose of 600 mg, which can be titrated up to a maximum of 1,000/1,200 mg (1,000 mg for patients weighing < 75 kg and 1,200 mg for patients weighing ≥ 75 kg) if well tolerated. If the starting dose is not well tolerated, the dose should be reduced as clinically indicated based on haemoglobin levels

If ribavirin is used in genotype 3 infected patients with compensated cirrhosis (pre- or post-transplant) the recommended dose of ribavirin is 1,000/1,200 mg (1,000 mg for patients weighing < 75 kg and 1,200 mg for patients weighing ≥ 75 kg).
For ribavirin dose modifications, refer to the Summary of Product Characteristics of the medicinal product containing ribavirin.
Patients should be instructed that if vomiting occurs within 3 hours of dosing an additional tablet of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet should be taken. If vomiting occurs more than 3 hours after dosing, no further dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is needed (see section 5.1).
If a dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is missed and it is within 18 hours of the normal time, patients should be instructed to take the tablet as soon as possible and then patients should take the next dose at the usual time. If it is after 18 hours then patients should be instructed to wait and take the next dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet at the usual time. Patients should be instructed not to take a double dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet.

Patients who have previously failed therapy with an NS5A-containing regimen
Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + ribavirin for 24 weeks may be considered (see section 4.4).

Elderly
No dose adjustment is warranted for elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet has not been assessed in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m2) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is required for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment (CPT Class A, B, or C) (see section 5.2). Safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet have been assessed in patients with CPT Class B cirrhosis, but not in patients with CPT Class C cirrhosis (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

Paediatric population
The safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration
For oral use.
Patients should be instructed to swallow the tablet whole with or without food (see section 5.2). Due to the bitter taste, it is recommended that the film-coated tablet is not chewed or crushed.

4.3 Contraindications
Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Use with potent P-gp and potent CYP inducers
Medicinal products that are potent P-glycoprotein (P-gp) or potent cytochrome P450 (CYP) inducers (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [Hypericum perforatum], carbamazepine, phenobarbital and phenytoin). Co-administration will significantly decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations and could result in loss of efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use
Sofosbuvir and Velpatasvir tablet should not be administered concurrently with other medicinal products containing sofosbuvir.

Severe bradycardia and heart block
Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when sofosbuvir used in combination with another direct acting antiviral (DAA), is used with concomitant amiodarone with or without other medicinal products that lower heart rate. The mechanism is not established.
The concomitant use of amiodarone was limited through the clinical development of sofosbuvir plus DAAs. Cases are potentially life threatening, therefore amiodarone should only be used in patients on Sofosbuvir and Velpatasvir tablet when other alternative anti-arrhythmic treatments are not tolerated or are contraindicated.
Should concomitant use of amiodarone be considered necessary, it is recommended that patients are closely monitored when initiating Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. Patients who are identified as being at high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for 48 hours in an appropriate clinical setting.
Due to the long half-life of amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued amiodarone within the past few months and are to be initiated on Sofosbuvir and Velpatasvir tablet.
All patients receiving Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in combination with amiodarone with or without other medicinal products that lower heart rate should also be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek medical advice urgently should they experience them.

Patients who have previously failed therapy with an NS5A-containing regimen
There are no clinical data to support the efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir for the treatment of patients who have failed treatment with a regimen containing another NS5A inhibitor. However, on the basis of NS5A resistance associated variants (RAVs) typically seen in patients who have failed therapy with other NS5A inhibitor containing regimens, the *in vitro* pharmacology of velpatasvir, and the outcomes of Sofosbuvir and Velpatasvir treatment in NS5A-naïve patients with baseline NS5A RAVs enrolled into the ASTRAL-studies, treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV for 24 weeks can be considered for patients who have failed therapy on an NS5A-containing regimen and who are deemed at high risk for clinical disease progression and who do not have alternative treatment options.

Renal impairment
No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet has not been assessed in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m2) or ESRD requiring haemodialysis. When Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is used in combination with ribavirin refer also to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for patients with creatinine clearance < 50 mL/min (see section 5.2).

Use with moderate P-gp inducers or moderate CYP inducers
Medicinal products that are moderate P-gp or moderate CYP inducers (e.g. oxcarbazepine, modafinil or efavirenz) may decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. Co-administration of such medicinal products with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is not recommended (see section 4.5).

Use with certain HIV antiretroviral regimens
Sofosbuvir and Velpatasvir tablet has been shown to increase tenofovir exposure, especially when used together with an HIV regimen containing tenofovir disoproxil fumarate and a pharmacokinetic enhancer (ritonavir or cobicistat). The safety of tenofovir disoproxil fumarate in the setting of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet and a pharmacokinetic enhancer has not been established. The potential risks and benefits associated with co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with the fixed-dose combination tablet containing elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir disoproxil fumarate given in conjunction with a boosted HIV protease inhibitor (e.g. atazanavir or darunavir) should be considered, particularly in patients at increased risk of renal dysfunction. Patients receiving Sofosbuvir and Velpatasvir tablet concomitantly with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or with tenofovir disoproxil fumarate and a boosted HIV protease inhibitor should be monitored for tenofovir-associated adverse reactions. Refer to tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate Summary of Product Characteristics for recommendations on renal monitoring.

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection
Cases of hepatitis B virus (HBV) reactivation, some of them fatal, have been reported during or after treatment with direct-acting antiviral agents. HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment. HBV/HCV co-infected patients are at risk of HBV reactivation, and should therefore be monitored and managed according to current clinical guidelines.

CPT Class C cirrhosis
Safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet has not been assessed in patients with CPT Class C cirrhosis (see sections 4.8 and 5.1).

Liver transplant patients
The safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in the treatment of HCV infection in patients who are post-liver transplant have not been assessed. Treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in accordance with the recommended posology (see section 4.2) should be guided by an assessment of the potential benefits and risks for the individual patient.

Excipients
Sofosbuvir and Velpatasvir Film Coated Tablets contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
As Sofosbuvir and Velpatasvir tablet contains sofosbuvir and velpatasvir, any interactions that have been identified with these active substances individually may occur with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet.

Potential for Sofosbuvir and Velpatasvir tablet to affect other medicinal products
Velpatasvir is an inhibitor of drug transporter P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3. Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with medicinal products that are substrates of these transporters may increase the exposure of such medicinal products. See Table 3 for examples of interactions with sensitive substrates of P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin), and OATP (pravastatin).

Potential for other medicinal products to affect Sofosbuvir and Velpatasvir tablet
Sofosbuvir and velpatasvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP. Velpatasvir is also a substrate of drug transporter OATP1B. *In vitro*, slow metabolic turnover of velpatasvir by CYP2B6, CYP2C8 and CYP3A4 was observed. Medicinal products that are potent inducers of P-gp or potent inducers of CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (e.g. rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital and phenytoin) may decrease plasma concentrations of sofosbuvir or velpatasvir leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir. The use of such medicinal products with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is contraindicated (see section 4.3). Medicinal products that are moderate P-gp inducers or moderate CYP inducers (e.g. oxcarbazepine, modafinil or efavirenz) may decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentration leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. Co-administration with such medicinal products is not recommended with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet (see section 4.4). Co-administration with medicinal products that inhibit P-gp or BCRP may increase sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations. Medicinal products that inhibit OATP, CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 may increase plasma concentration of velpatasvir. Clinically significant medicinal product interactions with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet mediated by P-gp, BCRP, OATP, or CYP450 inhibitors are not expected; Sofosbuvir and Velpatasvir tablet may be co-administered with P-gp, BCRP, OATP and CYP inhibitors.

Patients treated with vitamin K antagonists
As liver function may change during treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir, a close monitoring of International Normalised Ratio (INR) values is recommended.

Interactions between Sofosbuvir and Velpatasvir tablet and other medicinal products
Table 3 provides a listing of established or potentially clinically significant medicinal product interactions (where 90% confidence interval [CI] of the geometric least-squares mean [GLSM] ratio were within "↔", extended above "↑", or extended below "↓" the predetermined interaction boundaries). The medicinal product interactions described are based on studies conducted with either Sofosbuvir and Velpatasvir or velpatasvir and sofosbuvir as individual agents, or are predicted medicinal product interactions that may occur with Sofosbuvir and Velpatasvir. The table is not all-inclusive.

Table 3: Interactions between Sofosbuvir and Velpatasvir tablet and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas/ Possible Mechanism of Interaction	Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval)[a,b]				Recommendation concerning co-administration with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet
	Active	C_{max}	AUC	C_{min}	
ACID REDUCING AGENTS					
					Velpatasvir solubility decreases as pH increases. Medicinal products that increase gastric pH are expected to decrease the concentration of velpatasvir.
Antacids					
e.g. Aluminium or magnesium hydroxide; calcium carbonate (Increase in gastric pH)	Interaction not studied. *Expected.* ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				It is recommended to separate antacid and Sofosbuvir and Velpatasvir tablet administration by 4 hours.
H2-receptor antagonists					
Famotidine (40 mg single dose)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose)[c] Famotidine dosed simultaneously with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet [d] Cimetidine[e] Nizatidine[e] Ranitidine[e] (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↔	↔		H2-receptor antagonists may be administered simultaneously with or staggered from Sofosbuvir and Velpatasvir tablet at a dose that does not exceed doses comparable to famotidine 40 mg twice daily.
	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Famotidine (40 mg single dose)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose)[c] Famotidine dosed 12 hours prior to Sofosbuvir and Velpatasvir tabletd (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
Proton pump inhibitors					
Omeprazole (20 mg once daily)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/ 100 mg single dose fasted)[c] Omeprazole dosed simultaneously with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet[d] Lansoprazole[e] Rabeprazole[e] Pantoprazole[e] Esomeprazole[e] (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83)		Co-administration with proton pump inhibitors is not recommended. If it is considered necessary to co-administer, then Sofosbuvir and Velpatasvir tablet should be administered with food and taken 4 hours before proton pump inhibitor at max doses comparable to omeprazole 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		
Omeprazole (20 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg single dose fed)[c] Omeprazole dosed 4 hours after Sofosbuvir and Velpatasvir tabletd (Increase in gastric pH)	Sofosbuvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.67 (0.58, 0.78)	↓ 0.74 (0.63, 0.86)		
ANTIARRHYTHMICS					
Amiodarone	Interaction not studied. Effect on amiodarone, velpatasvir, and sofosbuvir concentrations unknown.				Use only if no other alternative is available.Close monitoring is recommended if this medicinal product is administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet (see sections 4.4 and 4.8).
Digoxin	Interaction only studied with velpatasvir. Expected: ↔ Sofosbuvir				Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with digoxin may increase the concentration of digoxin. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when co-administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet.
Digoxin (0.25 mg single dose)f/ velpatasvir (100 mg single dose) (Inhibition of P-gp)	Effect on velpatasvir exposure not studied Expected: ↔ Velpatasvir				
	Observed: Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran etexilate (Inhibition of P-gp)	Interaction not studied. *Expected:* ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Clinical monitoring, looking for signs of bleeding and anaemia, is recommended when dabigatran etexilate is co-administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. A coagulation test helps to identify patients with an increased bleeding risk due to increased dabigatran exposure.
Vitamin K antagonists	Interaction not studied				Close monitoring of INR is recommended with all vitamin K antagonists. This is due to liver function changes during treatment with sofosbuvir and velpatasvir.
ANTICONVULSANTS					
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. Expected: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is contraindicated with carbamazepine, phenobarbital and phenytoin, potent P-gp and CYP inducers (see section 4.3).
Oxcarbazepine (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. Expected: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. Co-administration is not recommended (see section 4.4).
ANTIFUNGALS					
Ketoconazole	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet or ketoconazole is required.
Ketoconazole (200 mg twice daily)/ velpatasvir (100 mg single dose)[d] (Inhibition of P-gp and CYPs) Itraconazole Voriconazole Posaconazole Isavuconazole	Effect on ketoconazole exposure not studied. *Expected:* ↔ Ketoconazole				
	Observed: Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	
ANTIMYCOBACTERIALS					
Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d] (Induction of P-gp and CYPs)	Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d] (Induction of P-gp and CYPs)				Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d] (Induction of P-gp and CYPs)
	Observed: Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600 mg once daily)/ velpatasvir (100 mg single dose) (Induction of P-gp and CYPs)	Effect on rifampicin exposure not studied. Expected: ↔ Rifampicin				
	Observed: Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		
Rifabutin Rifapentine (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is contraindicated with rifabutin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3). Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. Co-administration is not recommended (see section 4.4).
HIV ANTIVIRAL AGENTS: REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS					
Tenofovir disoproxil fumarate	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet has been shown to increase tenofovir exposure (P-gp-inhibition). The increase in tenofovir exposure (AUC and C_{max}) was around 40-80% during co-treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet and tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine as part of various HIV regimens. Patients receiving tenofovir disoproxil fumarate and Sofosbuvir and Velpatasvir tablet concomitantly should be monitored for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate. Refer to the tenofovir disoproxil fumarate-containing product's Summary of Product Characteristics for recommendations on renal monitoring (see section 4.4).				
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600/200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Efavirenz	↔	↔	↔	Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with efavirenz/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate is expected to decrease the concentration of velpatasvir. Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with efavirenz-containing regimens is not recommended (see section 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1.2 (1.1, 1.7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	
Emtricitabine/rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 25/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Rilpivirine	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet or emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: HIV PROTEASE INHIBITORS					
Atazanavir boosted with ritonavir (300/ 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet, atazanavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	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 boosted with ritonavir (800 / 100 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Darunavir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet, darunavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65, 0.89)	↔	↔	
Lopinavir boosted with ritonavir (4x200 mg/ 50 mg once daily) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Lopinavir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet, lopinavir (ritonavir boosted) or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	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)	
HIV ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRASE INHIBITORS					
Raltegravir (400 mg twice daily)g + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet, raltegravir or emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate (150/ 150/ 200/ 10 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Elvitegravir	↔	↔	↔	
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150/ 150/ 200/ 300 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)[c, d]	Elvitegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet or elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate is required.
	Cobicistat	↔	↑ 1.2 (1.2, 1.3)	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2,1.5)	
Dolutegravir (50 mg once daily)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg once daily)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet or dolutegravir is required.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HERBAL SUPPLEMENTS					
St. John's wort (Induction of P-gp and CYPs)	Interaction not studied. *Expected:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Sofosbuvir and Velpatasvir tablet is contraindicated with St. John's wort a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3).
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS					
Rosuvastatin	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				Co-administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with rosuvastatin increases the concentration of rosuvastatin, which is associated with increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. Rosuvastatin, at a dose that does not exceed 10 mg, may be administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet.
Rosuvastatin (10 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d] (Inhibition of OATP1B and BCRP)	Observed: Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)			
	Effect on velpatasvir exposure not studied *Expected:* ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Interaction only studied with velpatasvir *Expected:* ↔ Sofosbuvir				No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet or pravastatin is required.
Pravastatin (40 mg single dose)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d] (Inhibition of OATP1B)	Observed: Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Effect on velpatasvir exposure not studied *Expected:* ↔ Velpatasvir				
Other statins	*Expected:* ↑ Statins				Interactions cannot be excluded with other HMG-CoA reductase inhibitors. When co-administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet, careful monitoring for statin adverse reactions should be undertaken and a reduced dose of statins should be considered if required.
NARCOTIC ANALGESICS					
Methadone (Methadone maintenance therapy [30 to 130 mg daily])/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	R-methadone	↔	↔	↔	No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet or methadone is required.
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	Interaction only studied with sofosbuvir *Expected:* ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSUPPRESSANTS					
Ciclosporin (600 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose)[f]	Ciclosporin	↔	↔		No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet or ciclosporin is required.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (600 mg single dose) [f]/ velpatasvir (100 mg single dose)[d]	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (5 mg single dose) [f]/ sofosbuvir (400 mg single dose)[d]	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		No dose adjustment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet or tacrolimus is required.
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		
Tacrolimus	Effect on velpatasvir exposure not studied. *Expected:* ↔ Velpatasvir				
ORAL CONTRACEPTIVES					
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg once daily)[d]	Norelgestromin	↔	↔	↔	No dose adjustment of oral contraceptives is required.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ velpatasvir (100 mg once daily)[d]	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

a. Mean ratio (90% CI) of co-administered drug pharmacokinetics of study medicinal products alone or in combination. No effect = 1.00.
b. All interaction studies conducted in healthy volunteers.
c. Administered as Sofosbuvir and Velpatasvir tablet.
d. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 70-143%.
e. These are medicinal products within class where similar interactions could be predicted.
f. Bioequivalence/Equivalence boundary 80-125%.
g. Lack of pharmacokinetics interaction bounds 50-200%.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of sofosbuvir, velpatasvir or Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in pregnant women.

Sofosbuvir
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).
It has not been possible to fully estimate exposure margins achieved for sofosbuvir in the rat relative to the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3).

Velpatasvir
Animal studies have shown a possible link to reproductive toxicity (see section 5.3).
As a precautionary measure, Sofosbuvir and Velpatasvir tablet use is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether sofosbuvir, metabolites of sofosbuvir or velpatasvir are excreted in human milk.
Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of velpatasvir and metabolites of sofosbuvir in milk.
A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Sofosbuvir and Velpatasvir tablet should not be used during breast-feeding.

Fertility
No human data on the effect of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of sofosbuvir or velpatasvir on fertility.
If ribavirin is co-administered with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet, refer to the Summary of Product Characterisitics for ribavirin for detailed recommendations regarding pregnancy, contraception, and breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
Sofosbuvir and Velpatasvir tablet has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety assessment of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet was based on pooled Phase 3 clinical study data from patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection (with or without compensated cirrhosis) including 1,035 patients who received Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks.
The proportion of patients who permanently discontinued treatment due to adverse events was 0.2% and the proportion of patients who experienced any severe adverse events was 3.2% for patients receiving Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks. In clinical studies, headache, fatigue and nausea were the most common (incidence ≥ 10%) treatment emergent adverse events reported in patients treated with 12 weeks of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. These and other adverse events were reported at a similar frequency in placebo treated patients compared with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet treated patients.

Patients with decompensated cirrhosis
The safety profile of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet has been evaluated in one open-label study in which patients with CPT Class B cirrhosis received Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks (n = 90), Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV for 12 weeks (n = 87) or Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 24 weeks (n = 90). The adverse events observed were consistent with expected clinical sequelae of decompensated liver disease, or the known toxicity profile of ribavirin for patients receiving Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in combination with ribavirin.
Among the 87 patients who were treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV for 12 weeks, decreases in haemoglobin to less than 10 g/dL and 8.5 g/dL during treatment were experienced by 23% and 7% patients, respectively. Ribavirin was discontinued in 15% of patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV for 12 weeks due to adverse events.

Description of selected adverse reactions

Cardiac arrhythmias
Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when sofosbuvir used in combination with another direct acting antiviral, is used with concomitant amiodarone and/or other medicinal products that lower heart rate (see sections 4.4 and 4.5).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9 Overdose
The highest documented doses of sofosbuvir and velpatasvir were a single dose of 1,200 mg and a single dose of 500 mg, respectively. In these healthy volunteer studies, there were no untoward effects observed at these dose levels, and adverse events were similar in frequency and severity to those reported in the placebo groups. The effects of higher doses/exposures are not known.
No specific antidote is available for overdose with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity. Treatment of overdose with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet consists of general supportive measures including monitoring of vital signs, as well as observation of the clinical status of the patient. Haemodialysis can efficiently remove the predominant circulating metabolite of sofosbuvir, GS-331007, with an extraction ratio of 53%. Haemodialysis is unlikely to result in significant removal of velpatasvir, since velpatasvir is highly bound to plasma protein.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Direct acting antiviral, ATC code: J05AX69
Namibia Pharmacological Classification: 20.2.8 – Antiviral agents

Mechanism of action
Sofosbuvir is a pan-genotypic inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is essential for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analogue triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. GS-461203 (the active metabolite of sofosbuvir) is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.
Velpatasvir is a HCV inhibitor targeting the HCV NS5A protein, which is essential for both RNA replication and the assembly of HCV virions. In vitro resistance selection and cross-resistance studies indicate velpatasvir targets NS5A as its mode of action.

Antiviral activity
The 50% effective concentration (EC50) values of sofosbuvir and velpatasvir against full-length or chimeric replicons encoding NS5B and NS5A sequences from the laboratory strains are presented in Table 4. The EC50 values of sofosbuvir and velpatasvir against clinical isolates are presented in Table 5.

Table 4: Activity of sofosbuvir and velpatasvir against full-length or chimeric laboratory replicons

Replicon genotype	Sofosbuvir EC_{50}, nM[a]	Velpatasvir EC_{50}, nM[a]
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005-0.016[c]
2b	15[b]	0.002-0.006[c]
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	NA	0.004
5a	15[b]	0.021-0.054[d]
6a	14[b]	0.006-0.009
6e	NA	0.130[d]

NA = Not available
a. Mean value from multiple experiments of same laboratory replicon.
b. Stable chimeric 1b replicons carrying NS5B genes from genotype 2b, 5a or 6a were used for testing.
c. Data from various strains of full length NS5A replicons or chimeric NS5A replicons carrying full-length NS5A genes that contain L31 or M31 polymorphisms.
d. Data from a chimeric NS5A replicon carrying NS5A amino acids 9-184.

Table 5: Activity of sofosbuvir and velpatasvir against transient replicons containing NS5A or NS5B from clinical isolates

Replicon genotype	Replicons containing NS5B from clinical isolates		Replicons containing NS5A from clinical isolates	
	Number of clinical isolates	Median sofosbuvir EC_{50}, nM (range)	Number of clinical isolates	Median velpatasvir EC_{50}, nM (range)
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	NA	NA	16	0.002 (0.0003-0.007)
3a	106	81 (24-181)	38	0.005 (0.002-1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001-0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004-0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002-0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001-0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005-0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005-0.433))

NA = Not available
The presence of 40% human serum had no effect on the anti-HCV activity of sofosbuvir but reduced the anti-HCV activity of velpatasvir by 13-fold against genotype 1a HCV replicons.
Evaluation of sofosbuvir in combination with velpatasvir showed no antagonistic effect in reducing HCV RNA levels in replicon cells.
Resistance

In cell culture
HCV replicons with reduced susceptibility to sofosbuvir have been selected in cell culture for multiple genotypes including 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a. Reduced susceptibility to sofosbuvir was associated with the primary NS5B substitution S282T in all replicon genotypes examined. Site-directed mutagenesis of the S282T substitution in replicons of genotype 1 to 6 conferred 2- to 18-fold reduced susceptibility to sofosbuvir and reduced the replication viral capacity by 89% to 99% compared to the corresponding wild-type. In biochemical assays, the ability of the active triphosphate of sofosbuvir (GS-461203) to inhibit recombinant NS5B polymerase from genotypes 1b, 2a, 3a and 4a expressing the S282T substitution was reduced compared to its ability to inhibit wild-type recombinant NS5B polymerase, as indicated by a 8.5- to 24-fold increase in the 50% inhibitory concentration (IC_{50}).
In vitro selection of HCV replicons with reduced susceptibility to velpatasvir was performed in cell culture for multiple genotypes including 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a and 6a. Variants were selected at NS5A resistance associated positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 and 93. The resistance associated variants (RAVs) selected in 2 or more genotypes were F28S, L31I/V and Y93H. Site-directed mutagenesis of known NS5A RAVs showed that substitutions conferring a > 100-fold reduction in velpatasvir susceptibility are M28G, A92K and Y93H/N/R/W in genotype 1a, A92K in genotype 1b, C92T and Y93H/N in genotype 2b, Y93H in genotype 3, and L31V and P32A/L/Q/R in genotype 6. No individual substitutions tested in genotypes 2a, 4a, or 5a conferred a > 100-fold reduction in velpatasvir susceptibility. Combinations of these variants often showed greater reductions in susceptibility to velpatasvir than single RAVs alone.

In clinical studies
Studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis
In a pooled analysis of patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis who received Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks in three Phase 3 studies, 12 patients (2 with genotype 1 and 10 with genotype 3) qualified for resistance analysis due to virologic failure. One additional patient with genotype 3 HCV infection at baseline was reinfected with genotype 1a HCV at virologic failure and was excluded from the virological analysis. No patients with genotype 2, 4, 5, or 6 HCV infection experienced virologic failure.
Of the 2 genotype 1 virologic failure patients, one patient had virus with emergent NS5A RAV Y93N and the other patient had virus with emergent NS5A RAVs L31I/V and Y93H at virologic failure. Both patients had virus at baseline harboring NS5A RAVs. No NS5B nucleoside inhibitor (NI) RAVs were observed at failure in the 2 patients.
Of the 10 genotype 3 virologic failure patients, Y93H was observed in all 10 patients at failure (6 had Y93H emerge post-treatment and 4 patients had Y93H at baseline and post-treatment). No NS5B NI RAVs were observed at failure in the 10 patients.
Studies in patients with decompensated cirrhosis
In one Phase 3 study in patients with decompensated cirrhosis who received Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV for 12 weeks, 3 patients (1 with genotype 1 and 2 with genotype 3) qualified for resistance analysis due to virologic failure. No patients with genotype 2 or 4 HCV infection in the Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV 12 weeks group experienced virologic failure.
The 1 virologic failure patient with genotype 1 HCV had no NS5A or NS5B RAVs at failure.
Of the 2 genotype 3 virologic failure patients, one had NS5A RAV Y93H emerge at failure. Another patient had virus with Y93H at baseline and virologic failure and also developed low levels (< 5%) of NS5B NI RAVs N142T and E237G at failure. Pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.
In this study, 2 patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 or 24 weeks without ribavirin had emergent NS5B S282T at low levels (< 5%) along with L159F.

Effect of baseline HCV resistance-associated variants on treatment outcome

Studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis
Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A RAVs and treatment outcome for patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis in three Phase 3 clinical studies (ASTRAL-1, ASTRAL-2 and ASTRAL-3). Of the 1,035 patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir in the three Phase 3 clinical studies, 1,023 patients were included in the analysis of NS5A RAVs; 7 patients were excluded as they neither achieved sustained virologic response (SVR12) nor had virologic failure and 5 additional patients were excluded as NS5A gene sequencing failed. In the pooled analysis of the Phase 3 studies, 380/1,023 (37%) patients' virus had baseline NS5A RAVs. Genotype 2, 4, and 6 HCV-infected patients had a higher prevalence of NS5A RAVs (70%, 63% and 52%, respectively) compared to genotype 1 (23%), genotype 3 (16%), and genotype 5 (18%) HCV-infected patients.
Baseline RAVs had no relevant impact on SVR12 rates in patients infected with genotype 1, 2, 4, 5 and 6 HCV, as summarised in Table 6. Genotype 3 infected patients with the NS5A RAV Y93H at baseline had a lower SVR12 rate than patients without Y93H after treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks, as summarised in Table 7. In the ASTRAL-3 study, the Y93H RAV was detected at baseline in 9% of patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet.

Table 6: SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs by HCV genotype (studies ASTRAL-1, ASTRAL-2 and ASTRAL-3)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotypes 2, 4, 5 or 6	Total
With any baseline NS5A RAVs	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Without baseline NS5A RAVs	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Table 7: SVR12 in patients with and without baseline Y93H, 1% Cut-off (Resistance Analysis Population Set) ASTRAL 3

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 Weeks		
	All Subjects (n=274)	Cirrhotic (n=80)	Non-Cirrhotic (n=197)
Overall	95.3% (263/274)	91.3% (73/80)	97.9% (190/194)
95% CI	92.9% to 98.0%	82.8% to 96.4%	92.8% to 98.6%
SVR with Y93H	84.0% (21/25)	50.0% (2/4)	90.5% (19/21)
95% CI	63.9% to 95.5%	6.8% to 93.2%	69.6% to 98.8%
SVR without Y93H	96.4% (242/249)	93.4% (71/76)	98.8% (171/173)
95% CI	94.3% to 98.9%	85.3% to 97.8%	95.9% to 99.9%

The NS5B NI RAV S282T was not detected in the baseline NS5B sequence of any patient in Phase 3 studies. SVR12 was achieved in all 77 patients who had baseline NS5B NI RAVs including N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, and S282G+V321I.

Studies in patients with decompensated cirrhosis (CPT Class B)
Analyses were conducted to explore the association between pre-existing baseline NS5A RAVs and treatment outcome for patients with decompensated cirrhosis in one Phase 3 study (ASTRAL-4). Of the 87 patients treated with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV, 85 patients were included in the analysis of NS5A RAVs; 2 patients were excluded as they neither achieved SVR12 nor had virologic failure. Among the patients who received treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV for 12 weeks, 29% (25/85) of patients had baseline virus with NS5A RAVs: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13), and 50% (1/2) for patients with genotype 1, 2, 3 and 4 HCV, respectively.
SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs in the Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV 12 week group for this study is shown in Table 8.

Table 8: SVR12 in patients with or without baseline NS5A RAVs by HCV genotype (study ASTRAL-4)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV 12 weeks			
	Genotype 1	Genotype 3	Genotypes 2 or 4	Total
With any baseline NS5A RAVs	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Without baseline NS5A RAVs	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

The single genotype 3 patient who had baseline NS5A RAVs and failed to achieve SVR12 had NS5A substitution Y93H at baseline; pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.
Three patients in the Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV 12 week group had baseline NS5B NI RAVs (N142T and L159F) and all three patients achieved SVR12.

Cross-resistance
In vitro data suggests that the majority of NS5A RAVs that confer resistance to ledipasvir and daclatasvir remained susceptible to velpatasvir. Velpatasvir was fully active against the sofosbuvir resistance-associated substitution S282T in NS5B while all velpatasvir resistance-associated substitutions in NS5A were fully susceptible to sofosbuvir. Both sofosbuvir and velpatasvir were fully active against substitutions associated with resistance to other classes of direct acting antivirals with different mechanisms of actions, such as NS5B non-nucleoside inhibitors and NS3 protease inhibitors. The efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet has not been assessed in patients who have previously failed treatment with other regimens that include an NS5A inhibitor.

Clinical efficacy and safety
The efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet was evaluated in three Phase 3 studies in patients with genotype 1 to 6 HCV infection with or without compensated cirrhosis and one Phase 3 study in patients with genotype 1 to 6 HCV infection with decompensated cirrhosis, as summarised in Table 9.

Table 9: Studies conducted with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection

Study	Population	Study arms (Number of patients treated)
ASTRAL-1	Genotype 1, 2, 4, 5 and 6 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks (624) Placebo 12 weeks (116)
ASTRAL-2	Genotype 2 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks (134) SOF+RBV 12 weeks (132)
ASTRAL-3	Genotype 3 TN and TE, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks (277) SOF+RBV 24 weeks (275)
ASTRAL-4	Genotype 1, 2, 3, 4, 5 and 6 TN and TE, with CPT Class B decompensated cirrhosis	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks (90) Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV 12 weeks (87) Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 24 weeks (90)

TN = treatment-naïve patients; TE = treatment-experienced patients (including those who have failed a peginterferon alfa + ribavirin based regimen with or without an HCV protease inhibitor)
The ribavirin dose was weight-based (1,000 mg daily administered in two divided doses for patients < 75 kg and 1,200 mg for those ≥ 75 kg) and administered in two divided doses when used in combination with sofosbuvir in the ASTRAL-2 and ASTRAL-3 studies or in combination with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in the ASTRAL-4 study. Ribavirin dose adjustments were performed according to the ribavirin prescribing information. Serum HCV RNA values were measured during the clinical studies using the COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (version 2.0) with a lower limit of quantification (LLOQ) of 15 IU/mL. Sustained virologic response (SVR12), defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the cessation of treatment, was the primary endpoint to determine the HCV cure rate.

Clinical studies in patients without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis
Genotype 1, 2, 4, 5 and 6 HCV-infected adults – ASTRAL-1 (study 1138)
ASTRAL-1 was a randomised, double-blind, placebo-controlled study that evaluated 12 weeks of treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet compared with 12 weeks of placebo in patients with genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection. Patients with genotype 1, 2, 4 or 6 HCV infection were randomised in a 5:1 ratio to treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks or placebo for 12 weeks. Patients with genotype 5 HCV infection were enrolled to the Sofosbuvir and Velpatasvir tablet group. Randomisation was stratified by HCV genotype (1, 2, 4, 6, and indeterminate) and the presence or absence of cirrhosis.
Demographics and baseline characteristics were balanced between the Sofosbuvir and Velpatasvir tablet and placebo group. Of the 740 treated patients, the median age was 56 years (range: 18 to 82); 60% of the patients were male; 79% were White, 9% were Black; 21% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m2; the proportions of patients with genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV infection were 53%, 17%, 19%, 5% and 7%, respectively; 69% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 74% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 19% had compensated cirrhosis; and 32% were treatment-experienced.
Table 10 presents the SVR12 for the ASTRAL-1 study by HCV genotypes. No patients in the placebo group achieved SVR12.

Table 10: SVR12 in study ASTRAL-1 by HCV genotype

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks (n = 624)							
	Total (all GTs) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)				
SVR12	99% (618/ 624)	98% (206/ 210)	99% (117/ 118)	98% (323/ 328)	100% (104/ 104)	100% (116/ 116)	97% (34/ 35)	100% (41/ 41)
Outcome for patients without SVR12								
treatment virologic failure	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapsea	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/ 118)	1% (2/ 327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Otherb	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/ 328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotype
a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.

Genotype 2 HCV-infected adults – ASTRAL-2 (study 1139)
ASTRAL-2 was a randomised, open-label study that evaluated 12 weeks of treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet compared with 12 weeks of treatment with SOF+RBV in patients with genotype 2 HCV infection. Patients were randomised in a 1:1 ratio to treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks or SOF+RBV for 12 weeks. Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis and prior treatment experience (treatment-naïve versus treatment-experienced).
Demographics and baseline characteristics were balanced across the two treatment groups. Of the 266 treated patients, the median age was 58 years (range: 23 to 81); 59% of the patients were male; 88% were White, 7% were Black; 33% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m2; 62% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 80% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 14% had compensated cirrhosis and 15% were treatment-experienced.
Table 11 presents the SVR12 for the ASTRAL-2 study

Table 11: SVR12 in study ASTRAL-2 (HCV genotype 2)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet. 12 weeks (n = 134)	SOF+RBV 12 weeks (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Outcome for patients without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/134	0/132
Relapsea	0/133	5% (6/132)
Otherb	1% (1/134)	2% (2/132)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.
Treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks demonstrated the statistical superiority (p = 0.018) over treatment with SOF+RBV for 12 weeks (treatment difference +5.2%; 95% confidence interval: +0.2% to +10.3%).

Genotype 3 HCV-infected adults – ASTRAL-3 (study 1140)
ASTRAL-3 was a randomised, open-label study that evaluated 12 weeks of treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet compared with 24 weeks of treatment with SOF+RBV in patients with genotype 3 HCV infection. Patients were randomised in a 1:1 ratio to treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks or SOF+RBV for 24 weeks. Randomisation was stratified by the presence or absence of cirrhosis and prior treatment experience (treatment-naïve versus treatment-experienced).
Demographics and baseline characteristics were balanced across the two treatment groups. Of the 552 treated patients, the median age was 52 years (range: 19 to 76); 62% of the patients were male; 89% were White, 9% were Asian; 1% were Black; 20% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m2; 61% had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 70% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL, 30% had compensated cirrhosis and 26% were treatment-experienced.
Table 12 presents the SVR12 for the ASTRAL-3 study.

Table 12: SVR12 in study ASTRAL-3 (HCV genotype 3)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks (n = 277)	SOF+RBV 24 weeks (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Outcome for patients without SVR12		
On-treatment virologic failure	0/277	< 1% (1/275)
Relapse[a]	4% (11/276)	14% (38/272)
Other[b]	1% (2/277)	5% (15/275)

a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.
Treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks demonstrated the statistical superiority (p < 0.001) compared to treatment with SOF+RBV for 24 weeks (treatment difference +14.8%; 95% confidence interval: +9.6% to +20.0%).
SVR12 for selected subgroups are presented in Table 13.

Table 13: SVR12 for selected subgroups in study ASTRAL-3 (HCV genotype 3)

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks		SOF+RBV 24 weeksa	
SVR12	Treatment-naïve (n = 206)	Treatment-experienced (n = 71)	Treatment-naïve (n = 201)	Treatment-experienced (n = 69)
Without cirrhosis	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
With cirrhosis	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Five patients with missing cirrhosis status in the SOF+RBV 24 week group were excluded from this subgroup analysis.

Clinical studies in patients with decompensated cirrhosis– ASTRAL-4 (study 1137)
ASTRAL-4 was a randomised, open-label study in patients with genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 HCV infection and CPT Class B cirrhosis. Patients were randomised in a 1:1:1 ratio to treatment with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 12 weeks, Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV for 12 weeks or Sofosbuvir and Velpatasvir tablet for 24 weeks. Randomisation was stratified by HCV genotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 and indeterminate).
Demographics and baseline characteristics were balanced across the treatment groups. Of the 267 treated patients, the median age was 59 years (range: 40 to 73); 70% of the patients were male; 90% were White, 6% were Black; 42% had a baseline body mass index of at least 30 kg/m2. The proportions of patients with genotype 1, 2, 3, 4 or 6 HCV were 78%, 4%, 15%, 3%, and < 1% (1 patient), respectively. No patients with genotype 5 HCV infection were enrolled. 76% of the patients had non-CC IL28B alleles (CT or TT); 56% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL, 55% were treatment-experienced; 90% and 95% of patients had CPT Class B cirrhosis and Model for End Stage Liver Disease (MELD) score ≤ 15 at baseline, respectively.
Table 14 presents the SVR12 for the ASTRAL-4 study by HCV genotype.

Table 14: SVR12 in study ASTRAL-4 by HCV genotype

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks (n = 90)	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV 12 weeks (n = 87)	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 24 weeks (n = 90)
Overall SVR12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Genotype 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Genotype 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Genotype 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Genotype 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Genotype 2, 4 and 6	100% (8/8)[a]	100% (6/6)[b]	86% (6/7)[c]

a. n = 4 for genotype 2 and n = 4 for genotype 4
b. n = 4 for genotype 2 and n = 2 for genotype 4
c. n = 4 for genotype 2, n = 2 for genotype 4 and n = 1 for genotype 6.

Table 15 presents the virologic outcome for patients with genotype 1 or 3 HCV infection in the ASTRAL-4 study.
No patients with genotype 2, 4 or 6 HCV infection experienced virologic failure.

Table 15: Virologic outcome for patients with genotype 1 and 3 HCV infection in study ASTRAL-4

	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 12 weeks	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet + RBV 12 weeks	Sofosbuvir and Velpatasvir tablet 24 weeks
Virologic failure (relapse and on-treatment failure)			
Genotype 1a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotype 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotype 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotype 3	43% (6/14)	15% (2[b]/13)	42% (5[c]/12)
Otherd	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. No patients with genotype 1 HCV had on-treatment virologic failure.
b. One patient had on-treatment virologic failure; pharmacokinetic data from this patient was consistent with non-adherence to treatment.
c. One patient had on-treatment virologic failure.
d. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.
Changes in the parameters found in the CPT score system in patients achieving SVR12 in ASTRAL-4 (all 3 regimens) are shown in Table 16.

Table 16: Changes in CPT score parameters from baseline to week 12 and 24 post-treatment in patients achieving SVR12, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Ascites	Encephalopathy
Post-treatmentWeek 12 (N=236), %(n/N)					
Decreased score (Improvement)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
No change	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
Increased score (Worsening)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
No assessment	7	7	7	7	7
Post-treatment Week 24 (N=236),% (n/N)					
Decreased score (Improvement)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
No change	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
Increased score (Worsening)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)
No assessment	23	23	23	23	23

Note: Baseline frequency of ascites was: 20% none, 77% mild/moderate, 3% severe Baseline frequency of encephalopathy was: 38% none, 62 % grade 1-2.

Clinical studies in patients with HCV/HIV-1 Co-infection – ASTRAL-5 (study 1202)
ASTRAL-5 evaluated 12 weeks of treatment with sofosbuvir and velpatsvir in patients with genotype 1, 2, 3, or 4 HCV infection who were co-infected with HIV-1 (HCV genotype 5 and 6 allowed, but no such patients were included). Patients were on a stable HIV-1 antiretroviral therapy that included emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate or abacavir/lamivudine administered with a ritonavir boosted protease inhibitor (atazanavir, darunavir, or lopinavir), rilpivirine, raltegravir or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate /elvitegravir/cobicistat. Of the 106 treated patients, the median age was 57 years (range: 25 to 72); 86% of the patients were male; 51% were white; 45% were black; 22% had a baseline body mass index ≥ 30 kg/m2; 19 patients (18%) had compensated cirrhosis; and 29% were treatment experienced. The overall mean CD4+ count was 598 cells/µL (range: 183−1513 cells/µL).
Table 17 presents the SVR12 for the ASTRAL-5 study by HCV genotype.

Table 17: SVR12 in study ASTRAL-5 by HCV genotype

	Sofosbuvir and Velpatasvir 12 weeks (n = 106)						
	Total (all GTs) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n=11)	GT-3 (n=12)	GT-4 (n=5)
		GT-1a (n=78)	GT-1b (n=78)	Total (n=78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Outcome for patients without SVR							
On-treatment virologic failure	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Relapse[a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Other[b]	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotype
a. The denominator for relapse is the number of patients with HCV RNA < LLOQ at their last on-treatment assessment.
b. Other includes patients who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.
SVR12 was achieved by 19/19 patients with cirrhosis. No patient had HIV-1 rebound during the study, and CD4+ counts were stable during treatment.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Sofosbuvir and Velpatasvir tablet in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).

Elderly
Clinical studies of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet included 156 patients aged 65 and over (12% of total number of patients in the Phase 3 clinical studies). The response rates observed for patients ≥ 65 years of age were similar to that of patients < 65 years of age, across treatment groups.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
The pharmacokinetic properties of sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir have been evaluated in healthy adult subjects and in patients with chronic hepatitis C. Following oral administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet, sofosbuvir was absorbed quickly and the peak median plasma concentration was observed 1 hour post-dose. Median peak plasma concentration of GS-331007 was observed 3 hours post-dose. Velpatasvir median peak concentrations were observed at 3 hours post-dose.
Based on the population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients, mean steady-state AUC_{0-24} for sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1,428) and velpatasvir (n = 1,425) were 1,260, 13,970 and 2,970 ng•h/mL, respectively. Steady-state C_{max} for sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir were 566, 868 and 259 ng/mL, respectively. Sofosbuvir and GS-331007 AUC_{0-24} and C_{max} were similar in healthy adult subjects and patients with HCV infection. Relative to healthy subjects (n = 331), velpatasvir AUC_{0-24} and C_{max} were 37% lower and 41% lower, respectively in HCV-infected patients.

Effects of food
Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with a moderate fat (~600 kcal, 30% fat) or high fat (~800 kcal, 50% fat) meal resulted in a 34% and 21% increase in velpatasvir AUC_{0-inf}, respectively, and a 31% and 5% increase in velpatasvir C_{max}, respectively. The moderate or high fat meal increased sofosbuvir AUC_{0-inf} by 60% and 78%, respectively, but did not substantially affect the sofosbuvir C_{max}. The moderate or high fat meal did not alter GS-331007 AUC_{0-inf}, but resulted in a 25% and 37% decrease in its C_{max}, respectively. The response rates in Phase 3 studies were similar in HCV-infected patients who received Sofosbuvir and Velpatasvir tablet with food or without food. Sofosbuvir and Velpatasvir tablet can be administered without regard to food.

Distribution
Sofosbuvir is approximately 61-65% bound to human plasma proteins and the binding is independent of drug concentration over the range of 1 µg/mL to 20 µg/mL. Protein binding of GS-331007 was minimal in human plasma. After a single 400 mg dose of $[^{14}C]$-sofosbuvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of $[^{14}C]$-radioactivity was approximately 0.7.
Velpatasvir is > 99.5% bound to human plasma proteins and binding is independent of drug concentration over the range of 0.09 µg/mL to 1.8 µg/mL. After a single 100 mg dose of [14C]-velpatasvir in healthy subjects, the blood to plasma ratio of $[^{14}C]$-radioactivity ranged between 0.52 and 0.67.

Biotransformation
Sofosbuvir is extensively metabolised in the liver to form the pharmacologically active nucleoside analog triphosphate GS-461203. The metabolic activation pathway involves sequential hydrolysis of the carboxyl ester moiety catalysed by human cathepsin A (CatA) or carboxylesterase 1 (CES1) and phosphoramidate cleavage by histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) followed by phosphorylation by the pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway. Dephosphorylation results in the formation of nucleoside metabolite GS-331007 that cannot be efficiently rephosphorylated and lacks anti-HCV activity *in vitro*. Sofosbuvir and GS-331007 are not substrates or inhibitors of UGT1A1 or CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 enzymes. After a single 400 mg oral dose of $[^{14}C]$-sofosbuvir, GS-331007 accounted for approximately > 90% of total systemic exposure.
Velpatasvir is a substrate of CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 with slow turnover. Following a single dose of 100 mg $[^{14}C]$-velpatasvir, the majority (> 98%) of radioactivity in plasma was parent drug. The monohydroxylated and desmethylated velpatasvir were the metabolites identified in human plasma. Unchanged velpatasvir is the major species present in faeces.

Elimination
Following a single 400 mg oral dose of $[^{14}C]$-sofosbuvir, mean total recovery of the $[^{14}C]$-radioactivity was greater than 92%, consisting of approximately 80%, 14%, and 2.5% recovered in urine, faeces, and expired air, respectively. The majority of the sofosbuvir dose recovered in urine was GS-331007 (78%) while 3.5% was recovered as sofosbuvir. These data indicate that renal clearance is the major elimination pathway for GS-331007. The median terminal half-lives of sofosbuvir and GS-331007 following administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet were 0.5 and 25 hours, respectively.
Following a single 100 mg oral dose of $[^{14}C]$-velpatasvir, mean total recovery of the $[^{14}C]$-radioactivity was 95%, consisting of approximately 94% and 0.4% recovered from the faeces and urine, respectively. Unchanged velpatasvir was the major species in faeces accounting for a mean of 77% of the administered dose, followed by monohydroxylated velpatasvir (5.9%) and desmethylated velpatasvir (3.0%). These data indicate that biliary excretion of parent drug was a major route of elimination for velpatasvir. The median terminal half-life of velpatasvir following administration of Sofosbuvir and Velpatasvir tablet was approximately 15 hours.

Linearity/non-linearity
Velpatasvir AUC increases in a nearly dose proportional manner over the dose range of 25 mg to 150 mg. Sofosbuvir and GS-331007 AUCs are near dose-proportional over the dose range of 200 mg to 1,200 mg.
In vitro potential for Sofosbuvir and Velpatasvir drug-drug interations
Sofosbuvir and velpatasvir are substrates of drug transporters P-gp and BCRP while GS-331007 is not. Velpatasvir is also a substrate of OATP1B. *In vitro*, slow metabolic turnover of velpatasvir by CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 was observed.
Velpatasvir is an inhibitor of drug transporter P-gp, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 and its involvement in drug interactions with these transporters is primarily limited to the process of absorption. At clinically relevant plasma concentration, velpatasvir is not an inhibitor of hepatic transporters bile salt export pump (BSEP), sodium taurocholate cotransporter protein (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 or organic cation transporter (OCT) 1, renal transporters OCT2, OAT1, OAT3, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) or multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1, or CYP or uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 enzymes.
Sofosbuvir and GS-331007 are not inhibitors of drug transporters P--gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1. GS-331007 is not an inhibitor of OAT1, OCT2, and MATE1.

Pharmacokinetics in special populations

Race and gender
No clinically relevant pharmacokinetic differences due to race or gender have been identified for sofosbuvir, GS-331007 or velpatasvir.

Elderly
Population pharmacokinetic analysis in HCV-infected patients showed that within the age range (18 to 82 years) analysed, age did not have a clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir, GS-331007, or velpatasvir.

Renal impairment
The pharmacokinetics of sofosbuvir was studied in HCV negative patients with mild (eGFR ≥ 50 and < 80 mL/min/1.73 m2), moderate (eGFR ≥ 30 and < 50 mL/min/1.73 m2), severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m2) and patients with ESRD requiring haemodialysis following a single 400 mg dose of sofosbuvir. Relative to patients with normal renal function (eGFR > 80 mL/min/1.73 m2), the sofosbuvir AUC_{0-inf} was 61%, 107% and 171% higher in mild, moderate and severe renal impairment, while the GS-331007 AUC_{0-inf} was 55%, 88% and 451% higher, respectively. In patients with ESRD, sofosbuvir AUC_{0-inf} was 28% higher when sofosbuvir was dosed 1 hour before haemodialysis compared with 60% higher when dosed 1 hour after haemodialysis, respectively. The AUC_{0-inf} of GS-331007 in patients with ESRD administered with sofosbuvir 1 hour before or 1 hour after haemodialysis was at least 10-fold and 20-fold higher, respectively. GS-331007 is efficiently removed by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 53%. Following a single 400 mg dose of sofosbuvir, a 4 hour haemodialysis removed 18% of administered dose (see section 4.2).
The pharmacokinetics of velpatasvir was studied with a single dose of 100 mg velpatasvir in HCV negative patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min by Cockcroft-Gault). Relative to subjects with normal renal function, velpatasvir AUCinf was 50% higher in subjects with severe renal impairment (see section 4.2).

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of sofosbuvir was studied following 7-day dosing of 400 mg sofosbuvir in HCV-infected patients with moderate and severe hepatic impairment (CPT Class B and C). Relative to patients with normal hepatic function, the sofosbuvir AUC_{0-24} was 126% and 143% higher in moderate and severe hepatic impairment, while the GS-331007 AUC_{0-24} was 18% and 9% higher, respectively. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis (including decompensated cirrhosis) had no clinically relevant effect on the exposure to sofosbuvir and GS-331007.
The pharmacokinetics of velpatasvir was studied with a single dose of 100 mg velpatasvir in HCV negative patients with moderate and severe hepatic impairment (CPT Class B and C). Compared to subjects with normal hepatic function velpatasvir total plasma exposure (AUCinf) was similar in patients with moderate or severe hepatic impairment. Population pharmacokinetics analysis in HCV-infected patients indicated that cirrhosis (including decompensated cirrhosis) had no clinically relevant effect on the exposure to velpatasvir (see section 4.2).

Body weight
Body weight did not have a clinically significant effect on sofosbuvir or velpatasvir exposure according to a population pharmacokinetic analysis.

Paediatric population
The pharmacokinetics of sofosbuvir, GS-331007 and velpatasvir in paediatric patients have not been established (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Sofosbuvir
Exposure to sofosbuvir in rodent studies could not be detected likely due to high esterase activity and exposure to the major metabolite GS-331007 was instead used to estimate exposure margins.
Sofosbuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays. No teratogenic effects were observed in the rat and rabbit developmental toxicity studies with sofosbuvir. Sofosbuvir had no adverse effects on behaviour, reproduction, or development of the offspring in the rat pre- and post-natal development study.
Sofosbuvir was not a carcinogen in the 2-year mouse and rat carcinogenicity studies at GS-331007 exposures up to 15 and 9 times, respectively, higher than human exposure.

Velpatasvir
Velpatasvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rat micronucleus assays.
Carcinogenicity studies with velpatasvir are ongoing.
Velpatasvir had no adverse effects on mating and fertility. No teratogenic effects were observed in the mouse and rat developmental toxicity studies with velpatasvir at AUC exposures approximately 31- and 6--fold higher, respectively, than the human exposure at the recommended clinical dose. However, a possible teratogenic effect was indicated in rabbits where an increase in total visceral malformations was seen in exposed animals at AUC exposures up to 0.7 fold the human exposure at recommended clinical dose. The human relevance of this finding is not known. Velpatasvir had no adverse effects on behaviour, reproduction, or development of the offspring in the rat pre- and post-natal development study at AUC exposures approximately 5-fold higher than the human exposure at the recommended clinical dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients
Core tablet
Copovidone, Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate
Film coat
Polyvinyl Alcohol, Polyethylene Glycol, Titanium Dioxide, Talc, Indigo Carmine Aluminum Lake & Iron Oxide Yellow

6.2 Incompatibilities
Not applicable.

6.3 Shelf life
24 months

6.4 Special precautions for storage
Do not store above 30°C. Store in the original container.

6.5 Nature and contents of container
Bottle of 28's

6.6 Special precautions for disposal
No special requirements.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER
Mylan Laboratories Limited, India.

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT
July 2017

REFERENCES
1. Epclusa: EMA - Product Information (Gilead Sciences Ireland UC)

Zambia Regn No.:
Zimbabwe Regn No.:
Botswana Regn No.:
Namibia Regn No.:
Namibia Scheduling Status: NS2

POM | Schedule 2 | PP | List - 1

Mfd. by:
Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA
75062678

Program - Adobe In-Design CC 2015 (PC) - (English Text)

Note:
Barcodes Should be readable in both the side of the folded leaflet. It should be scannable. Position of barcode can be changed by vendor to meet the above requirement.

Mylan Laboratories Limited — Packaging Development
Artwork Implementation Schedule
Check (✓) whichever is applicable
(Approval is not valid without following details)

[ ] New Component
[ ] Immediately (Stock of superseded component to be destroyed, if applicable.)
[ ] After consumption of existing (superseded) stock.
[ ] Other (Specify) ....

Date of Issue		Issued By					
Date of Return							
Material Code	75062678	Supersedes	75059694	Market	Emerging		
Description	LIT MYHEP ALL 400mg/100mg (24M) A/F EM V1						
Component	Printed Literature	Actual Size	490 x 720 mm (Folded 35 x 60 mm)				
Substrate	40 gsm ITC Tribeni Paper						
Design & Style	Supply Leaflet in folded size as proposed (with tape)						
Reason for Issue	Text matter modification ..						
Printing Pantone Nos	1 BLACK	2 NA	3 NA	4 NA			
	5 NA	6 NA	7 NA	8 NA			
Non Printing	Die Line	NA	NA	NA			

Digitally signed by Sudhir Desai-m258161 Date: 2017.07.19 15:21:00 +05'30'
naveen.telugu@mylan.in — Digitally signed by naveen.telugu@mylan.in DN: cn=naveen.telugu@mylan.in Date: 2017.07.19 16:22:48 +05'30'
Sign. dd/mm/yy Job Function

Proof No.	1	2	3	4	5
Date	24.05.2017	25.05.2017	01.06.2017	08.07.2017	14.07.2017
Remarks	Text Modification as per mail rcvd on 17-05-17 (RA)	Corrections done as per RA Comments Ref Mail on 25.05.17	Corrections done as per RA Comments Ref Mail on 30.05.17	SAP code Add	Correction 14.07.2017 date update

Prepared By	Checked By		Approved By	
Packaging Development	Packaging Development	Production	Regulatory Affairs	Quality Assurance

Format No.: MLLNSK-SOP-PK-GEN-0001 A01-01-12-11 | Final Date dd/mm/yy

MyHep ALL ™

Sofosbuvir et Velpatasvir comprimés pelliculé 400 mg/100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sofosbuvir et Velpatasvir comprimés pelliculé 400 mg/100 mg.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque Comprimé Pelliculé contient :
Sofosbuvir 400 mg
Velpatasvir 100 mg
Excipients à effet notoire : Chaque Comprimé Pelliculé contient 261.0 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé vert clair à vert, en forme de gélule modifiée, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « **M** » marquée en creux sur une face et « **SFV** » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sofosbuvir et Velpatasvir est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Sofosbuvir et Velpatasvir 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'Sofosbuvir et Velpatasvir est d'un comprimé par voie orale une fois par jour, à prendre avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Tableau 1: Traitement recommandé et durée pour tous les génotypes du VHC

Population de patients [a]	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	Sofosbuvir et Velpatasvir 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	Sofosbuvir et Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines

a. Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients présentant une récidive 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 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 Sofosbuvir et Velpatasvir à des patients avec une cirrhose décompensée

Patient	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 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 pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg).

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

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 3 heures suivant la prise de leur dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir, 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'Sofosbuvir et Velpatasvir (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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'Sofosbuvir et Velpatasvir comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir.

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

Un traitement par Sofosbuvir et Velpatasvir + 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'Sofosbuvir et Velpatasvir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Sofosbuvir et Velpatasvir n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m2) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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'Sofosbuvir et Velpatasvir 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, 4.8 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Sofosbuvir et Velpatasvir chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

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

Utilisation avec des inducteurs puissants de la P-gp et des CYP

Médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ou de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP) (rifampicine, rifabutine, millepertuis [Hypericum perforatum], carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne). La co-administration diminuera significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, et pourrait entraîner une perte de l'efficacité d'Sofosbuvir et Velpatasvir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sofosbuvir et Velpatasvir 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 ont été observés avec sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD), lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association avec des AAD. Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Sofosbuvir et Velpatasvir 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 de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Sofosbuvir et Velpatasvir. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par Sofosbuvir et Velpatasvir.

Tous les patients traités par Sofosbuvir et Velpatasvir et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également 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.

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 Sofosbuvir et Velpatasvir + 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

Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi d'Sofosbuvir et Velpatasvir n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m[2]) ou présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. En cas d'utilisation d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 ou des CYP

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

Utilisation avec certains traitements anti-VIH

Il a été montré qu'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 du traitement par Sofosbuvir et Velpatasvir en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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.

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 agents 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.

Cirrhose avec un score de CPT C

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Sofosbuvir et Velpatasvir n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Patients ayant eu une transplantation hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2) doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.

Excipients:

Les comprimés pelliculé d' Sofosbuvir et Velpatasvir contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une déficience en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Effet potentiel d'Sofosbuvir et Velpatasvir sur d'autres medicaments

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'Sofosbuvir et Velpatasvir avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peut augmenter l'exposition à ces médicaments. Voir le Tableau 3 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 Sofosbuvir et Velpatasvir

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 des inducteurs puissants de la P-gp ou du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (comme la rifampicine, la rifabutine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) 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 Sofosbuvir et Velpatasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp ou des CYP (comme l'oxcarbazépine, le modafinil ou l'éfavirenz) peuvent diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Sofosbuvir et Velpatasvir. La co-administration de ce type de médicaments avec Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir n'est attendu avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP ou les inhibiteurs du CYP450 ; Sofosbuvir et Velpatasvir 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 (RIN).

Interactions entre Sofosbuvir et Velpatasvir et d'autres médicaments

Le Tableau 3 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 3 : Interactions entre Sofosbuvir et Velpatasvir et d'autres medicaments

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %)a, b				Recommandation concernant la co-administration avec Sofosbuvir et Velpatasvir
	Substance active	C_{max}	ASC	C_{min}	
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ					La solubilité du velpatasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du velpatasvir.
Antiacides					
P. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium (Augmentation du pH gastrique)	Interaction non étudiée. Prévisible. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Sofosbuvir et Velpatasvir.
Antagonistes des récepteurs H_2					
Famotidine (40 mg dose unique)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique)[c] Famotidine administrée en même temps qu'Sofosbuvir et Velpatasvir[d] Cimétidine[e] Nizatidine[e] Ranitidine[e] (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir	↔	↔		Les antagonistes des récepteurs H2 peuvent être administrés en même temps que ou à distance d'Sofosbuvir et Velpatasvir, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Famotidine (40 mg dose unique)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique)[c] Famotidine administrée 12 heures avant Sofosbuvir et Velpatasvir[d] (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
Inhibiteurs de la pompe à protons					
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg dose unique à jeun)[c] Oméprazole administré en même temps qu'Sofosbuvir et Velpatasvir[d] Lansoprazole[e] Rabéprazole[e] Pantoprazole[e] Ésoméprazole[e] (Augmentation du pH gastrique)	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, Sofosbuvir et Velpatasvir 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 20mg d'oméprazole.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg dose unique après le repas)[c] Oméprazole administré 4 heures après Sofosbuvir et Velpatasvir[d] (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ANTIARYTHMIQUES					
Amiodarone	Interaction non étudiée. Effet sur les concentrations d'amiodarone, de elpatasvir et de sofosbuvir inconnu.				N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament avec Sofosbuvir et Velpatasvir (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Digoxine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir				La co-administration d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir.
Digoxine (0,25 mg dose unique)[f]/ velpatasvir (100 mg dose unique) (Inhibition de la P-gp)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié *Prévisible :* ↔ Velpatasvir				
	Observé : Digoxine	↑ 1,9 (1,7,2,1)	↑ 1,3 (1,1,1,6)		
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran étexilate (Inhibition de la P-gp)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étexilate est co-administré avec Sofosbuvir et Velpatasvir. 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 du RIN avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Sofosbuvir et Velpatasvir.
ANTICONVULSIVANTS					
Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Sofosbuvir et Velpatasvir est contre-indiqué avec la carbamézepine, la phénytoïne et le phénobarbital, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp et des CYP (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. Prévisible : ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				La co-administration d'Sofosbuvir et Velpatasvir avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Sofosbuvir et Velpatasvir. La co-administration n'est pas recommandée. (voir rubrique 4.4).
ANTIFONGIQUES					
Kétoconazole	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir				Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir ni du kétoconazole n'est nécessaire.
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique)[d] (Inhibition de la P-gp et des CYP) Itraconazole Voriconazole Posaconazole Isavuconazole	Effet sur l'exposition au kétoconazole non étudié. *Prévisible :* ↔ Kétoconazole				
	Observé : Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
ANTI-MYCOBACTÉRIENS					
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[d] (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. *Prévisible :* ↔ Rifampicine				Sofosbuvir et Velpatasvir est contre-indiqué avec la rifabutine, qui est un puissant inducteur de la P-gp et des CYP (voir rubrique 4.3). La co-administration d'Sofosbuvir et Velpatasvir avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Sofosbuvir et Velpatasvir. La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
	Observé : 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. *Prévisible :* ↔ Rifampicine				
	Observé : Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutine Rifapentine (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				
AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Fumarate de ténofovir disoproxil	Il a été démontré qu'Sofosbuvir et Velpatasvir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C_{max}) a été d'environ 40 à 80 % en cas de co-administration d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir, 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)[c, d]	Éfavirenz	↔	↔	↔	La co-administration d'Sofosbuvir et Velpatasvir avec l'éfavirenz/l'emtricitabine/ le fumarate de ténofovir disoproxil devrait diminuer la concentration du velpatasvir. La co-administration d'Sofosbuvir et Velpatasvir avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,2 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabine/**rilpivirine**/ fumarate de ténofovir disoproxil (200/25/300 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)[c, d]	Rilpivirine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir ni de l'emtricitabine/ rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTEASE DU VIH					
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)[c, d]	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2,1,6)	Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir, 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)c, d	Darunavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir, 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)	↔	↔	
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)[c, d]	Lopinavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir, 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)	
AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE					
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)[g] + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)[c, d]	Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200mg/10mg une fois par jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)[c, d]	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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)	
Elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (150/150/200mg/300mg une fois par jour)/ sofosbuvir /velpatasvir (400/100mg une fois par jour)[c, d]	Elvitégravir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir ni d'elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Cobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2, 1,3)	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutégravir (50 mg une fois par jour)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)	Dolutégravir	↔	↔	↔	Dolutégravir (50 mg une fois par jour)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois par jour)
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE					
Millepertuis (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Sofosbuvir et Velpatasvir est contre-indiqué avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp et des CYP (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE					
Rosuvastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir				La co-administration d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir.
Rosuvastatine (10 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour)[d] (Inhibition de l'OATP1B et du BCRP)	*Observé :* Rosuvastatine	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir				
Pravastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir				Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir ni de la pravastatine n'est nécessaire.
Pravastatine (40 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour)[d] (Inhibition de l'OATP1B)	*Observé :* Pravastatine	↑ 1,3(1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir				
Autres statines	*Prévisible :* ↑ Statines				Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. En cas de co-administration avec Sofosbuvir et Velpatasvir, les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés et une réduction de la dose des statines doit être envisagée si nécessaire.
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES					
Méthadone (Traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/ jour])/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[d]	R-méthadone	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir ni de la méthadone n'est nécessaire.
	S-méthadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Méthadone	Interaction étudiée uniquement avec le sofosbuvir. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSUPPRESSEURS					
Ciclosporine (600 mg dose unique)/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[f]	Ciclosporine	↔	↔		Aucun ajustement de la dose d'Sofosbuvir et Velpatasvir ni de la ciclosporine n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciclosporine (600 mg dose unique)[f]/ velpatasvir (100 mg dose unique)[d]	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)[f]/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[d]	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimus	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir				
CONTRACEPTIFS ORAUX					
Norgestimate/ éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour)[d]	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)	
	Éthinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinylestradiol 0,025 mg)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour)[d]	Norelgestromine	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Éthinylestradiol	↑ 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'Sofosbuvir et Velpatasvir.
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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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'Sofosbuvir et Velpatasvir 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, Sofosbuvir et Velpatasvir ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir, 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

Sofosbuvir et Velpatasvir 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

L'évaluation de la sécurité d'emploi d'Sofosbuvir et Velpatasvir est basée sur l'ensemble des données cliniques issues des essais de phase 3 chez des patients atteints d'une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 (avec ou sans cirrhose compensée), comprenant 1 035 patients qui ont reçu Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'événements indésirables était de 0,2 % et la proportion de patients qui ont présenté des événements indésirables sévères était de 3,2 % pour les patients traités par Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines. Dans les études cliniques, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines (incidence ≥ 10 %) ont été les maux de tête, la fatigue et la nausée. Ces événements indésirables ainsi que d'autres événements ont été rapportés avec une fréquence similaire chez les patients traités par placebo par rapport aux patients traités par Sofosbuvir et Velpatasvir.

Patients avec une cirrhose décompensée

Le profil de sécurité d'emploi d'Sofosbuvir et Velpatasvir a été évalué au cours d'un essai ouvert dans lequel les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B ont reçu Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines (n = 90), Sofosbuvir et Velpatasvir + RBV pendant 12 semaines (n = 87) ou Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 24 semaines (n = 90). Les événements indésirables observés étaient en cohérence avec les séquelles cliniques attendues d'une maladie hépatique décompensée ou avec le profil de toxicité connu de la ribavirine pour les patients traités par Sofosbuvir et Velpatasvir en association avec de la ribavirine.

Parmi les 87 patients qui ont été traités avec Sofosbuvir et Velpatasvir + RBV pendant 12 semaines, des diminutions du taux d'hémoglobine à moins de 10 g/dL et 8,5 g/dL pendant le traitement sont survenues chez 23 % et 7 % des patients, respectivement. La ribavirine a été arrêtée chez 15 % des patients traités avec Sofosbuvir et Velpatasvir + RBV pendant 12 semaines en raison d'événements indésirables.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec le sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe, lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses et les événements indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo. Les effets de doses/expositions supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Sofosbuvir et Velpatasvir. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage d'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 : Antiviral à action directe, code ATC: J05AX69
Namibie Classification pharmacologique: 20.2.8 Les agents antiviraux

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 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_{50}) 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 4. Les valeurs CE_{50} du sofosbuvir et du velpatasvir contre les isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 4 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques de laboratoire

Génotype du réplicon	CE50 du sofosbuvir, nMa	CE50 du velpatasvir, nMa
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016[c]
2b	15b	0,002-0,006[c]
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15b	0,021-0,054[d]
6a	14b	0,006-0,009
6e	ND	0,130d

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 5 : 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_{50} médiane du sofosbuvir, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE_{50} 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_{50}).

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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir + 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 Sofosbuvir et Velpatasvir + 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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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 présentaient 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 6. 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 Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines, comme résumé dans le Tableau 7. Dans l'étude ASTRAL-3, le VAR Y93H a été détecté à l'inclusion, chez 9 % des patients traités par Sofosbuvir et Velpatasvir.

Tableau 6 : 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)

	Sofosbuvir et Velpatasvir 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 7 : 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

	Sofosbuvir et Velpatasvir 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 IC à 95%	84,0 % (21/25) 63,9 % à 95,5 %	50,0 % (2/4) 6,8 % à 93,2 %	90,5 % (19/21) 69,6 % à 98,8 %
RVS sans la substitution Y93H IC à 95 %	96,4 % (242/249) 94,3 % à 98,9 %	93,4 % (71/76) 85,3 % à 97,8 %	98,8 % (171/173) 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 Sofosbuvir et Velpatasvir + 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 Sofosbuvir et Velpatasvir + 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 Sofosbuvir et Velpatasvir + RBV pendant 12 semaines pour cette étude est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8 : RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, par génotype du VHC (étude ASTRAL-4)

	Sofosbuvir et Velpatasvir + 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 Sofosbuvir et Velpatasvir + 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.

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'Sofosbuvir et Velpatasvir 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'Sofosbuvir et Velpatasvir 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 et une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée, comme résumé dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Études réalisées avec Sofosbuvir et Velpatasvir 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	Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Sofosbuvir et Velpatasvir 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	Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines (90) Sofosbuvir et Velpatasvir + RBV pendant 12 semaines (87) Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 24 semaines (90)

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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines et le placebo pendant 12 semaines. Les patients infectés par un VHC de génotype 5 ont été inclus dans le groupe Sofosbuvir et Velpatasvir. 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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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[2] ; 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 10 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC. Aucun patient du groupe placebo n'a atteint la RVS12.

Tableau 10 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC.

	Sofosbuvir et Velpatasvir 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[a]	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Autres[b]	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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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[2] ; 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 11 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-2.

Tableau 11 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-2 (VHC de génotype 2)

	Sofosbuvir et Velpatasvir 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[a]	0/133	5 % (6/132)
Autres[b]	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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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[2] ; 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 12 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-3.

Tableau 12 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)

	Sofosbuvir et Velpatasvir 12 semaines (n = 277)	SOF+RBV 24 semaines (n = 275)
RVS12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/277	< 1 % (1/275)
Rechute[a]	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Autres[b]	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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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 13.

Tableau 13 : RVS12 pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)

	Sofosbuvir et Velpatasvir 12 semaines		SOF+RBV 24 semaines[a]	
RVS12	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 Sofosbuvir et Velpatasvir pendant 12 semaines, un traitement avec Sofosbuvir et Velpatasvir + RBV pendant 12 semaines ou un traitement avec Sofosbuvir et Velpatasvir 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[2]. 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 14 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC.

Tableau 14 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC.

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

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 15 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 15 : Résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotypes 1 et 3 dans l'étude ASTRAL-4.

	Sofosbuvir et Velpatasvir 12 semaines	Sofosbuvir et Velpatasvir + RBV 12 semaines	Sofosbuvir et Velpatasvir 24 semaines
Échec virologique (rechute et échec pendant le traitement)			
Génotype 1[a]	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Génotype 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Génotype 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Génotype 3	43 % (6/14)	15 % (2b/13)	42 % (5c/12)
Autre[d]	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 16.

Tableau 16 : Changements des paramètres des scores de CPT entre l'inclusion et la 12[e] et la 24[e] semaine post-traitement chez les patients ayant obtenu une RVS12, ASTRAL-4

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascites	Encéphalopathie
12[e] semaine post-traitement (N = 236), %(n/N)					
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
24[e] semaine post-traitement (N = 236),% (n/N)					
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 Sofosbuvir et Velpatasvir 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/m2 ; 19 patients (18 %) présentaient une cirrhose compensée et 29 % étaient des patients préalablement traités. Le taux moyen total de lymphocytes CD4+ était de 598 lymphocytes/μL (bornes : 183−1 513 lymphocytes/μL).

Le Tableau 17 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.

Tableau 17: RVS12 dans l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.

	Sofosbuvir et Velpatasvir 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=78)	GT-1b (n=78)	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[a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Autre[b]	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.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sofosbuvir et Velpatasvir dans un ou plusieurs sous-groupes de population pédiatrique pour le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Personnes âgées

Les études cliniques portant sur Sofosbuvir et Velpatasvir 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'Sofosbuvir et Velpatasvir, 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_{0-24} 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_{max} à l'équilibre pour le sofosbuvir, le GS-331007 et le velpatasvir était respectivement de 566, 868 et 259 ng/mL. L'ASC_{0-24} et la C_{max} 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'ASC0-24 et la C_{max} 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'Sofosbuvir et Velpatasvir 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_{0-inf} du velpatasvir, respectivement et une augmentation de 31 % et de 5 % de la C_{max} du velpatasvir, respectivement. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses a augmenté l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir de 60 % et 78 % respectivement, mais n'a pas affecté de manière significative la C_{max} du sofosbuvir. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses n'a pas modifié l'ASC_{0-inf} du GS-331007, mais a entraîné une diminution de 25 % et de 37 % de sa C_{max}, respectivement. Les taux de réponse dans les études de phase 3 étaient similaires chez les patients infectés par le VHC traités par Sofosbuvir et Velpatasvir avec ou sans nourriture. Sofosbuvir et Velpatasvir 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 $[^{14}C]$-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité $[^{14}C]$ 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 $[^{14}C]$-velpatasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité $[^{14}C]$ 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 $[^{14}C]$-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 $[^{14}C]$-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 $[^{14}C]$-sofosbuvir, la récupération totale moyenne de la $[^{14}C]$-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'Sofosbuvir et Velpatasvir étaient respectivement de 0,5 et 25 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de $[^{14}C]$-velpatasvir, la récupération totale moyenne de la $[^{14}C]$-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'Sofosbuvir et Velpatasvir 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

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m[2]), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m[2]), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m[2]) 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[2]), l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'ASC_{0-inf} du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, alors qu'elle était supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse, respectivement. L'ASC0-inf du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. 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 (voir rubrique 4.2).

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). Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, l'ASC_{inf} du velpatasvir était de 50 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients 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_{0-24} du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC_{0-24} du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. 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 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 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_{inf}) 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

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

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir n'a pas été établie chez l'enfant (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 indésirablessur 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 cancérigène 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.

Les études de cancérogénicité du velpatasvir sont en cours.

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 du comprimé:

Copovidone, de lactose monohydraté, Cellule microcristalline, Croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique, Polyéthylène glycol, dioxyde de titane, talc, laque d'aluminium contenant de l'indigotine et oxyde de fer jaune.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon contenant 28 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'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 MARCHE

Mylan Laboratoires Limited, Inde

8. Date de révision du texte

Juillet 2017

RÉFÉRENCES

1. RCP de Epclusa: EMA (Gilead Sciences Ireland UC)

Zambia Regn No.:
Zimbabwe Regn No.:
Botswana Regn No.:
Namibia Regn No.:
Namibia Scheduling Status: NS2

POM | Schedule 2 | PP | Liste - 1

Fab. par:
Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDE
Mylan

75062678

Program - Adobe In-Design CC 2015 (PC) - (French Text)

Mylan Laboratories Limited — Packaging Development	Artwork Implementation Schedule Check (✓) whichever is applicable (Approval is not valid without following details)	Date of Issue		Issued By	
		Date of Return			
		Material Code	75062678 Supersedes 75059694	Market	Emerging
[ ] New Component [ ] Immediately (Stock of superseded component to be destroyed, if applicable.) [ ] After consumption of existing (superseded) stock. [ ] Other (Specify)		Description	LIT MYHEP ALL 400mg/100mg (24M) A/F EM V1		
		Component	Printed Literature	Actual Size	490 x 720 mm (Folded 35 x 60 mm)
		Substrate	40 gsm ITC Tribeni Paper		
		Design & Style	Supply Leaflet in folded size as proposed (with tape)		
Digitally signed by Sudhir Desai-m258161 Date: 2017.07.19 15:21:25 +05'30'	naveen.telugu@mylan.in — Digitally signed by naveen.telugu@mylan.in DN: cn=naveen.telugu@mylan.in Date: 2017.07.19 16:23:19 +05'30'	Reason for Issue	Text matter modification ..		
		Printing Pantone Nos	1 BLACK, 2 NA, 3 NA, 4 NA, 5 NA, 6 NA, 7 NA, 8 NA		
		Non Printing	Die Line, NA, NA, NA		

Proof No.	1	2	3	4	5
Date	24.05.2017	25.05.2017	01.06.2017	08.07.2017	14.07.2017
Remarks	Text Modification as per mail rcvd on 17-05-17 (RA)	Corrections done as per RA Comments Ref Mail on 25.05.17	Corrections done as per RA Comments Ref Mail on 30.05.17	SAP code Add	Correction 14.07.2017 date update

Prepared By	Checked By		Approved By	
Packaging Development	Packaging Development	Production	Regulatory Affairs	Quality Assurance

Format No.: MLLNSK-SOP-PK-GEN-0001 A01-01-12-11 | Final Date dd/mm/yy