

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

HEPFRA 400 mg/100 mg comprimés pelliculés

HEPFRA 200 mg/50 mg pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

HEPFRA 400 mg/100 mg pelliculé comprimés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de

sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir.

HEPFRA 200 mg/50 mg pelliculé comprimés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de

sofosbuvir et 50 mg de velpatasvir. Pour le complet

liste de excipients, voir section 6.1.

3. **CLINIQUE PARTICULIERS**

3.1 **Thérapeutique les indications**

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

3.2 **Posologie et méthode de administration**

Le traitement par HEPFRA doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec VHC infection.

Posologie

La dose recommandée d'HEPFRA chez l'adulte est d'un comprimé à 400 mg/100 mg, pris par voie orale, une fois par jour avec ou sans nourriture (voir section 5.2).

La dose recommandée d'HEPFRA chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est basée sur le poids détaillé dans Tableau 3.

Une formulation en granulés d'HEPFRA est disponible pour le traitement de l'infection chronique par le VHC en pédiatrie. les patients vieillissent 3 ans et au-dessus de ayant difficulté avaler

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

pelliculé comprimés. Pour les patients pesée < 17 kg, s'il te plaît référer à le Résumé de Produit Caractéristiques pour HEPFRA 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg granulés.

Tableau 1: Recommandé traitement et durée pour adultes indépendamment de de VHC génotypes

Adulte population de patients^a	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec crémunéré cirrhose	HEPFRA pour 12 semaines Ajout de ribavirine peut être considéré pour génotype 3 infecté patients avec cirrhose compensée (voir section 5.1)
Les patients avec décompensé cirrhose	HEPFRA + ribavirine pour 12 semaines

a Comprend les patients co-infecté avec humain immunodéficiency virus (VIH) et les patients avec récurrent VHC post-foie transplantation (voir section 4.4).

Lorsqu'il est utilisé en association avec la ribavirine, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament produit contenant ribavirine.

La posologie suivante est recommandée pour les adultes lorsque la ribavirine est divisée en deux doses quotidiennes et donnée avec nourriture:

Tableau 2 : Conseils pour la posologie de la ribavirine lorsqu'elle est administrée avec HEPFRA à des adultes atteints de décompensé cirrhose

Adulte patient	Ribavirine dose
Child-Pugh-Turcotte (CPT) Classe B cirrhose pré-transplantation	1 000 mg par jour pour les patients < 75kg et 1 200 mg pour ceux pesée \geq 75 kg
CPT Classe C cirrhose pré-transplantation	Départ dose de 600 mg, lequel peut être titré en haut à un maximum de
CPT Classe B ou C post-transplantation	1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant \geq 75 kg) si bien toléré. Si la départ dose est mal toléré, le dose devrait être réduit comme cliniquement indiqué basé sur hémoglobine les niveaux

Si ribavirine est utilisé dans génotype 3 infecté adulte les patients avec rémunéré cirrhose (pré- ou poste-transplantation), la dose recommandée de ribavirine est de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients adultes pesée < 75 kg et 1 200 mg pour adulte les patients pesée \geq 75 kg).

Pour les modifications posologiques de la ribavirine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament produit contenant ribavirine.

Tableau 3 : Recommandé traitement et durée pour pédiatrique les patients vieill 3 à < 18 Années indépendamment de du VHC génotype en utilisant HEPFRA Comprimés*

Corps poids (kg)	Dosage de Comprimés HEPFRA	Sofosbuvir/Velpa tasvir tous les jours dose	Recommandé traitement régime
≥ 30	un 400 mg/100 mg tablette une fois tous les jours o u deux comprimés de 200 mg/50 mg une fois tous les jours	400 mg/100 mg par jour	HEPFRA pour 12 semaines
17 à < 30	un 200 mg/50 mg tablette une fois tous les jours	200 mg/50 mg par jour	

*HEPFRA est aussi disponible comme granulés pour pédiatrique les patients avec chronique VHC infection vieill 3 années et au-dessus de. Pour les patients pesant < 17 kg, veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'HEPFRA 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg granulés.

Les patients doivent être informés que si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant l'administration, un comprimé supplémentaire de HEPFRA devrait être pris. Si vomissement se produit plus que 3 heures après dosage, Non plus loin dose de HEPFRA est nécessaire (voir section 5.1).

Si une dose d'HEPFRA est oubliée et que cela survient dans les 18 heures suivant l'heure normale, les patients doivent être Il est demandé de prendre le comprimé dès que possible, puis les patients doivent prendre la dose suivante à l'heure habituelle.temps. Si c'est après 18 heures, les patients doivent être informés d'attendre et de prendre la prochaine dose d'HEPFRA.à le habituel temps. Les patients devrait être instruit pas à prendre un double dose de HEPFRA.

Adulte les patients OMS avoir précédemment échoué thérapie avec un Contenant NS5A régime
HEPFRA + ribavirine pour 24 semaines peut être considéré (voir section 4.4).

Âgé
Non dose ajustement est garanti pour âgé les patients (voir section 5.2).

Rénal déficience
Non dose ajustement de HEPFRA est requis pour les patients avec bénin ou modéré rénal déficience.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. HEPFRA peut être

utilisé chez ces patients sans ajustement posologique lorsqu'aucune autre option thérapeutique pertinente n'est disponible. disponible (voir sections 4.4, 5.1 et 5.2).

Hépatique déficience

Aucun ajustement posologique d'HEPFRA n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère. déficience (CPT Classe A, B ou C) (voir section 5.2).

L'innocuité et l'efficacité d'HEPFRA ont été évalué dans les patients avec CPT Classe B cirrhose, mais pas dans les patients avec CPT Classe C cirrhose (voir sections 4.4 et 5.1).

Pédiatrique population

La sécurité et l'efficacité d'HEPFRA chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Non données sont disponible.

Méthode de administration

Pour oral utiliser.

Les patients doivent être informés d'avaler le(s) comprimé(s) entier(s) avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Exigible à le amer goût, il est recommandé que pelliculé comprimés sont pas mâché ou écrasé.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substances ou à n'importe lequel de la excipients répertorié dans section 6.1.

Médicaments contenant de la glycoprotéine P forte (P-gp) et/ou du cytochrome P450 fort (CYP) inducteurs (carbamazépine, phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, rifabutine et St. Jean moût) (voir section 4.5).

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

HEPFRA devrait pas être administré en même temps avec autre

médicaments contenant sofosbuvir. Grave bradycardie et cœur bloc

Des cas potentiellement mortels de bradycardie sévère et de bloc cardiaque ont été observés lorsque le sofosbuvir-contenant régimes sont utilisé dans combinaison avec amiodarone. Bradycardie a en général s'est produit en quelques heures ou quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés pour la plupart jusqu'à 2 semaines après initier VHC traitement.

L'amiodarone devrait seulement être utilisé dans les patients sur HEPFRA quand autre alternative anti-arythmique traitements sont pas toléré ou sont contre-indiqué.

Si l'utilisation concomitante d'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé aux patients subir une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, après quelle surveillance ambulatoire ou auto-surveillance de la fréquence cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins d'abord 2 semaines de traitement.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance cardiaque comme indiqué ci-dessus doit également être effectuée. pour les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent commencer sur HEPFRA.

Tous les patients prenant de l'amiodarone de façon concomitante ou récente doivent être avertis des symptômes de bradycardie et bloc cardiaque et il doit être conseillé de consulter un médecin de toute urgence en cas de expérience eux.

VHC/VHB (hépatite B virus) co-infection

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains mortels, ont été rapportés pendant ou après traitement par des médicaments antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué dans tous patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés VHB/VHC courent un risque de réactivation du VHB, et devrait, donc, être surveillé et géré selon à l'actuel clinique des lignes directrices.

Les patients OMS avoir précédemment échoué thérapie avec un Contenant NS5A régime

Il n'existe aucune donnée clinique étayant l'efficacité du sofosbuvir/velpatasvir pour le traitement des patients OMS avoir échec du traitement avec un régime contenant un autre NS5A inhibiteur. Cependant, sur la base des variantes associées à la résistance (RAV) NS5A généralement observées chez les patients dont le traitement par d'autres schémas thérapeutiques contenant des inhibiteurs de NS5A, la pharmacologie *in vitro* du velpatasvir et les résultats du traitement par sofosbuvir/velpatasvir chez des patients naïfs de NS5A et présentant des VAR NS5A à l'inclusion inscrits dans Dans les études ASTRAL, un traitement par HEPFRA + RBV pendant 24 semaines peut être envisagé pour les patients qui ont échoué à un traitement avec un régime contenant du NS5A et qui sont considérés comme présentant un risque élevé de

développement clinique maladie progression et OMS faire pas avoir alternative traitement possibilités.

Rénal déficience

Les données de sécurité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et IRT exigeant hémodialyse. HEPFRA peut être utilisé dans ces les patients avec Non dose ajustement quand aucune autre option thérapeutique pertinente n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2). Quand HEPFRA est utilisé dans en association avec la ribavirine, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients avec créatinine autorisation < 50 mL/min (voir section 5.2).

Utiliser avec modéré P-gp inducteurs et/ou modéré CAP inducteurs

Médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp et/ou du CYP (par exemple éfavirenz, modafinil, oxcarbazépine ou rifapentine) peut diminuer les concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou de velpatasvir, entraînant effet thérapeutique réduit d'HEPFRA. La co-administration de ces médicaments avec HEPFRA est pas recommandé (voir section 4.5).

Utiliser avec certain VIH antirétroviral régimes

Il a été démontré qu'HEPFRA augmente l'exposition au ténofovir, en

particulier lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH. régime contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un activateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité de ténofovir disoproxil fumarate dans le réglage de HEPFRA et une pharmacocinétique l'amplificateur n'a pas été établi. Les risques et avantages potentiels associés à la co-administration d'HEPFRA avec le comprimé combiné à dose fixe contenant elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou fumarate de ténofovir disoproxil administré en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (par exemple, atazanavir ou darunavir) doit être envisagé, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Patients recevant HEPFRA en concomitance avec elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou avec ténofovir disoproxil fumarate et un boosté VIH protéase inhibiteur devrait être surveillé pour effets indésirables associés au ténofovir. Voir fumarate de ténofovir disoproxil, emtricitabine/ténofovir fumarate de disoproxil, ou elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil

Résumé des Produit Caractéristiques pour recommandations sur rénal surveillance.

Utiliser dans diabétique les patients

Les diabétiques peuvent constater une amélioration du contrôle de leur glycémie, ce qui peut entraîner des symptômes. hypoglycémie, après le début d'un traitement antiviral à action directe contre le

VHC. Niveaux de glucose des diabétiques les patients qui débutent un traitement antiviral à action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier pendant la période 3 premiers mois, et leur traitement diabétique modifié si nécessaire. Le médecin responsable du diabétique se soucier de le patient devrait être informé quand à action directe antiviral thérapie est initié.

CPT Classe C cirrhose

Sécurité et efficacité de HEPFRA a pas a été évalué dans les patients avec CPT Classe C cirrhose (voir section 5.1).

Foie transplantation les patients

L'innocuité et l'efficacité d'HEPFRA dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients en post-hépatique la transplantation n'a pas été évaluée. Traitement par HEPFRA conformément aux recommandations La posologie (voir rubrique 4.2) doit être guidée par une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour le individuel patient.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de

interaction

Etant donné qu'HEPFRA contient du sofosbuvir et du velpatasvir, toute interaction identifiée avec ces derniers actifs substances individuellement peut se produire avec HEPFRA.

Potentiel pour HEPFRA à affecter autre médicament des produits

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), organe polypeptide de transport d'anions (OATP) 1B1 et OATP1B3. Co-administration d'HEPFRA avec les médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peuvent augmenter l'exposition à ces transporteurs. des médicaments. Voir le tableau 4 pour des exemples d'interactions avec des substrats sensibles de la P-gp (digoxine), BCRP (rosuvastatine), et OATP (pravastatine).

Potentiel pour autre médicament des produits à affecter HEPFRA

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats des transporteurs de médicaments P-gp et BCRP. Le velpatasvir est également un substrat du transporteur de médicaments OATP1B. *In vitro*, ralentissement du métabolisme du velpatasvir par le CYP2B6, Les CYP2C8 et CYP3A4 ont été observés. Médicaments fortement inducteurs de la P-gp et/ou de puissants inducteurs du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (par exemple carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne, rifampicine, rifabutine et millepertuis) peuvent

diminuer les concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou velpatasvir menant à réduit thérapeutique effet de sofosbuvir/velpatasvir. Le utiliser de tel médicinal des produits avec HEPFRA est contre-indiqué (voir section 4.3). Médicinal des produits que sont modéré

Inducteurs de la P-gp et/ou inducteurs modérés du CYP (par exemple éfavirenz, modafinil, oxcarbazépine ou rifapentine) peut diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir ou du velpatasvir, entraînant une réduction de l'effet thérapeutique du HEPFRA. La co-administration avec de tels médicaments n'est pas recommandée avec HEPFRA (voir paragraphe 4.4). La co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp ou la BCRP peut augmenter concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou de velpatasvir. Médicaments qui inhibent l'OATP, le CYP2B6, Le CYP2C8 ou le CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique de velpatasvir. Cliniquement significatif interactions médicamenteuses avec HEPFRA médiées par les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP ou du CYP450 sont pas attendu; HEPFRA peut être co-administré avec P-gp, BCRP, OATP et CAP inhibiteurs.

Les patients traité avec vitamine K antagonistes

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement par HEPFRA, une surveillance étroite Normalisé Rapport (INR) valeurs est recommandé.

Impact de AAD thérapie sur médicinal des produits métabolisé par le foie

Le pharmacocinétique de médicaments qui sont métabolisé par le foie (par exemple médicaments immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine) peuvent être impactés par des modifications foie fonction pendant AAD thérapie, en rapport à autorisation du VHC.

Interactions entre HEPFRA et autre médicinal des produits

Le tableau 4 fournit une liste de médicaments établis ou potentiellement cliniquement significatifs. interactions (où intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés [GLSM] se trouvaient à l'intérieur de « ↔ », étendus au-dessus de « ↑ » ou étendus en dessous de « ↓ » l'interaction prédéterminée frontières). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées soit avecsofosbuvir/velpatasvir ou velpatasvir et sofosbuvir en tant qu'agents individuels, ou sont prévus comme médicaments produit interaction que peut se produire avec sofosbuvir/velpatasvir. Le tableau est pas tout inclus.

Tableau 4 : Interactions entre HEPFRA et autre médicinal des produits

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur médicinal produit les niveaux. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
	-			-	
ACIDE LES AGENTS REDUCTEURS					
					Velpatasvir solubilité diminue comme Le pH augmente. Produits médicinaux qui augmentent le pH gastrique sont devrait diminuer le concentration de velpatasvir.
Antiacides					
par exemple en aluminium ou magnésium hydroxyde; calcium carbonate (Augmenter dans gastrique pH)	Interaction pas étudié. <i>Attendu.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Il est recommandé de séparer administration d'antiacides et d'HEPFRA par 4 heures.
Médicament par domaines thérapeutiques/P	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
	-			-	

possible Mécanisme de Interaction				administration avec HEPFRA
<i>Récepteur H₂ antagonistes</i>				
Famotidine (40 mg dose unique)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg célibataire dose) ^c	Sofosbuvir	↔	↔	H ₂ peuvent être administré simultanément avec ou décalé d'HEPFRA à un dose qui ne dépasse pas les doses comparable à la famotidine 40 mg deux fois tous les jours.
	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)	
Famotidine dosée simultanément avec HEPFRA ^d				
Cimétidine ^e				
Nizatidine ^e				
Ranitidine ^{et}				
(Augmenter dans gastrique pH)				
Famotidine (40 mg dose unique)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg célibataire dose) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)	
	Velpatasvir	↔	↔	

<p>Famotidine dosée 12 heures avant à HEPFRA ^d (Augmenter dans gastrique pH)</p>					
<i>Les inhibiteurs de la pompe à protons</i>					
<p>Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg célibataire dose à jeun) ^c</p>	<p>Sofosbuvir</p>	<p>↓ 0,66 (0,55, 0,78)</p>	<p>↓ 0,71 (0,60, 0,83)</p>		<p>Co-administration avec proton inhibiteurs de pompe est pas recommandé. S'il est considéré nécessaire de co-administrer, alors HEPFRA doit être administré avec nourriture et pris 4 heures avant inhibiteur de la pompe à protons à maximum des doses comparables à l'oméprazole 20 mg.</p>
<p>Oméprazole dosé simultanément avec HEPFRA ^d Lansoprazole ^e Rabéprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e (Augmenter dans</p>	<p>Velpatasvir</p>	<p>↓ 0,63 (0,50, 0,78)</p>	<p>↓ 0,64 (0,52, 0,79)</p>		

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

gastrique pH)					
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg célibataire dose nourri) ^c	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
Oméprazole dosé 4 heures après HEPFRA ^d (Augmenter dans gastrique pH)					

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
		-		-	
ANTIARHYTHMIQUES					
Amiodarone	Effet sur l'amiodarone, le velpatasvir, et sofosbuvir concentrations inconnu.				Co-administration de amiodarone avec un sofosbuvir contenant le régime peut entraîner de graves symptômes bradycardie. Utiliser seulement si Non autre alternative est disponible. Une surveillance étroite est recommandé si ce médicament produit est administré avec HEPFRA (voir sections 4.4 et 4.8).
Digoxine	Interaction seulement étudié avec velpatasvir. <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir				Co-administration de HEPFRA avec la digoxine peut augmenter concentration de digoxine. Prudence est justifié et thérapeutique surveillance de la concentration de digoxine est
Digoxine (0,25mg cêlibataire dose) ^f /velpatasvir (100 mg cêlibataire dose) (Inhibition de P-gp)	Effet sur velpatasvir exposition pas étudié <i>Attendu:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Observé:</i> Digoxine	↑ 1.9	↑ 1.3		

	(1,7, 2.1)	(1.1, 1.6)		recommandé quand co-administré avec HEPFRA.
ANTICOAGULANTS				
Dabigatran étexiler (Inhibition de P-gp)	Interaction non étudié. <i>Attendu:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir			Surveillance clinique, recherche signes de saignement et d'anémie, est recommandé lorsque le dabigatran etexilate est co-administré avec HEPFRA. Un test de coagulation aide pour identifier les patients présentant un augmenté saignement risque exigible à augmenté dabigatran exposition.
Vitamine K antagonistes	Interaction pas étudié			Une surveillance étroite de l'INR est recommandé avec toute la vitamine K antagonistes. Cela est dû au foie fonction changements pendant traitement avec HEPFRA.
ANTICONVULSIFS				
Phénytoïne Phénobarbital (Induction de P-gp et CYP)	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			HEPFRA est contre- indiqué avec phénobarbital et phénytoïne (voir section 4.3).

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

<p>Carbamazépine</p> <p>(Induction de P-gp et CYP)</p>	<p>Interaction pas étudié.</p> <p><i>Attendu:</i></p> <p>↓ Velpatasvir</p>				<p>HEPFRA est contre-indiqué avec carbamazépine (voir section 4.3).</p>
<p><i>Observé:</i></p> <p>Sofosbuvir</p>	<p>↓0,52 (0,43, 0,62)</p>	<p>↓0,52 (0,46, 0,59)</p>		<p>Co-administration de HEPFRA avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration de le sofosbuvir et le velpatasvir, leading à une réduction de l'effet thérapeutique de HEPFRA. La co-administration n'est pas recommandé (voir section 4.4).</p>	
<p>Oxcarbazépine</p> <p>(Induction de P-gp et CYP)</p>	<p>Interaction pas étudié.</p> <p><i>Attendu:</i></p> <p>↓ Sofosbuvir</p> <p>↓ Velpatasvir</p>				

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
		-		-	
ANTIFONGIQUES					
Kétoconazole	Interaction seulement étudié avec velpatasvir <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir				Non dose ajustement de HEPFRA ou kétoconazole est requis.
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour)/ velpatasvir (100 mg célibataire dose) ^d	Effet sur kétoconazole exposition pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Kétoconazole				
(Inhibition de P-gp et CYP)	<i>Observé:</i> Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)		
Itraconazole ^{et}					
Voriconazole ^{et}					
Posaconazole ^{et}					
Isavuconazole ^{et}					
ANTIMYCOBACTERIENS					
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg célibataire	Effectuer sur rifampicine exposition pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Rifampicine				HEPFRA est contre-indiqué avec rifampicine (voir section 4.3).

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

dose) ^d				
(Induction de P-gp et CYP)	<i>Observé:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)	
Rifampicine (600 mg une fois tous les jours)/ velpatasvir (100 mg célibataire dose)	Effectuer sur rifampicine exposition pas étudié.			
	<i>Attendu:</i> ↔ Rifampicine			
(Induction de P-gp et CYP)	<i>Observé:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)	
Rifabutine	Interaction pas étudié.			HEPFRA est contre-indiqué avec rifabutine (voir section 4.3).
(Induction de P-gp et CYP)	<i>Attendu:</i> ↓ Velpatasvir			
	<i>Observé:</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)	

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
Rifapentine (Induction de P-gp et CYP)		-		-	<p>Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir</p> <p>Co-administration de HEPFRA avec la rifapentine devrait diminuer le concentration de sofosbuvir et velpatasvir, entraînant une réduction thérapeutique effet de HEPFRA. Co-administration est pas recommandé (voir section 4.4).</p>
VIH ANTIVIRAL AGENTS: INVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITEURS					
Ténofovir disoproxil fumarate	<p>Il a été démontré qu'HEPFRA augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C_{max}) était d'environ 40 à 80 % au cours de la co- traitement avec HEPFRA et ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine comme partie de divers VIH régimes.</p> <p>Patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil et HEPFRA de manière concomitante doivent être surveillés pour détecter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil fumarate. Se référer à la notice du produit contenant du fumarate de ténofovir disoproxil. Résumé de Produit Caractéristiques pour recommandations sur rénal surveillance</p>				

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

	(voir section 4.4).				
Éfavirenz/ emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (600/ 200/ 300 mg une fois quotidiennement) /sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Co-administration d'HEPFRA avec éfavirenz/ emtricitabine/ ténofovir le fumarate de disoproxil devrait diminuer la concentration de velpatasvir. Co- administration de HEPFRA contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandé (voir section 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1.4 (1.1, 1.7)	↔	↔	
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabine/ rilpivirine / ténofovir disoproxil fumarate (200/ 25/ 300 mg une fois quotidiennement) /sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement	Rilpivirine	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA ou emtricitabine/ rilpivirine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	Sofosbuvir	↔	↔	↔	
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

) c, d					
VIH ANTIVIRAL AGENTS: VIH PROTEASE INHIBITEURS					
Atazanavir boosté avec ritonavir (300/100 mg une fois quotidiennement) + emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (200/300mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois quotidiennement) c, d	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	Aucun ajustement posologique d'HEPFRA, atazanavir (ritonavir boosté) ou emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	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 avec ritonavir (800/100 mg une fois quotidiennement) + emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (200/300mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/	Darunavir	↔	↔	↔	Aucun ajustement posologique d'HEPFRA, darunavir (ritonavir boosté) ou emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

100 mg une fois quotidiennement) ^c d					
---	--	--	--	--	--

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA	
	Actif	Cmax	AUC	Cmin		
Lopinavir boosté avec ritonavir (4x200 mg/ 50 mg une fois par jour) + emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (200/ 300mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA, lopinavir (stimulé par le ritonavir) ou emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.	
	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)		
VIH ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRER INHIBITEURS						
Raltégravir (400 mg deux fois par jour) ^g + emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (200/ 300mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Non dose ajustement de HEPFRA, raltégravir ou emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.	
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

<p>Elvitégravir / cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide fumarate (150/ 150/ 200/ dix mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c,} ^d</p>	Elvitégravir	↔	↔	↔	<p>Non dose ajustement de HEPFRA ou elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide fumarate est requis.</p>
	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)	
<p>Elvitégravir / cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir fumarate de disoproxil (150/ 150/ 200/ 300 mg une fois par jour)/sofosbuvir / velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}</p>	Elvitégravir	↔	↔	↔	<p>Aucun ajustement posologique d'HEPFRA ou elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.</p>
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1.7 (1,5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
	Dolutégravir	↔	↔	↔	

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

<p>Dolutégravir (50 mg une fois quotidiennement) /sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois tous les jours)</p>	Sofosbuvir	↔	↔		<p>Non dose ajustement de HEPFRA ou dolutégravir est requis.</p>								
	Velpatasvir	↔	↔	↔									
<p>A base de plantes SUPPLEMENTS</p>													
<p>St. millepertuis (Induction de P-gp et CYP)</p>	<p>Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir</p>				<p>HEPFRA est contre-indiqué avec St. Jean moût (voir section 4.3).</p>								
<p>Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction</p>	<p>Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}</p> <table border="1" data-bbox="512 1120 1008 1317"> <thead> <tr> <th data-bbox="512 1120 687 1176">Actif</th> <th data-bbox="687 1120 794 1176">Cmax</th> <th data-bbox="794 1120 901 1176">AUC</th> <th data-bbox="901 1120 1008 1176">Cmin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="512 1176 687 1317"></td> <td data-bbox="687 1176 794 1317">-</td> <td data-bbox="794 1176 901 1317"></td> <td data-bbox="901 1176 1008 1317">-</td> </tr> </tbody> </table>				Actif	Cmax	AUC	Cmin		-		-	<p>Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA</p>
Actif	Cmax	AUC	Cmin										
	-		-										
<p>HMG-CoA REDUCTASE INHIBITEURS</p>													
<p>Atorvastatine (40 mg célibataire dose) + sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg une fois quotidiennement) <small>d</small></p>	<p><i>Observé:</i> Atorvastatine</p>	<p>↑ 1.7 (1,5, 1.9)</p>	<p>↑ 1,5 (1,5, 1.6)</p>		<p>Non dose ajustement de HEPFRA ou atorvastatine est requis.</p>								
<p>Rosuvastatine</p>	<p>Interaction seulement étudié avec velpatasvir <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir</p>				<p>Co-administration de HEPFRA avec la rosuvastatine</p>								

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

<p>Rosuvastatine (dix mg célibataire dose)/ velpatasvir (100 mg une fois quotidiennement) <small>d</small></p> <p>(Inhibition de l'OATP1B etBCRP)</p>	<p><i>Observé:</i></p> <table border="1"> <tr> <td>Rosuvastatine</td> <td>↑ 2.6 (2.3, 2.9)</td> <td>↑ 2.7 (2.5, 2.9)</td> <td></td> </tr> </table>	Rosuvastatine	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)		<p>augmente la concentration de rosuvastatine, qui est associée à une augmentationrisque de myopathie, y compris rhabdomyolyse. Rosuvastatine, à un dose qui ne dépasse pas 10 mg, peut être administré avec HEPFRA.</p>
Rosuvastatine	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)				
<p>Pravastatine</p>	<p>Interaction seulement étudié avec velpatasvir <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir</p>	<p>Non dose ajustement de HEPFRA ou pravastatine est requis.</p>				
<p>Pravastatine (40 mg en une seule dose)/ velpatasvir (100 mg une fois quotidiennement) <small>d</small></p> <p>(Inhibition de OATP1B)</p>	<p><i>Observé:</i></p> <table border="1"> <tr> <td>Pravastatine</td> <td>↑ 1.3 (1.1, 1.5)</td> <td>↑ 1.4 (1.2, 1.5)</td> <td></td> </tr> </table>	Pravastatine	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		<p>Non dose ajustement de HEPFRA ou pravastatine est requis.</p>
Pravastatine	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)				
<p>Effet sur velpatasvir exposition pas étudié <i>Attendu:</i> ↔ Velpatasvir</p>	<p>↔ Velpatasvir</p>					
<p>Autre statines</p>	<p><i>Attendu:</i> ↑ Statines</p>	<p>Interactions ne peut pas être exclu avec une autre HMG-CoA réductase inhibiteurs. En cas de co-administration avec HEPFRA, un suivi attentif pour les effets</p>				

					indésirables des statines, il faut être entrepris et une dose réduite des statines doivent être envisagées si requis.
NARCOTIQUE ANALGESIQUES					
Méthadone (entretien à la méthadone thérapie [30 à 130 mg tous les jours])/ sofosbuvir (400 mg une fois quotidiennement) ^d	R-méthadone	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA ou méthadone est requis.
	S-méthadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Méthadone	Interaction seulement étudié avec sofosbuvir <i>Attendu:</i> ↔ Velpatasvir				
Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	C_{max}	AUC	C_{min}	
		-		-	
IMMUNOSUPPRESSEURS					
Ciclosporine (dose unique de 600 mg)/ sofosbuvir (400 mg célibataire dose) ^f	Ciclosporine	↔	↔		Aucun ajustement posologique d'HEPFRA ou la ciclosporine est nécessaire au début de co-administration. Après, fermer suivi et potentiel un ajustement
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporine (dose unique de 600 mg) ^f /	Ciclosporine	↔	↓ 0,88 (0,78,		

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

velpatasvir (100 mg célibataire dose) ^d			1.0)		posologique de la ciclosporine peut être requis.
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (dose unique de 5 mg) ^f / sofosbuvir (400 mg célibataire dose) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1.1 (0,84, 1.4)		Aucun ajustement posologique d'HEPFRA ou le tacrolimus est nécessaire au début de co-administration.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1.4)	↑ 1.1 (0,81, 1.6)		
Tacrolimus	Effet sur velpatasvir exposition pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Velpatasvir				Après, suivi étroit et potentiel un ajustement posologique du tacrolimus peut être requis.
ORAL CONTRACEPTIFS					
Norgestimate/éthinyloestradiol (norgestimation 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinyloestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg une fois quotidiennement) ^d	Norelgestromine	↔	↔	↔	Non dose ajustement de oral contraceptifs est requis.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0,98, 1.5)	↑ 1.2 (1,0, 1.5)	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/éthinyloestradiol	Norelgestromine	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

(norgestimation 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthiny estradiol 0,025 mg)/ velpatasvir(100 mg une fois quotidienneme nt) ^d	Ethinyle estradiol	↑	↔	↓
		1.4 (1.2, 1.7)		0,83 (0,65, 1.1)

a Signifier rapport (90 % CI) de co-administré médicament pharmacocinétique de étude
médicinal des produits seul ou dans combinaison. Non effet = 1h00.

b Toutes les études d'interaction menées
chez des volontaires sains.c

Administré sous le nom d'HEPFRA.

d Manque de pharmacocinétique interaction bornes 70-143%.

e Il s'agit de médicaments appartenant à une classe pour laquelle
des interactions similaires pourraient être prédites.f

Bioéquivalence/Équivalence frontière 80-125%.

g Manque de pharmacocinétique interaction bornes 50-200%.

3.6 Fertilité, grossesse et lactation

Grossesse

Là sont Non ou limité montant de données (moins que 300 grossesse
résultats) depuis le utiliser de le sofosbuvir,velpatasvir ou HEPFRA
dans enceinte femmes.

Sofosbuvir

Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou

indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction. (voir section 5.3).

Il n'a pas été possible d'estimer pleinement les marges d'exposition atteintes pour le sofosbuvir chez le rat. à l'exposition dans humains à la dose recommandée clinique (voir section 5.3).

Velpatasvir

Animal études ont montré un lien possible à toxicité pour

la reproduction (voir section 5.3). Comme un de

précaution mesure, HEPFRA utiliser est pas recommandé

pendant grossesse.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le sofosbuvir, les métabolites du sofosbuvir ou le velpatasvir sont excrétés chez l'homme. lait.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du velpatasvir et des métabolites du sofosbuvir dans lait.

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

allaitement maternel.

La fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet d'HEPFRA sur la fertilité n'est disponible. Les études animales n'indiquent pas nocif effets de sofosbuvir ou velpatasvir sur la fertilité.

Si la ribavirine est co-administrée avec HEPFRA, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour ribavirine pour détaillé recommandations concernant grossesse, la contraception, et allaitement maternel.

3.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

HEPFRA a Non ou négligeable influence sur le capacité à conduire et utiliser Machines.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Le profil d'innocuité d'HEPFRA a été déterminé dans le cadre d'études cliniques regroupées de phase 3 portant sur des patients atteints de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 de l'infection par le VHC et après la commercialisation. Aucune réaction indésirable aux médicaments à HEPFRA ont été identifiés à partir d'études cliniques.

Dans le contexte post-commercialisation, les cas de graves une bradycardie et un bloc cardiaque ont été observés lorsque des produits contenant du SOF sont utilisés dans association avec l'amiodarone, et une réactivation du VHB a été observée chez des patients co-infectés par VHC/VHB suivant traitement avec AAD (voir section 4.4).

Résumé tabulé de négatif réactions

L'évaluation des effets indésirables d'HEPFRA est basée sur les données de sécurité issues des études cliniques et expérience post-commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le tableau 5. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très courante ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 5 : Négatif médicament réactions identifié avec HEPFRA

Fréquence	Négatif réaction médicamenteuse
<i>Gastro-intestinal troubles</i>	
Très commun	vomir ^a
<i>Peau et sous-cutané tissu troubles :</i>	
Commun	éruption cutanée ^b
Rare	angio-œdème ^b

- Négatif réaction était observé dans pédiatrique les patients vieilli 3 à < 6 années
- Négatif réaction identifié à travers post-commercialisation surveillance pour contenant du sofosbuvir/velpatasvir des produits

Description de choisi effets indésirables

Cardiaque arythmies

Des cas de bradycardie sévère et de bloc cardiaque ont été observés lors de traitements contenant du sofosbuvir. sont utilisés en association avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments réduisant la fréquence cardiaque (voir sections 4.4 et 4.5).

Problèmes dermatologiques

Fréquence pas connu: Stevens

Johnson syndrome Pédiatrique

population

Les effets indésirables observés étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques d'HEPFRA dans adultes. Des vomissements ont été observés comme effet indésirable très courant d'HEPFRA chez les patients pédiatriques. patients âgés de 3 à < 6 ans. L'évaluation de la sécurité d'HEPFRA chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus âgé est basé sur les données d'une étude clinique ouverte de phase 2 (étude 1143) qui a recruté 216 patients.OMS étaient traité avec sofosbuvir/velpatasvir pour 12 semaines.

Rapports de soupçonné effets indésirables

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la

balance bénéfique/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié dans annexe V. _

3.9 Surdosage

Les doses documentées les plus élevées de sofosbuvir et de velpatasvir étaient une dose unique de 1 200 mg et une dose unique de 500 mg, respectivement. Dans ces études sur des volontaires adultes en bonne santé, il n'y a eu aucun effets observé à ces dose les niveaux. Le effets de plus haut doses/expositions sont pas connu.

Aucun antidote spécifique n'est disponible en cas de surdosage avec HEPFRA. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour déceler des signes de toxicité. Le traitement du surdosage par HEPFRA consiste en un traitement général de soutien. mesures comprenant la surveillance des signes vitaux, ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. Hémodialyse peut efficacement retirer le prédominant circulé métabolite de le sofosbuvir, GS-331007, avec un taux d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse entraîne une élimination significative de le velpatasvir, depuis velpatasvir est très lié à plasma protéine.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: Antiviraux pour systémique utiliser;

Direct agissant antiviral, ATC code: J05AP55 Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentiel à la réplication virale. Le sofosbuvir est un promédicament nucléotidique qui subit une réaction intracellulaire. métabolisme pour former le triphosphate, analogue de l'uridine, pharmacologiquement actif (GS-461203), qui peut être incorporé dans VHC ARN par le NS5B polymérase et actes comme un chaîne terminateur.

GS-461203 (le actif métabolite de sofosbuvir) est ni l'un ni l'autre un inhibiteur de humain ADN et ARN polymérase ni un inhibiteur de mitochondriale ARN polymérase.

Le velpatasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, essentielle à la fois à l'ARN la réplication et l'assemblage des virions du VHC. Sélection de résistance *in vitro* et études de résistance croisée indiquer velpatasvir cibles NS5A comme c'est mode d'action.

Antiviral activité

Les valeurs de concentration efficace à 50 % (EC₅₀) du sofosbuvir

et du velpatasvir contre les virus complets ou Les réplicons chimériques codant pour les séquences NS5B et NS5A provenant des souches de laboratoire sont présentés dans Tableau 6. La CE₅₀ les valeurs du sofosbuvir et du velpatasvir contre des isolats cliniques sont présentées dans Tableau 7.

Tableau 6 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les laboratoires complets ou chimériques réplicons

Réplicon génotype	Sofosbuvir CE ₅₀ , nM ^{une}	Velpatasvir CE ₅₀ , nM ^{une}
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c -
2b	15 ^d	0,002-0,006 ^c -
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4j	N / A	0,004
5a	15 ^d	0,021-0,054 ^j -
6a	14 ^b -	0,006-0,009
6e	N / A	0,130 ^j

N / A = Pas disponible

- a Signifier valeur depuis plusieurs expériences de même laboratoire réplicon.
- b Écurie chimérique 1b réplicons portant NS5B gènes depuis génotype 2b, 5a ou 6a étaient utilisé pour essai.
- c Données de divers souches de complet longueur NS5A réplicons ou chimérique NS5A réplicons portant pleine longueur NS5A gènes que contenir L31 ou M31 polymorphismes.
- d Données depuis un chimérique NS5A réplicon portant NS5A amino acides 9-184.

Tableau 7 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons transitoires contenant NS5A ou NS5B depuis clinique isole

Réplicon génotype	Réplicons contenant NS5B de clinique isole		Réplicons contenant NS5A depuis clinique isole	
	Nombre de cliniques isole	Médian sofosbuvir CE ₅₀ , nM (gamme)	Nombre de cliniques isole	Médian velpatasvir CE ₅₀ , nM (gamme)
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	N / A	N / A	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	N / A	N / A	5	0,002 (0,001-0,004)
4j	N / A	N / A	dix	0,007 (0,004-0,011)
4r	N / A	N / A	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	N / A	N / A	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	N / A	N / A	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	N / A	N / A	15	0,024 (0,005-0,433)

N / A = Pas disponible

La présence de 40 % de sérum humain n'a eu aucun effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit le anti-VHC activité de velpatasvir par 13 fois contre génotype 1a VHC réplicons.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec le velpatasvir n'a montré aucun effet antagoniste sur la réduction VHC ARN les niveaux dans réplicon cellules.

Résistance

Dans cellule culture

Des réplicons du VHC présentant une sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en culture cellulaire pour de multiples génotypes dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. Une sensibilité réduite au sofosbuvir a été associée avec la substitution primaire NS5B S282T dans tous les génotypes de réplicons examinés. Dirigé vers le site la mutagenèse de la substitution S282T dans les réplicons des génotypes 1 à 6 a conféré une réduction de 2 à 18 fois sensibilité au

sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les tests biochimiques, la capacité du triphosphate actif du sofosbuvir (GS-461203) pour inhiber la polymérase NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a été réduite par rapport à sa capacité à inhiber la NS5B recombinante de type sauvage polymérase, comme indiqué par un 8,5- à 24 fois augmenter dans le 50% inhibiteur concentration (CI₅₀).

in vitro de répliquons du VHC présentant une sensibilité réduite au velpatasvir a été réalisée dans des cellules culture pour plusieurs génotypes dont 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variantes ont été sélectionnées à NS5A résistance associée aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93. Les variantes associées à la résistance (RAV) sélectionnés dans 2 génotypes ou plus étaient F28S, L31I/V et Y93H. Mutagenèse dirigée sur site de Les RAV NS5A connus ont montré que les substitutions conférant une réduction > 100 fois du velpatasvir les sensibilités sont M28G, A92K et Y93H/N/R/W pour le génotype 1a, A92K pour 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. Non les substitutions individuelles testées sur les génotypes 2a, 4a ou 5a ont conféré une réduction > 100 fois sensibilité au velpatasvir. Les combinaisons de ces variantes ont souvent montré des réductions plus importantes susceptibilité à velpatasvir que célibataire RAV seul.

*Dans clinique études**Études dans des patients sans cirrhose et patients avec rémunéré cirrhose*

Dans une analyse groupée de patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée ayant reçu HEPFRA pendant 12 semaines dans trois études de phase 3, 12 patients (2 avec le génotype 1 et 10 avec le génotype 3) se sont qualifiés pour résistance analyse exigible à virologique échec. Un supplémentaire patient avec génotype 3 VHC infection au départ, il était réinfecté par le VHC de génotype 1a lors de l'échec virologique et a été exclu de l'étude. analyse virologique. Aucun patient infecté par le VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6 n'a présenté de traitement virologique. échec.

Parmi les 2 patients en échec virologique de génotype 1, un patient avait un virus avec NS5A RAV Y93N émergent. et le autre patient avait virus avec émergent NS5A RAV L31I/V et Y93H à virologique échec.

Les deux les patients avait virus à ligne de base héberger NS5A Les RAV. Non NS5B nucléoside inhibiteur (NI) RAV étaient observé à échec dans le 2 les patients.

Parmi les 10 patients en échec virologique de génotype 3, Y93H a été observé chez les 10 patients en échec (6 avaient Y93H émerger après traitement et 4 les patients avait Y93H à ligne de base et après traitement). Non

NS5B NI RAV étaient observé à échec dans le dix les patients.

Études dans les patients avec décompensé cirrhose

Dans un Phase 3 étude dans les patients avec décompensé cirrhose OMS reçu HEPFRA + RBV pour

Après 12 semaines, 3 patients (1 avec le génotype 1 et 2 avec le génotype 3) se sont qualifiés pour une analyse de résistance en raison de échec virologique. Aucun patient infecté par le VHC de génotype 2 ou 4 dans le groupe HEPFRA + RBV 12 semaines groupe expérimenté virologique échec.

Le 1 virologique échec patient avec génotype 1 VHC avait Non NS5A ou NS5B RAV à échec.

Parmi les 2 patients en échec virologique de génotype 3, un cas d'apparition du RAV Y93H NS5A à l'échec. Un autre Le patient

présentait un virus avec Y93H au départ et un échec virologique et a également développé de faibles niveaux (< 5 %) de NS5B NI RAV N142T et E237G en cas de panne. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec non-respect à traitement.

Dans ce étude, 2 les patients traité avec HEPFRA pour 12 ou 24 semaines sans ribavirine avait émergent NS5BS282T à faible les niveaux (< 5%) avec L159F.

Effet de ligne de base VHC associé à la résistance variantes sur traitement résultat

Études dans des patients sans cirrhose et patients avec rémunéré cirrhose

Des analyses ont été menées pour explorer l'association entre les RAV NS5A de base préexistants et traitement résultat pour les patients sans cirrhose ou avec rémunéré cirrhose dans trois Phase 3 études cliniques (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 RAV NS5A ; 7 patients ont été exclus car aucun d'eux n'a obtenu de réponse virologique soutenue (SVR12) ni d'échec virologique et 5 patients supplémentaires ont été exclus en raison du séquençage du gène NS5A échoué. Dans l'analyse groupée des études de phase 3, le virus de 380 patients sur 1 023 (37 %) présentait un RAV NS5A. Les patients infectés par le VHC des génotypes 2, 4 et 6 présentaient une prévalence plus élevée de VAR NS5A (70%, 63% et 52%, respectivement) par rapport à génotype 1 (23%), génotype 3 (16%),

et génotype 5

(18%) Patients infectés par le VHC.

Les VAR de base n'ont eu aucun impact significatif sur les taux de RVS12 chez les patients infectés par les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 VHC, comme résumé dans le tableau 8. Patients infectés par le génotype 3 avec le NS5A RAV Y93H à ligne de base avait un inférieur SVR12 taux que les patients sans Y93H après traitement avec HEPFRA pour

12 semaines, comme résumé dans le tableau 9. Dans l'étude ASTRAL-3, le VAR Y93H a été détecté à ligne de base dans 9% des patients traité avec HEPFRA.

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

	HEPFRA 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2, 4, 5 ou 6	Total
Avec n'importe quel ligne de base NS5A RAV	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Sans ligne de base NS5A RAV	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tableau 9 : SVR12 dans les patients avec et sans ligne de base Y93H, 1% Couper (Analyse de résistance Population Ensemble) ASTRAL 3

	HEPFRA 12 Semaines		
	Tous les sujets(n	Cirrho tique	Non cirrhotique

	= 274)	(n = 80)	e(n = 197)
Dans l'ensemble	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% CI	92,9% à 98,0%	82,8% à 96,4%	92,8% à 98,6%
RVS avec Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% CI	63,9% à 95,5%	6,8% à 93,2%	69,6% à 98,8%
RVS sans Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% CI	94,3% à 98,9%	85,3% à 97,8%	95,9% à 99,9%

Le NS5B NI RAV S282T n'a été détecté dans la séquence NS5B de base d'aucun patient de la phase 3. études. Une RVS12 a été obtenue chez les 77 patients qui présentaient des VAR NS5B NI au départ, y compris N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, et S282G+V321I.

Études dans les patients avec décompensé cirrhose (CPT Classe B)

Des analyses ont été menées pour explorer l'association entre les RAV NS5A de base préexistants et résultats du traitement pour les patients atteints de cirrhose décompensée dans une étude de phase 3 (ASTRAL-4). De sur les 87 patients traités par HEPFRA + RBV, 85 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR NS5A ; 2 les patients étaient exclu comme ils ni l'un ni l'autre atteint SVR12 ni avait virologique échec. Parmi le patients ayant reçu un traitement par HEPFRA + RBV pendant 12 semaines, 29 % (25/85) des patients ont eu virus de base avec les RAV NS5A : 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) et 50 % (1/2) pour les patients avec génotype 1, 2, 3 et 4 le VHC, respectivement.

RVS12 chez les patients avec ou sans VAR NS5A à l'inclusion dans le groupe HEPFRA + RBV sur 12 semaines pour ce étude est montré

dans Tableau dix.

Tableau dix: SVR12 dans les patients avec ou sans ligne de base NS5A RAV par VHC génotype (étude ASTRAL-4)

	HEPFRA + RBV 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2 ou 4	Total
Avec n'importe quel ligne de base NS5A RAV	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Sans ligne de base NS5A RAV	98% (46/47)	91 % (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Le patient de génotype 3 unique qui présentait des VAR NS5A à l'inclusion et qui n'a pas réussi à atteindre une RVS12 avait un VAR NS5A.substitution Y93H à ligne de base ; pharmacocinétique données depuis ce patient était cohérent avec non-respect à traitement.

Trois patients du groupe HEPFRA + RBV pendant 12 semaines présentaient des VAR NS5B NI à l'inclusion (N142T et L159F) et tous trois les patients atteint SVR12.

Pédiatrique population

La présence des RAV NS5A et NS5B n'a pas eu d'impact sur les résultats du traitement ; tous les patients avec une ligne de base NS5A (n=29) ou NS5B NI (n=6) RAV atteint RVS suivant 12 semaines traitement avec HEPFRA.

Résistance croisée

in vitro suggèrent que la majorité des RAV NS5A qui confèrent une résistance au lédirasvir et le daclatasvir est resté sensible au velpatasvir. Le velpatasvir était pleinement actif contre le sofosbuvir substitution associée à la résistance S282T dans NS5B tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au velpatasvir les substitutions dans NS5A étaient entièrement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le velpatasvir étaient tous deux entièrement actif contre les substitutions associées à la résistance à d'autres classes d'antiviraux à action directe avec différent mécanismes de Actions, tel comme NS5B non nucléosidique inhibiteurs et NS3 inhibiteurs de protéase.

L'efficacité d'HEPFRA n'a pas été évaluée chez les patients chez qui un traitement par autre régimes que inclure un NS5A inhibiteur.

Clinique efficacité et sécurité

L'efficacité d'HEPFRA a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients porteurs du génotype 1 à 6 du VHC. infection avec ou sans cirrhose compensée, une étude de phase 3 chez des patients de génotype 1 à 6 Infection par le VHC avec cirrhose décompensée, une étude de phase 3 chez des patients co-infectés VHC/VIH-1 avec une infection par le VHC de génotype 1 à 6 et une étude de phase 2 chez des patients infectés par le VHC et atteints d'IRT exigeant dialyse, comme résumé dans Tableau 11.

Tableau 11 : Études menées avec HEPFRA chez des patients porteurs du génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 du VHCinfection

Etude	Population	Etude bras (Nombre de les patients traité)
ASTRAL-1	Génotype 1, 2, 4, 5 et 6 TN et TE, sans cirrhose ou avec rémunérécirrhose	HEPFRA 12 semaines (624) Placebo 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 TN et TE, sans cirrhose ou avec rémunérécirrhose	HEPFRA 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 TN et TE, sans cirrhose ou avec rémunérécirrhose	HEPFRA 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)

ASTRAL-4	Génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6 TN et TE, avec CPT Classe B décompensécirrhose	HEPFRA 12 semaines (90) HEPFRA + RBV 12 semaines (87) HEPFRA 24 semaines (90)
ASTRAL-5	Génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6 TN et TE, sans cirrhose ou avec rémunérécirrhose, avec VHC/VIH- 1 co-infection	HEPFRA 12 semaines (106)
GS-US-342- 4062	TN et TE avec ou sans cirrhose, avec IRT exigeant dialyse	HEPFRA 12 semaines (59)

TN = naïf de traitement les patients; TE = expérimenté en traitement les patients (y compris ceux OMS avoir échoué un peginterféron alfa + à base de ribavirine régime avec ou sans un VHC protéase inhibiteur)

Le ribavirine dose était basé sur le poids (1 000 mg tous les jours administré dans deux divisé doses pour les patients < 75 kg et 1 200 mg pour les personnes ≥ 75 kg) et administré en deux doses fractionnées lorsqu'il est utilisé dans en association avec le sofosbuvir dans les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3 ou en association avec HEPFRA dans l'étude ASTRAL-4. Des ajustements posologiques de la ribavirine ont été effectués en fonction des informations de prescription de la ribavirine. Les valeurs sériques d'ARN du VHC ont été mesurées au cours des études cliniques en utilisant le test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (version 2.0) avec une limite inférieure de quantification (LLOQ) de 15 UI/mL. Réponse virologique soutenue (RVS12), définie comme l'ARN du VHC inférieure à la LLOQ 12 semaines après l'arrêt du traitement, était le critère d'évaluation principal pour déterminer le VHC guérir taux.

Etudes cliniques chez des patients sans cirrhose et des

patients avec cirrhose compensée Génotype 1, 2, 4, 5 et 6

Infecté par le VHC adultes – ASTRAL-1 (étude 1138)

ASTRAL-1 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a évalué 12 semaines de traitement par HEPFRA par rapport à 12 semaines de placebo chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 Infection par le VHC. Les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4 ou 6 ont été randomisés selon un rapport de 5:1 pour traitement par HEPFRA pendant 12 semaines ou placebo pendant 12 semaines. Patients porteurs du VHC de génotype 5 infection ont été inscrits dans le groupe HEPFRA. La randomisation a été stratifiée par génotype du VHC (1, 2, 4,6, et indéterminé) et le présence ou absence de cirrhose.

Les données démographiques et les caractéristiques de base étaient équilibrées entre le groupe HEPFRA et le groupe placebo. De sur les 740 patients traités, l'âge médian était de 56 ans (extrêmes : 18 à 82) ; 60 % des patients étaient des hommes ; 79 % étaient blancs, 9 % étaient noirs ; 21 % avaient un indice de masse corporelle de base d'au moins 30 kg/m² ; le proportions des patients avec génotype 1, 2, 4, 5, ou 6 VHC infection étaient 53%, 17%, 19%, 5% et 7%, respectivement ; 69 % avaient des allèles non-CC IL28B (CT ou TT) ; 74 % avaient des taux initiaux d'ARN du VHC de à moins 800 000 UI/mL ; 19% avait rémunéré cirrhose; et 32% étaient expérimentés en traitement.

Le tableau 12 présente le SVR12 pour l'étude ASTRAL-1 par

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

génotypes du VHC. Aucun patient dans le placebo groupe atteint SVR12.

Tableau 12 : SVR12 dans étude ASTRAL-1 par VHC génotype

	HEPFRA 12 semaines (n = 624)							
	Total (toutes 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)				
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)
Résultat pour les patients sans SVR12								
Sur-traitement virologique échec	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Rechute d'un	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Autre ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = génotype

a Le dénominateur de rechute est le nombre de patients avec un ARN du VHC < LLOQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement. b Autre inclut les patients OMS n'a pas atteint SVR12 et n'a pas rencontré virologique échec critères.

Génotype 2 Infecté par le VHC adultes – ASTRAL-2 (étude 1139)
 ASTRAL-2 était une étude randomisée et ouverte étude que évalué 12 semaines de traitement avec HEPFRA par rapport à 12

semaines de traitement par SOF+RBV chez les patients infectés par le VHC de génotype 2. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir un traitement par HEPFRA pendant 12 semaines ou par SOF+RBV pendant 12 semaines. 12 semaines. La randomisation a été stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et de traitement antérieur. expérience (naïf de traitement *contre* ayant déjà reçu un traitement).

Les caractéristiques démographiques et de base étaient équilibrées dans les deux groupes de traitement. Sur les 266 chez les patients traités, l'âge médian était de 58 ans (extrêmes : 23 à 81 ans) ; 59 % des patients étaient des hommes ; 88% étaient Blanc, 7% étaient Noir; 33% avait un indice de masse corporelle de moins 30 kg/m²; 62% avait non-CC IL28B allèles (CT ou TT); 80% avait une charge virale de base VHC ARN les niveaux de moins 800 000 UI/mL ;14% avait une cirrhose et 15% étaient expérimentés en traitement.

Tableau 13 présente le SVR12 pour le ASTRAL-2 étude.

Tableau 13 : SVR12 dans étude ASTRAL-2 (VHC génotype 2)

	HEPFRA 12 semaines (n = 134)	SOF+RBV 12 semaines (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)

Résultat pour les patients sans SVR12		
En cours de traitement virologique échec	0/134	0/132
Rechute ^a	0/133	5% (6/132)
Autre ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a Le dénominateur de rechute est le nombre de patients avec un ARN du VHC < LLOQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement. b Autre inclut les patients OMS n'a pas atteindre SVR12 et n'a pas rencontrer virologique échec critères.

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

Génotype 3 Infecté par le VHC adultes – ASTRAL-3 (étude 1140)

ASTRAL-3 était une étude randomisée et ouverte étude que évalué 12 semaines de traitement avec HEPFRA par rapport à 24 semaines de traitement par SOF+RBV chez les patients infectés par le VHC de génotype 3. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir un traitement par HEPFRA pendant 12 semaines ou par SOF+RBV pendant 12 semaines. 24 semaines. La randomisation a été stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et de traitement antérieur. expérience (naïf de traitement *contre* ayant déjà reçu un traitement).

Données démographiques et ligne de base caractéristiques étaient équilibré à travers le deux traitement groupes. De le 552 chez les patients traités, l'âge médian était de 52 ans (extrêmes : 19 à 76 ans) ; 62 % des patients étaient des hommes ; 89% étaient Blanc, 9% étaient Asiatique; 1% étaient Noir; 20% avait un ligne de base corps masse indice de à moins 30 kg/m²; 61 % avaient des allèles non-CC IL28B (CT ou TT) ; 70 % avaient des taux initiaux d'ARN du VHC d'au moins 800 000 UI/mL, 30% avait rémunéré cirrhose et 26% étaient expérimentés en traitement.

Tableau 14 présente le SVR12 pour le ASTRAL-3 étude.

Tableau 14 : SVR12 dans étude ASTRAL-3 (VHC génotype 3)

	HEPFRA 12 semaines (n = 277)	SOF+RBV 24 semaines (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Résultat pour les patients sans SVR12		
En cours de traitement virologique échec	0/277	< 1% (1/275)
Rechute ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Autre ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a Le dénominateur de rechute est le nombre de patients avec un ARN du VHC < LLOQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement. b Autre inclut les patients OMS n'a pas atteindre SVR12 et n'a pas rencontrer virologique échec critères.

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

SVR12 pour choisi sous-groupes sont présenté dans Tableau 15.

Tableau 15 : SVR12 pour choisi sous-groupes dans étude ASTRAL-3 (VHC génotype 3)

SVR12	HEPFRA 12 semaines		SOF+RBV 24 semaines ^{par}	
	Naïf de traitement (n = 206)	Traitement- expérim enté(n = 71)	Naïf de traitement (n = 201)	Traitement- expérim enté(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)

un cinq les patients avec manquant cirrhose statut dans le SOF+RBV 24 semaine groupe étaient exclu de ceci sous-groupe analyse.

Clinique études dans les patients avec décompensé cirrhose – ASTRAL-4 (étude 1137)

ASTRAL-4 était une étude randomisée et ouverte menée chez des patients porteurs du génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 du VHC. infection et cirrhose CPT de classe B. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir un traitement par HEPFRA pendant 12 semaines, HEPFRA + RBV pendant 12 semaines ou HEPFRA pendant 24 semaines. La randomisation a été stratifié par VHC génotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 et indéterminé).

Les caractéristiques démographiques et de base étaient équilibrées dans les groupes de traitement. Sur les 267 chez les patients traités, l'âge médian était de 59 ans (extrêmes : 40 à 73 ans) ; 70 % des patients étaient des hommes ; 90% étaient blancs, 6 % étaient noirs ; 42 % avaient un indice de masse corporelle de base d'au moins 30 kg/m². Le proportions des patients avec génotype 1, 2, 3,

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

4 ou 6 Le VHC était 78%, 4%, 15%, 3%, et < 1% (1 patient), respectivement. Aucun patient infecté par le VHC de génotype 5 n'a été recruté. 76% des patients avaient des allèles non-CC IL28B (CT ou TT) ; 56 % avaient des taux initiaux d'ARN du VHC d'au moins 800 000 UI/mL, 55 % avaient déjà été traités ; 90 % et 95 % des patients avaient un CPT de classe B cirrhose et Modèle pour Fin Scène Foie Maladie (MELD) score \leq 15 à ligne de base, respectivement.

Tableau 16 présente le SVR12 pour le ASTRAL-4 étude par VHC génotype.

Tableau 16 : SVR12 dans étude ASTRAL-4 par VHC génotype

	HEPF RA 12 semai nes (n = 90)	HEPFRA + RBV12 semaines (n = 87)	HEPF RA 24 semai nes (n = 90)
Dans l'ensemble SVR12	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)
Génotype 2, 4 et 6	100% (8/8) ^{un}	100% (6/6) ^v	86% (6/7) ^c

a n = 4 pour le génotype 2 et n = 4

pour le génotype 4. b n = 4 pour

génotype 2 et n = 2 pour génotype 4.

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

Le tableau 17 présente les résultats virologiques chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 3 dans le ASTRAL-4 étude.

Non les patients avec génotype 2, 4 ou 6 VHC infection expérimenté virologique échec.

Tableau 17 : Résultats virologiques chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et 3 dans l'étude ASTRAL-4

	HEPFRA 12 semaines	HEPFRA + RBV 12 semaines	HEPFRA 24 semaines
Virologique échec (rechute et en traitement échec)			
Génotype 1^{une}	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^a	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

- a Non les patients avec génotype 1 VHC avait en traitement virologique échec.
- b Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement ; les données pharmacocinétiques de ce patient concordaient avec une non-observance à traitement.
- c Un patient avait en traitement virologique échec.
- d Autre comprend les patients OMS n'a pas atteindre SVR12 et n'a pas rencontrer virologique échec critères.

Modifications des paramètres trouvés dans le système de score CPT chez les patients obtenant une RVS12 dans ASTRAL-4 (tous 3 régimes) sont montré dans Tableau 18.

Tableau 18 : Changements dans CPT score paramètres depuis ligne de base à semaine 12 et 24 après traitement dans les patients atteindre SVR12, ASTRAL-4

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascite	Encéphalopathie
Après traitement Semaine 12 (N = 236), % (n/N)					
Diminué score (Amélioration)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Non changement	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Augmenté score (Détérioration)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Non évaluation	7	7	7	7	7
	Albumine	Bilirubine	INR	Ascite	Encéphalopathie
Après traitement Semaine 24 (N = 236), % (n/N)					
Diminué score (Amélioration)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Non changement	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Augmenté score (Détérioration)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Non évaluation	23	23	23	23	23

Note: La fréquence initiale des ascites était : 20 % aucune, 77 % légère/modérée, 3 % sévère
 Référence fréquence de l'encéphalopathie était : 38% aucun, 62% grade 1-2.

Clinique études dans les patients avec VHC/VIH-1 Co-infection – ASTRAL-5 (étude 1202)

ASTRAL-5 a évalué 12 semaines de traitement par HEPFRA chez des patients porteurs du génotype 1, 2, 3 ou 4 du VHC infection co-infectée par le VIH-1 (VHC génotypes 5 et 6 autorisés, mais aucun de ces patients ont été incluses). Les patients suivaient un traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comprenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou abacavir/lamivudine administrés avec un ritonavir inhibiteur de protéase boosté (atazanavir, darunavir ou lopinavir), rilpivirine, raltégravir ou emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate /elvitégravir/cobicistat.

Parmi les 106 patients traités, l'âge médian était de 57 ans (extrêmes : 25 à 72) ; 86% des patients étaient mâle; 51 % étaient blancs ; 45 % étaient noirs ; 22 % avaient un indice de masse corporelle de base $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 19 malades (18 %) avaient une cirrhose compensée ; et 29% étaient traitement expérimenté. Le dans l'ensemble moyenne CD4+ compter était 598 cellules/ μL (gamme: 183–1513 cellules/ μL).

Tableau 19 présente le SVR12 pour le ASTRAL-5 étude par VHC génotype.

Tableau 19 : SVR12 dans étude ASTRAL-5 par VHC génotype

	HEPFRA 12 semaines (n = 106)						
	Total (tous GT) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Total (n = 78)			
	95%	95%	92%	95%	100%	92%	100%

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

SVR12	(101/106)	(63/66)	(11/12)	(74/78)	(11/11)	(11/12)	(5/5)
Résultat pour patients sans RVS							
Sur- traite ment virolo gique échec	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Rechute d'un	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 Le dénominateur de rechute est le nombre de patients avec un ARN du VHC < LLOQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement. b Autre inclut les patients OMS n'a pas atteindre SVR12 et n'a pas rencontrer virologique échec critères.

La RVS12 a été atteinte chez 19/19 patients atteints de cirrhose.

Aucun patient n'a eu de rebond du VIH-1 au cours de l'étude, et CD4+ compte étaient écurie pendant traitement.

Clinique études dans les patients avec Rénal Dépréciation – étude 4062

L'étude 4062 était une étude clinique ouverte évaluant 12 semaines de traitement par HEPFRA chez 59 Patients infectés par le VHC atteints d'IRT nécessitant une dialyse. Les proportions de patients porteurs des génotypes 1, 2, Les infections par le VHC 3, 4, 6 ou indéterminées étaient respectivement de 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 % et 9 %. À Au départ, 29 % des patients avaient une cirrhose, 22 % avaient déjà reçu un traitement, 32 % avaient reçu un rein. greffe, 92 % étaient sous hémodialyse et 8 % sous dialyse

péritonéale ; durée moyenne sous dialyse était 7.3 années (gamme: 0 à 40 années). Le dans l'ensemble RVS taux était 95% (56/59); de le trois les patients que n'ont pas atteint la RVS12, un avait terminé le traitement HEPFRA et a rechuté et deux n'ont pas atteint virologique échec critères.

Pédiatrique population

L'efficacité de 12 semaines de traitement par sofosbuvir/velpatasvir chez les patients pédiatriques infectés par le VHC âgés de 3 ans et plus a été évalué dans une étude clinique ouverte de phase 2 menée auprès de 214 patients atteints du VHC.infection.

Les patients vieillissants 12 à < 18 Années:

Sofosbuvir/velpatasvir était évalué dans 102 les patients vieillissants 12 à <18 années avec génotype 1, 2, 3, 4, ou

6 Infection par le VHC. Au total, 80 patients (78 %) étaient naïfs

de traitement et 22 patients (22 %) étaient expérimentés en

traitement. L'âge médian était de 15 ans (intervalle : 12 à 17) ;

51% des patients étaient femelle; 73 % étaient blancs, 9 % noirs

et 11 % asiatiques ; 14 % étaient hispaniques/latinos ; signifier

corps masse indice était 22,7 kg/ m² (gamme: 12,9 à 48,9 kg/m²);

poids moyen était 61 kg

(plage de 22 à 147 kg) ; 58 % avaient des taux initiaux d'ARN du

VHC supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL ; les proportions de

sujets infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6 étaient de

74 %, 6 %, 12 %, 2 % et 6 %, respectivement; aucun patient n'avait

de cirrhose connue. La majorité des patients (89 %) avaient été

infectés à travers verticale transmission.

Le taux de RVS était de 95 % dans l'ensemble (97/102), de 93 %

(71/76) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et

100 % chez les patients présentant le génotype 2 (6/6), le génotype

3 (12/12), le génotype 4 (2/2) et le génotype 6 (6/6) Infection par le

VHC. Un patient ayant arrêté prématurément le traitement a

rechuté ; les quatre autres patients qui l'ont fait pas atteindre SVR12

a fait pas rencontrer virologique échec critères (par exemple, perdu à

suivi).

Les patients vieillissants 6 à < 12 Années:

Le sofosbuvir/velpatasvir a été évalué chez 71 patients âgés de 6 à <12 ans présentant les génotypes 1, 2, 3 et 4. Infection par le VHC.

Au total, 67 patients (94 %) n'avaient jamais reçu de traitement et 4 patients (6 %) n'avaient jamais reçu de traitement expérimenté.

L'âge médian était de 8 ans (intervalle : 6 à 11) ; 54 % des patients étaient des femmes ; 90% étaient Blanc, 6% étaient Noir, et 1% étaient Asiatique; dix% étaient Hispanique/Latino ; le score de masse corporelle était

17,4 kg/m² (plage : 12,8 à 30,9 kg/m²) ; le poids moyen était de 30 kg (intervalle de 18 à 78 kg) ; 48 % avaient une charge virale

d'ARN du VHC supérieures ou égales à 800 000 UI par mL ; les

proportions de patients atteints Les infections par le VHC de

génotype 1, 2, 3 ou 4 étaient respectivement de 76 %, 3 %, 15 % et

6 % ; aucun patient n'a eu connu cirrhose. La majorité des patients (94%) avait été infecté à travers transmission verticale.

Le taux de RVS était de 93 % globalement (66/71), 93 % (50/54)

chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 91 % (10/11)

chez les patients infectés par le VHC de génotype 3, et 100 % chez

les patients de génotype 2 (2/2) et Infection par le VHC de génotype

4 (4/4). Un sujet a présenté un échec virologique pendant le

traitement ; les quatre autres patients n'ont pas atteint

SVR12 n'ont pas rencontré d'échec virologique (par exemple,

perdu à suivi).

Les patients vieillissants 3 à < 6 ans:

Le sofosbuvir/velpatasvir a été évalué chez 41 sujets naïfs de traitement âgés de 3 ans à < 6 ans présentant génotype 1, 2, 3, et 4 Infection par le VHC. Le médian âge était 4 années (plage : 3 à 5) ; 59% de les sujets étaient des femmes ; 78 % étaient blancs et 7 % étaient noirs ; 10 % étaient hispaniques/latinos ; corps méchant l'indice de masse était de 17,0 kg/m² (plage : 13,9 à 22,0 kg/m²) ; le poids moyen était de 19 kg (intervalle : 13 à 35 kg) ; 49% avait une ligne de base VHC ARN les niveaux \geq 800 000 UI par mL ; le proportions de sujets avec génotype 1,2, 3 ou 4 infections par le VHC étaient respectivement de 78 %, 15 %, 5 % et 2 % ; aucun sujet n'avait de cirrhose connue. Le majorité de sujets (98%) avait a été infecté à travers verticale transmission.

Le taux de RVS était de 83 % globalement (34/41), 88 % (28/32) chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1, 50 % (3/6) chez les sujets infectés par le VHC de génotype 2, et 100 % chez les sujets de génotype 3 (2/2) et génotype 4 (1/1) infection par le VHC. Aucun sujet n'a présenté d'échec virologique ou de rechute pendant le traitement. Les sept sujets n'ayant pas obtenu une RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (par exemple, perdus de vue) en haut).

Âgé

Les études cliniques d'HEPFRA 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 âgés de \geq 65 ans étaient similaires à ceux que des patients < 65 années de l'âge, à

travers traitement groupes.

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été évaluées dans sujets adultes en bonne santé et chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale de HEPFRA, sofosbuvir était absorbé rapidement et le culminer médian plasma la concentration était observé 1 heure post-dose. Médian culminer concentration plasmatique de GS-331007 était observé 3 heures post-dose. Velpatasvir médian culminer concentrations étaient observé à 3 heures post-dose.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, la valeur moyenne à l'état d'équilibre ASC_{0-24} pour sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1 428) et velpatasvir (n = 1 425) étaient 1 260, 13 970 et 2 970 ng·h/mL, respectivement. C_{max} à l'état d'équilibre pour le sofosbuvir, le GS-331007 et le velpatasvir étaient respectivement de 566, 868 et 259 ng/mL. Sofosbuvir et GS-331007 ASC_{0-24} et C_{max} étaient similaire dans en bonne santé adulte sujets et les patients avec VHC infection. Relatif à en bonne santé sujets (n = 331), velpatasvir ASC_{0-24} et C_{max} étaient respectivement 37 % et

41 % inférieurs chez les patients infectés par le VHC. les patients.

Effets de nourriture

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration d'une dose unique d'HEPFRA avec une teneur modérée en graisses (~ 600 kcal, 30 % de matières grasses) ou riche en matières grasses (~ 800 kcal, 50 % de matières grasses) a entraîné une augmentation de 34 % et 21 % velpatasvir AUC_{0-inf}, respectivement, et une augmentation de 31 % et 5 % de la C_{max} du velpatasvir, respectivement. Le repas modéré ou riche en graisses augmentation de l'ASC du sofosbuvir_{0-inf} de 60 % et 78 %, respectivement, mais n'a pas affecter considérablement la C_{max} du sofosbuvir. Le repas modéré ou riche en graisses n'a pas modifié le GS-331007 AUC_{0-inf}, mais a entraîné une diminution de sa C_{max} de 25 % et 37 %, respectivement. Les taux de réponse dans Les études de phase 3 étaient similaires chez les patients infectés par le VHC ayant reçu HEPFRA avec ou sans nourriture. HEPFRA peut être administré sans égard à nourriture.

Distribution

Le sofosbuvir est lié à environ 61 à 65 % aux protéines plasmatiques humaines et la liaison est indépendante de la concentration du médicament dans la plage de 1 µg/mL à 20 µg/mL. La liaison protéique du GS-331007 était minime dans le plasma humain. Après une dose unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le sang à plasma rapport de [¹⁴C]-radioactivité

était environ 0,7.

Le velpatasvir est lié à > 99,5 % aux protéines plasmatiques humaines et sa liaison est indépendante du médicament.

concentration sur le gamme de 0,09 µg/mL à 1.8 µg/mL.

Après un célibataire 100 mg dose de

[¹⁴C]-velpatasvir dans en bonne santé sujets, le sang à plasma rapport de [¹⁴C]-radioactivité à distance entre 0,52 et 0,67.

Biotransformation

Le sofosbuvir est largement métabolisé dans le foie pour former le nucléoside pharmacologiquement actif. triphosphate analogique GS-461203. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle de le fragment ester carboxylique catalysé par la cathepsine A humaine (CatA) ou la carboxylestérase 1 (CES1) et clivage du phosphoramidate par la protéine de liaison aux nucléotides de la triade histidine 1 (HINT1), suivi de phosphorylation par la voie de biosynthèse des nucléotides pyrimidine. La déphosphorylation entraîne la formation du métabolite nucléosidique GS-331007 qui ne peut pas être rephosphorylé efficacement et manque activité anti-VHC *in vitro*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1 ou CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, et CYP2D6 enzymes. Après un célibataire

La dose orale de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, GS-331007 représentait environ > 90 % de la dose totale systémique

exposition.

Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4 à renouvellement lent. Suite à un seul dose de 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, la majorité (> 98%) de radioactivité dans plasma était parent médicament.

Le velpatasvir monohydroxylé et déméthylé étaient les métabolites identifiés chez l'homme. plasma. Inchangé le velpatasvir est le majeur espèces présent dans fèces.

Élimination

Après une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, récupération totale moyenne de la [¹⁴C]-radioactivité était supérieur à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans l'urine, les fèces, et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans l'urine était du GS-331007. (78 %) tandis que 3,5 % ont été récupérés sous forme de sofosbuvir. Ces données indiquent que la clairance rénale est le principal voie d'élimination du GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 suivant administration d'HEPFRA étaient 0,5 et 25 heures, respectivement.

Suivant un célibataire 100 mg oral dose de [¹⁴C]-velpatasvir, significatif total récupération de le [¹⁴C]-radioactivité était 95%, qui consiste de environ 94% et 0,4% rétabli du fèces et l'urine, respectivement. Le velpatasvir inchangé était la principale espèce présente dans les fèces, représentant une

moyenne de 77% de la dose administrée, suivi par le monohydroxyle velpatasvir (5,9%) et le velpatasvir desméthylé (3,0 %). Ces données indiquent que l'excrétion biliaire du médicament parent était un facteur majeur de la voie d'élimination du velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après administration d'HEPFRA était environ 15 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'AUC de velpatasvir augmente dans une manière presque proportionnelle sur la gamme de dose de 25 mg à 150 mg. L'AUC de sofosbuvir et GS-331007 sont presque proportionnelles à la dose sur la gamme de 200 mg à 1 200 mg.

Dans vitro potentiel pour sofosbuvir/velpatasvir drogue-drogue interaction

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats des transporteurs de médicaments P-gp et BCRP, contrairement au GS-331007. Le velpatasvir est également un substrat de l'OATP1B. *In vitro*, le ralentissement du métabolisme du velpatasvir par CYP2B6, CYP2C8, et CYP3A4 était 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 est principalement limitée au processus de absorption. À des

concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur de la fonction hépatique. transporteurs pompe d'exportation de sel biliaire (BSEP), protéine cotransporteuse de taurocholate de sodium (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ou transporteur de cations organiques (OCT) 1, transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3, protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2) ou protéine d'extrusion multidrogue et toxine (MATE) 1, ou CYP ou uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 enzymes.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et 1er octobre. GS-331007 est pas un inhibiteur de OAT1, 2 octobre, et MATE1.

Pharmacocinétique dans spécial populations

Course et genre

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à la race ou au sexe n'a été identifiée pour le sofosbuvir, GS-331007 ou le velpatasvir.

Âgé

L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC a montré que dans la tranche d'âge (18 à 82 années) analysé, âge a fait pas avoir un cliniquement pertinent effet sur le exposition à le sofosbuvir, GS-331007, ou velpatasvir.

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Rénal déficience

Un résumé de l'effet de divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions du composants d'HEPFRA par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, comme décrit dans le texteci-dessous, sont fourni dans Tableau 20.

Tableau 20 : Effet de Varier Degrés de Rénal Dépréciation sur Expositions (AUC) de Sofosbuvir,GS-331007, et Velpatasvir Par rapport à Sujets avec Normale Rénal Fonction

	VHC négatif Sujets				Infecté par le VHC Sujets		
	Bénin RI (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/ 1,73m ²)	Modéré RI (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/ 1,73m ²)	Grave RI (DFGe < 30 mL/min/ 1,73m ²)	IRT Exiger		Grave RI (DFGe < 30 ml/m ²)	IRT Exiger Dialyse
				Dosé 1 heure Avant Dialyse	Dosé 1 heure Après Dialyse		
Sofosbuvir	1,6 fois↑	2,1 fois↑	2,7 fois↑	1,3 fois↑	1,6 fois↑	~2 fois↑	1,8 fois↑
GS-331007	1,6 fois↑	1,9 fois↑	5,5 fois↑	≥ 10 fois↑	≥ 20 fois↑	~7 fois↑	18 fois↑
Velpatasvir	-	-	1,5 fois↑	-	-	-	1,4 fois↑

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes séronégatifs pour le VHC présentant un DFGe léger ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modéré (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) - et les patients avec IRT exigeant hémodialyse suivant un célibataire 400 mg dose de le sofosbuvir, relatif à les patients avec normale rénal fonction (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²). Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse avec une extraction coefficient

d'environ 53%. Après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, un traitement de 4 heures hémodialyse supprimé 18% de administré dose.

Chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère et traités par sofosbuvir 200 mg avec ribavirine (n = 10) ou sofosbuvir 400 mg avec ribavirine (n = 10) pendant 24 semaines ou lédirasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) pendant 12 semaines, la pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007 était conforme à celle observé dans VHC négatif adulte les patients avec grave rénal déficience.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir dans le traitement du VHC négatif les patients avec grave rénal déficience (DFGe < 30 mL/min par Cockcroft-Gault).

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir a été étudiée chez des patients infectés par le VHC patients atteints d'IRT nécessitant une dialyse traités par HEPFRA (n = 59) pendant 12 semaines, et comparés à les patients sans rénal déficience dans le sofosbuvir/velpatasvir Phase 2/3 études.

Hépatique déficience

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après une administration de 400 mg de sofosbuvir pendant 7 jours chez

Patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (classes CPT B et C). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'ASC du sofosbuvir est de 0 à 24. était de 126 % et 143 % plus élevé en cas d'insuffisance hépatique modérée et sévère, tandis que l'ASC du GS-331007 est de 0 à 24 était de 18% et 9% plus élevé, respectivement. L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients adultes infectés par le VHC a indiqué que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à sofosbuvir et GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir dans le traitement du VHC. patients adultes négatifs présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (classes CPT B et C). Par rapport chez les sujets ayant une fonction hépatique normale, l'exposition plasmatique totale au velpatasvir (ASC_{inf}) était similaire chez les patients avec modéré ou grave hépatique déficience. Population pharmacocinétique analyse dans

Les patients infectés par le VHC ont indiqué que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'avait aucun effet clinique. pertinent effet sur le exposition à velpatasvir (voir section 4.2).

Corps poids

Dans adultes, corps poids a fait pas avoir un cliniquement significatif effet sur sofosbuvir ou velpatasvir exposition selon à un population pharmacocinétique analyse.

Pédiatrique population

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

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 années avoir pas a été établi (voir section 4.2).

5.3 Préclinique sécurité donnéesSofosbuvir

Exposition à sofosbuvir dans rongeur études pourrait pas être détecté probable exigible à haut estérase activité et exposition à le majeur métabolite GS-331007 était plutôt utilisé à estimation exposition marges.

Sofosbuvir était pas génotoxique dans un batterie de *dans vitro* ou *dans vivre* des analyses, y compris bactérien mutagénicité, aberration chromosomique utilisant des lymphocytes du sang périphérique humain et des souris *in vivo* analyses du micronoyau. Aucun effet tératogène n'a été observé sur la toxicité pour le développement du rat et du lapin. études avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a eu aucun

effet indésirable sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture dans le rat pré- et postnatal développement étude.

Sofosbuvir était pas un cancérigène dans le 2 ans souris et rat cancérogénicité études à GS-331007 expositions en haut à 15 et 9 fois, respectivement, plus haut que humain exposition.

Velpatasvir

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique dans une batterie de tests *in vitro* ou *in vivo*, y compris des tests bactériens. mutagénicité, aberration chromosomique sur lymphocytes du sang périphérique humain et rat *in vivo* micronoyau essais.

Le velpatasvir n'était pas cancérigène chez la souris transgénique rasH2 âgée de 6 mois et le rat âgé de 2 ans études de cancérogénicité à des expositions au moins 50 fois et 5 fois supérieures à l'exposition humaine, respectivement.

Le velpatasvir n'a eu aucun effet indésirable sur l'accouplement et la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez études de toxicité pour le développement du velpatasvir chez la souris et le rat à des expositions d'ASC d'environ 31- et 6 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Cependant, un éventuel effet tératogène a été indiqué chez le lapin où une augmentation des malformations viscérales

totales a été observé chez les animaux exposés à des expositions d'ASC jusqu'à 0,7 fois supérieures à l'exposition humaine recommandée. clinique dose. Le humain pertinence de ce découverte est pas connu. Velpatasvir avait Non négatif effets sur comportement, reproduction ou développement de la progéniture chez le rat développement pré et postnatal étude à des expositions d'ASC environ 5 fois supérieures à l'exposition humaine à la valeur recommandée clinique dose.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Tablette cœur

Copovidone (E1208)

Cellulose

microcristalline

(E460) Croscarmellose

sodique (E468)

Magnésium stéarate

(E470b)

Pelliculage

Alcool

polyvinylique

(E1203) Dioxyde

de titane (E171)

Macrogol (E1521)

Talc (E553b)

Fer oxyde rouge (E172)

5.2 **Incompatibilités**

Pas en vigueur.

5.3 **Étagère vie**

4 années.

5.4 **Spécial précautions pour stockage**

Ce médicinal produit fait pas exiger n'importe lequel spécial stockage conditions.

5.5 **Nature et Contenu de récipient**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène contenant 28 pelliculé comprimés avec bobine de polyester.

Paquet taille de 1 bouteille contenant 28 pelliculé comprimés.

5.6 Spécial précautions pour élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

6. COMMERCIALISATION AUTORISATION TITULAIRE

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCCarrigtohill

Comté Liège,

T45 DP77

Irlande

7. COMMERCIALISATION AUTORISATION NOMBRES)

UE/1/16/1

116/001

UE/1/16/1

116/002

**8. DATE DE D'ABORD AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE LE
AUTORISATION**

Date de première

autorisation : 06 juillet

2016 Date de dernier

renouvellement: 22 Mars

2021

9. DATE DE RÉVISION DE LE TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Association Européenne des Médicaments.

Agence

NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

HEPFRA 200 mg/50 mg granulés

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

enrobés en sachet HEPFRA 150
mg/37,5 mg recouvert granulés
dans sachet

1. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

HEPFRA 200 mg/50 mg recouvert granulés dans sachet

Chaque sachet contient 200 mg de

sofosbuvir et 50 mg de velpatasvir.

Excipient avec connu effet:

Chaque sachet contient 304 mg de

lactose (sous forme monohydratée).

HEPFRA 150 mg/37,5 mg recouvert

granulés dans sachet

Chaque sachet contient 150 mg de

sofosbuvir et 37,5 mg de velpatasvir.

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Excipient avec connu effet:

Chaque sachet contient 228 mg de

lactose (sous forme monohydratée).

Pour le complet liste de excipients, voir

section 6.1.

2. PHARMACEUTIQUE FORMULAIRE

Recouvert granulés.

HEPFRA 200 mg/50 mg granulés oraux, sachet unidose (chaque sachet contient 100 granules oraux de 2,0/0,5 mg/granule)

Blanc à blanc cassé, recouvert granulés 2 mm diamètre dans sachet.

HEPFRA 150 mg/37,5 mg granules oraux, dose unitaire sachet (chaque le sachet contient 75 granules oraux de 2,0/0,5 mg/granule)

Blanc à blanc cassé, recouvert granulés 2 mm diamètre dans sachet.

3. **CLINIQUE PARTICULIERS**

3.1 **Thérapeutique les indications**

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

3.2 **Posologie et méthode de administration**

Le traitement par HEPFRA doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec VHC infection.

Posologie

La dose recommandée d'HEPFRA chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus est basée sur le poids. (comme détaillé dans Tableau 3) et peut être pris avec ou sans nourriture (voir section 5.2).

Une formulation en comprimés d'HEPFRA est disponible pour le traitement des patients infectés chroniquement par le VHC. S'il te plaît référer à le Résumé de Produit Caractéristiques pour HEPFRA 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg pelliculé comprimés.

Tableau 1: Recommandé traitement et durée pour adultes outre le fait que VHC génotypes

Adulte population de patients^a	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec crémunéré cirrhose	HEPFRA pour 12 semaines Ajout de ribavirine peut être considéré pour génotype 3 infecté patients avec cirrhose compensée (voir section 5.1)
Les patients avec décompensé cirrhose	HEPFRA + ribavirine pour 12 semaines

a Comprend les patients co-infecté avec humain immunodéficiencie virus (VIH) et les patients avec récurrent VHC post-foie transplantation (voir section 4.4).

Lorsqu'il est utilisé en association avec la ribavirine, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicinal produit contenant ribavirine.

La posologie suivante est recommandée pour les adultes lorsque la ribavirine est divisée en deux doses quotidiennes et donné avec nourriture:

Tableau 2 : Conseils pour la posologie de la ribavirine lorsqu'elle est administrée avec HEPFRA à des adultes atteints de décompensé cirrhose

Adulte patient	Ribavirine dose
Child-Pugh-Turcotte (CPT) Classe B cirrhose pré-transplantation	1 000 mg par jour pour les patients < 75kg et 1 200 mg pour ceux pesée ≥ 75 kg
CPT Classe C cirrhose pré-transplantation	Départ dose de 600 mg, lequel peut être titré en haut à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients
CPT Classe B ou C post-transplantation	pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg) si bien toléré. Si la départ

	dose est pas Bien toléré, le dose devrait être réduit comme cliniquement indiqué basé sur hémoglobine les niveaux
--	---

Si ribavirine est utilisé dans génotype 3 infecté adulte les patients avec rémunéré cirrhose (pré- ou poste-transplantation), la dose recommandée de ribavirine est de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients adultes pesée < 75 kg et 1 200 mg pour adulte les patients pesée \geq 75 kg).

Pour les modifications posologiques de la ribavirine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament produit contenant ribavirine.

Tableau 3 : Recommandé traitement et durée pour pédiatrique les patients vieillis 3 à < 18 Années indépendamment de de VHC génotype en utilisant HEPFRA Oral Granulés*

Corps poids (kg)	Dosage de HEPFRA granulés	Sofosbuvir/Velpa tasvir tous les jours dose	Recommandé traitement régime
≥ 30	deux 200 mg/50 mg sachets de granulés une fois tous les jours	400 mg/100 mg par jour	HEPFRA pour 12 semaines
17 à < 30	un 200 mg/50 mg sachet de granulés une fois tous les jours	200 mg/50 mg par jour	
<17	un 150 mg/37,5 mg sachet de granulés une fois tous les jours	150 mg/37,5 mg par jour	

*UN tablette formule de HEPFRA est disponible pour le traitement de chronique VHC patients infectés. S'il te plaît référer au Résumé de Produit Caractéristiques pour HEPFRA 400 mg/100 mg ou 200 mg/50 mg tablette.

Les patients doivent être informés que si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant l'administration, une dose supplémentaire de HEPFRA devrait être pris. Si vomissement se produit plus que 3 heures après dosage, Non plus loin dose de HEPFRA est nécessaire (voir section 5.1).

Si un dose de HEPFRA est manqué et cela est dans 18 heures de le

normale temps, les patients devrait être Il est demandé de prendre la dose supplémentaire dès que possible, puis les patients doivent prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si c'est après 18 heures, les patients doivent être informés d'attendre et de prendre la dose suivante de HEPFRA à le habituel temps. Les patients devrait être instruit pas à prendre un double dose de HEPFRA.

Adulte les patients OMS avoir précédemment échoué thérapie avec un Contenant NS5A régime
HEPFRA + ribaviriné pour 24 semaines peut être considéré (voir section 4.4).

Âgé
Non dose ajustement est garanti pour âgé les patients (voir section 5.2).

Rénal déficience
Non ajustement de la dose de HEPFRA est requis pour les patients avec bénin ou modéré rénal déficience.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. HEPFRA peut être utilisé chez ces patients sans ajustement posologique lorsqu'aucune autre option thérapeutique pertinente n'est disponible. disponible (voir sections 4.4, 5.1 et 5.2).

Hépatique déficience
Aucun ajustement posologique d'HEPFRA n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère. déficience (CPT Classe A, B ou C) (voir section 5.2). La sécurité et l'efficacité d'HEPFRA ont été évaluées chez les patients

atteints d'une cirrhose CPT de classe B, mais pas chez les patients atteints d'une cirrhose CPT de classe C (voir rubriques 4.4).et 5.1).

Pédiatrique population

La sécurité et l'efficacité d'HEPFRA chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Pas de données sont disponible.

Méthode de administration

Pour oral utiliser.

HEPFRA peut être pris avec ou sans nourriture.

Pour faciliter la déglutition des granules oraux d'HEPFRA, vous pouvez utiliser de la nourriture ou de l'eau comme indiqué ci-dessous.

Alternativement, HEPFRA oral granulés peut être avalé sans nourriture ou eau.

Prise HEPFRA oral granulés avec nourriture à aide avaler

Pour administrer avec de la nourriture afin de faciliter l'ingestion des granules, les patients doivent être informés de saupoudrer les granulés sur une ou plusieurs cuillerées d'aliments mous non acides à température ambiante ou inférieure. Les patients doit être invité à prendre les granules oraux d'HEPFRA dans les 15 minutes suivant un mélange délicat avec de la nourriture. et d'avalé tout le contenu sans mâcher pour éviter un goût amer. Exemples de produits non acides nourriture inclure chocolat sirop et glace.

Prise HEPFRA oral granulés avec eau à aide avaler

Pour administrer avec de l'eau, les patients doivent être informés que les granules peuvent être pris directement dans la bouche et avalé avec de l'eau. Il faut demander aux patients d'avalier la totalité du contenu du sachet(s) sans mastication.

Prise HEPFRA oral granulés sans nourriture ou eau

Pour administrer sans nourriture ni eau, les patients doivent être informés que les granules peuvent être pris directement dans la bouche et avalé. Il faut demander aux patients d'avalier la totalité du contenu de le sachet(s) sans mastication (voir section 5.2).

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substances ou à n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1.

Médicaments contenant de la glycoprotéine P forte (P-gp) et/ou du cytochrome P450 fort (CYP) inducteurs (carbamazépine, phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, rifabutine et St. Jean moût) (voir section 4.5).

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

HEPFRA devrait pas être administré simultanément avec autre

médicaments contenant sofosbuvir. Grave bradycardie et cœur bloc

Des cas potentiellement mortels de bradycardie sévère et de bloc cardiaque ont été observés lorsque le sofosbuvir- les schémas thérapeutiques contenant sont utilisés en association avec l'amiodarone. La bradycardie est généralement survenue en quelques heures ou quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés pour la plupart jusqu'à 2 semaines après initier VHC traitement.

L'amiodarone devrait seulement être utilisé dans les patients sur HEPFRA quand autre alternative anti-arythmique traitements sont pas toléré ou sont contre-indiqué.

Si l'utilisation concomitante d'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé aux patients subir une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, après quelle surveillance ambulatoire ou auto-surveillance de la fréquence cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins d'abord 2 semaines de traitement.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance cardiaque comme indiqué ci-dessus doit également être effectuée. pour les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent commencer sur HEPFRA.

Tous les patients prenant de l'amiodarone de façon concomitante ou récente doivent être avertis des symptômes de bradycardie et

bloc cardiaque et il doit être conseillé de consulter un médecin de toute urgence en cas de expérience eux.

VHC/VHB (hépatite B virus) co-infection

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains mortels, ont été rapportés pendant ou après traitement par des médicaments antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué dans tous patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés VHB/VHC courent un risque de réactivation du VHB, et devrait donc être surveillé et géré selon à l'actuel clinique des lignes directrices.

Les patients OMS avoir précédemment échoué thérapie avec un Contenant NS5A régime

Il n'existe aucune donnée clinique étayant l'efficacité du sofosbuvir/velpatasvir pour le traitement des patients OMS avoir échoué traitement avec un régime contenant un autre NS5A inhibiteur. Cependant, sur la base des variantes associées à la résistance (RAV) NS5A généralement observées chez les patients dont le traitement par d'autres schémas thérapeutiques contenant des inhibiteurs de NS5A, la pharmacologie *in vitro* du velpatasvir et les résultats du traitement par sofosbuvir/velpatasvir chez des patients naïfs de NS5A et présentant des VAR NS5A à l'inclusion inscrits dans Dans les études ASTRAL, un traitement par HEPFRA + RBV pendant 24 semaines peut être envisagé pour les patients qui

qui ont échoué à un traitement avec un régime contenant du NS5A et qui sont considérés comme présentant un risque élevé de développement clinique maladie progression et OMS faire pas avoir alternative traitement possibilités.

Rénal déficience

Les données de sécurité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et IRT exigeant hémodialyse. HEPFRA peut être utilisé dans ces les patients avec Non dose ajustement quandaucune autre option thérapeutique pertinente n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2). Quand HEPFRA est utilisé dansen association avec la ribavirine, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients avec créatinine autorisation < 50 mL/min (voir section 5.2).

Utiliser avec modéré P-gp inducteurs et/ou modéré CAP inducteurs

Médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp et/ou du CYP (par exemple éfavirenz, modafinil, oxcarbazépine ou rifapentine) peut diminuer les concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou de velpatasvir, entraînant effet thérapeutique réduit d'HEPFRA. La co-administration de ces médicaments avec HEPFRA est pas recommandé (voir section 4.5).

Utiliser avec certain VIH antirétroviral régimes

Il a été démontré qu'HEPFRA augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH. régime contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un activateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'HEPFRA et une pharmacocinétique rehausseur a pas a été établi. Le potentiel des risques et avantages associé avec co-administration d'HEPFRA avec le comprimé combiné à dose fixe contenant elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou fumarate de ténofovir disoproxil administré en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (par exemple, atazanavir ou darunavir) doit être envisagé, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Patients recevant HEPFRA concomitamment avec elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate ou avec ténofovir disoproxil fumarate et un boosté VIH protéase inhibiteur devrait être surveillé pour effets indésirables associés au ténofovir. Voir fumarate de ténofovir disoproxil, emtricitabine/ténofovir fumarate de disoproxil, ou elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil Résumé des Produit Caractéristiques pour recommandations sur rénal surveillance.

Utiliser dans diabétique les patients

Les diabétiques peuvent constater une amélioration du contrôle de

leur glycémie, ce qui peut entraîner des symptômes. hypoglycémie, après le début d'un traitement antiviral à action directe contre le VHC. Niveaux de glucose des diabétiques les patients qui débutent un traitement antiviral à action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier pendant la période 3 premiers mois, et leur traitement diabétique modifié si nécessaire. Le médecin responsable du diabétique se soucier de le patient devrait être informé quand à action directe antiviral thérapie est initié.

CPT Classe C cirrhose

Sécurité et efficacité de HEPFRA a pas a été évalué dans les patients avec CPT Classe C cirrhose (voir section 5.1).

Foie transplantation les patients

L'innocuité et l'efficacité d'HEPFRA dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients en post-hépatique la transplantation n'a pas été évaluée. Traitement par HEPFRA conformément aux recommandations La posologie (voir rubrique 4.2) doit être guidée par une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour le individuel patient.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Patients présentant des problèmes héréditaires rares liés au galactose l'intolérance, le déficit

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

total en lactase ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. produit.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, soit essentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de interaction

Etant donné qu'HEPFRA contient du sofosbuvir et du velpatasvir, toute interaction identifiée avec ces derniers actifs substances individuellement peut se produire avec HEPFRA.

Potentiel pour HEPFRA à affecter autre médicinal des produits

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), organelle polypeptidique de transport d'anions (OATP) 1B1 et OATP1B3. Co-administration d'HEPFRA avec les médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peuvent augmenter l'exposition à ces transporteurs. des médicaments. Voir le tableau 4 pour des exemples d'interactions avec des substrats sensibles de la P-gp (digoxine), BCRP (rosuvastatine), et OATP (pravastatine).

Potentiel pour autre médicinal des produits à affecter HEPFRA

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats des transporteurs de médicaments P-gp et BCRP. Le velpatasvir est également un substrat du transporteur de médicaments OATP1B. *In vitro*, ralentissement du métabolisme du velpatasvir par le CYP2B6, Les CYP2C8 et CYP3A4 ont été observés. Médicaments fortement

inducteurs de la P-gp et/ou de puissants inducteurs du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (par exemple carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne, rifampicine, rifabutine et millepertuis) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou velpatasvir entraînant une réduction de l'effet thérapeutique du sofosbuvir/velpatasvir. L'utilisation de ces médicaments des produits avec HEPFRA est contre-indiqué (voir section 4.3). Médicinal des produits que sont modéré

Inducteurs de la P-gp et/ou inducteurs modérés du CYP (par exemple éfavirenz, modafinil, oxcarbazépine ou rifapentine) peut diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir ou du velpatasvir, entraînant une réduction de l'effet thérapeutique du HEPFRA. La co-administration avec de tels médicaments n'est pas recommandée avec HEPFRA (voir paragraphe 4.4). La co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp ou la BCRP peut augmenter concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou de velpatasvir. Médicaments qui inhibent l'OATP, le CYP2B6, CYP2C8, ou CYP3A4 peut augmenter plasma concentration de velpatasvir. Cliniquement significatif

interactions médicamenteuses avec HEPFRA médiées par les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP ou du CYP450 sont pas attendu; HEPFRA peut être co-administré avec P-gp, BCRP, OATP et CAP inhibiteurs.

Les patients traité avec vitamine K antagonistes

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement par HEPFRA, une surveillance étroite Normalisé Rapport (INR) valeurs est recommandé.

Impact de AAD thérapie sur médicinal des produits métabolisé par le foie

Le pharmacocinétique de médicaments qui sont métabolisé par le foie (par exemple médicaments immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine) peuvent être impactés par des modifications foie fonction pendant AAD thérapie, en rapport à autorisation du VHC.

Interactions entre HEPFRA et autre médicinal des produits

Le tableau 4 fournit une liste de médicaments établis ou potentiellement cliniquement significatifs. interactions (où intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés [GLSM] se trouvaient à l'intérieur de « ↔ », étendus au-dessus de « ↑ » ou étendus en dessous de « ↓ » l'interaction prédéterminée frontières). Les interactions

médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées soit avec sofosbuvir/velpatasvir ou velpatasvir et sofosbuvir en tant qu'agents individuels, ou sont prévus comme médicaments produit interaction que peut se produire avec sofosbuvir/velpatasvir. Le tableau est pas tout inclus.

Tableau 4 : Interactions entre HEPFRA et autre médicinal des produits

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur médicinal produit les niveaux. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	C _{max}	AUC	C _{min}	
		-		-	
ACIDE LES AGENTS REDUCTEURS					
					Velpatasvir solubilité diminue comme Le pH augmente. Produits médicinaux qui augmentent le pH gastrique sont devrait diminuer le concentration de velpatasvir.
Antiacides					
par exemple en aluminium ou magnésium hydroxyde; calcium carbonate	Interaction pas étudié. <i>Attendu.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Il est recommandé de séparer administration d'antiacides et d'HEPFRA par 4 heures.

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

(Augmenter dans gastrique pH)					
<i>Récepteur H₂ antagonistes</i>					
Famotidine (40 mg dose unique)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg célibataire dose) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		Récepteur H ₂ antagonistes peut être administré simultanément avec ou décalé d'HEPFRA à un dose qui ne dépasse pas les doses comparable à la famotidine 40 mg deux fois tous les jours.
Famotidine dosée simultanément avec HEPFRA ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Cimétidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^{et}					
(Augmenter dans gastrique pH)					

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg célibataire dose) ^c Famotidine dosée 12 heures avant à HEPFRA ^d (Augmenter dans gastrique pH)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Les inhibiteurs de la pompe à protons</i>					
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg célibataire dose à jeun) ^c Oméprazole dosé simultanément avec	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Co-administration avec proton inhibiteurs de pompe est pas recommandé. S'il est considéré nécessaire de co-administrer, alors HEPFRA doit être administré avec nourriture et pris 4 heures avant inhibiteur de la pompe à protons à maximum des doses
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		

<p>HEPFRA ^d</p> <p>Lansoprazole ^e</p> <p>Rabéprazole ^e</p> <p>Pantoprazole ^e</p> <p>Esoméprazole ^e</p> <p>(Augmenter dans gastrique pH)</p>					<p>comparables à l'oméprazole 20 mg.</p>
<p>Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg célibataire dose nourri) ^c</p> <p>Oméprazole dosé 4 heures après HEPFRA ^d</p> <p>(Augmenter dans gastrique pH)</p>	<p>Sofosbuvir</p>	<p>↓ 0,79 (0,68, 0,92)</p>	<p>↔</p>		
	<p>Velpatasvir</p>	<p>↓ 0,67 (0,58, 0,78)</p>	<p>↓ 0,74 (0,63, 0,86)</p>		
<p>ANTIARHYTHMIQUES</p>					

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Amiodarone	Effet sur l'amiodarone, le velpatasvir, et sofosbuvir concentrations inconnu.	Co-administration de amiodarone avec un sofosbuvir contenant le régime peut entraîner de graves symptomatique bradycardie. À utiliser uniquement si aucune autre alternative n'est disponible disponible. Une surveillance étroite est recommandé si ce médicament produit est administré avec HEPFRA (voir sections 4.4 et 4.8).		
Digoxine	Interaction seulement étudié avec velpatasvir. <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir	Co-administration de HEPFRA avec la digoxine peut augmenter concentration de digoxine. Prudence est justifié et thérapeutique surveillance de la concentration de digoxine est recommandé quand co-administré avec HEPFRA.		
Digoxine (0,25mg célibataire dose) ^f /velpatasvir (100 mg célibataire dose)	Effet sur velpatasvir exposition pas étudié <i>Attendu:</i> ↔ Velpatasvir			
(Inhibition de P-gp)	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="518 1603 687 2074"><i>Observé:</i> Digoxine</td> <td data-bbox="687 1603 794 2074">↑ 1.9 (1,7, 2.1)</td> <td data-bbox="794 1603 901 2074">↑ 1.3 (1.1, 1.6)</td> </tr> </table>		<i>Observé:</i> Digoxine	↑ 1.9 (1,7, 2.1)
<i>Observé:</i> Digoxine	↑ 1.9 (1,7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
		-		-	
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran éxexiler (Inhibition de P-gp)	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Surveillance clinique, recherche signes de saignement et d'anémie, est recommandé lorsque le dabigatran éxexilate est co-administré avec HEPFRA. Un test de coagulation aide pour identifier les patients présentant un augmenté saignement risque exigible à augmenté dabigatran exposition.
Vitamine K antagonistes	Interaction pas étudié				Une surveillance étroite de l'INR est recommandé avec toute la vitamine K antagonistes. Ce est exigible à foie fonction changements pendant traitement avec HEPFRA.
ANTICONVULSIFS					

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Phénytoïne Phénobarbital (Induction de P-gp et CYP)	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			HEPFRA est contre-indiqué avec phénobarbital et phénytoïne (voir section 4.3).
Carbamazépine (Induction de P-gp et CYP)	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Velpatasvir			HEPFRA est contre-indiqué avec carbamazépine (voir section 4.3).
	<i>Observé:</i> Sofosbuvir	↓0,52 (0,43, 0,62)	↓0,52 (0,46, 0,59)	
Oxcarbazépine (Induction de P-gp et CYP)	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			Co-administration d'HEPFRA avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration de le sofosbuvir et le velpatasvir, leading à réduit thérapeutique effet de HEPFRA. La co-administration n'est pas recommandé (voir section 4.4).
ANTIFONGIQUES				
Kétoconazole	Interaction seulement étudié avec velpatasvir <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir			Non dose ajustement de HEPFRA ou kétoconazole est requis.
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour)/ velpatasvir (100	Effet sur kétoconazole exposition pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Kétoconazole			

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

mg célibataire dose) ^d				
	<i>Observé:</i> Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)	
(Inhibition de P- gp et CYP)				
Itraconazole ^{et}				
Voriconazole ^{et}				
Posaconazole ^{et}				
Isavuconazole ^{et}				

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
ANTIMYCOBACTERIENS					
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg célibataire dose) ^d	Effet sur rifampicine exposition pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Rifampicine				HEPFRA est contre-indiqué avec rifampicine (voir section 4.3).
(Induction de P-gp et CYP)	<i>Observé:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicine (600 mg une fois tous les jours)/ velpatasvir (100 mg célibataire dose)	Effectuer sur rifampicine exposition pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Rifampicine				
(Induction de P-gp et CYP)	<i>Observé:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutine	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Velpatasvir				HEPFRA est contre-indiqué avec rifabutine (voir section 4.3).
(Induction de P-gp et CYP)	<i>Observé:</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,89)		

				0,91)	
Rifapentine (Induction de P-gp et CYP)	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Co-administration de HEPFRA avec la rifapentine devrait diminuer le concentration de sofosbuvir et velpatasvir, entraînant une réduction thérapeutique effet de HEPFRA. Co-administration est pas recommandé (voir section 4.4).
VIH ANTIVIRAL AGENTS: INVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITEURS					
Ténofovir disoproxil fumarate	Il a été démontré qu'HEPFRA augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C _{max}) était d'environ 40 à 80 % au cours de la co- traitement avec HEPFRA et ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine comme partie de divers VIH régimes. Patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil et HEPFRA de manière concomitante doivent être surveillés pour détecter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil fumarate. Se référer à la notice du produit contenant du fumarate de ténofovir disoproxil. Résumé des Caractéristiques du Produit pour les recommandations sur la surveillance rénale (voir paragraphe 4.4).				
Efavirenz/ emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate	Efavirenz	↔	↔	↔	Co-administration
	Sofosbuvir	↑ 1.4	↔		

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

(600/200/ 300 mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mgune fois quotidiennement) ^{c, d}		(1.1, 1.7)			d'HEPFRA avec éfavirenz/ emtricitabine/ ténofovir le fumarate de disoproxil devrait diminuer la concentration de velpatasvir. Co- administration de HEPFRA contenant de l'éfavirenzrégimes est pas recommandé (voir section 4.4).
	Velpatasvir	0,53	0,47	0,43	
		(0,43, 0,64)	(0,39, 0,57)	(0,36, 0,52)	

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
Emtricitabine/ rilpivirine / ténofovir disoproxil fumarate (200/ 25/ 300 mg une fois quotidiennement) /sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA ou emtricitabine/ rilpivirine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
VIH ANTIVIRAL AGENTS: VIH PROTEASE INHIBITEURS					
Atazanavir boosté avec ritonavir (300/ 100 mg une fois tous les jours) + emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (200/ 300mg une fois tous les jours) / sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	Non dose ajustement de HEPFRA, atazanavir (ritonavir boosté) ou emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	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 avec ritonavir (800/ 100 mg une fois	Darunavir	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA, darunavir (ritonavir boosté) ou
	Ritonavir	↔	↔	↔	

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

tous les jours) + emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (200/ 300mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir boosté avec ritonavir (4x200 mg/ 50 mg une fois tous les jours) + emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (200/ 300mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA, lopinavir (ritonavir boosté) ou emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	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)	
VIH ANTIVIRAL AGENTS: INTEGRER INHIBITEURS					
Raltégravir (400 mg deux fois par jour) ^{g, +} emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate (200/ 300mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois	Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1.5)	Non dose ajustement de HEPFRA, raltégravir ou emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

quotidiennement) ^c d					
------------------------------------	--	--	--	--	--

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
Elvitégravir / cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide fumarate (150/ 150/ 200/ 10mg une fois quotidiennement)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Elvitégravir	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA ou elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide fumarate est requis.
	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/ ténofovir disoproxil fumarate (150/ 150/ 200/ 300 mg une fois tous les jours)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^{c, d}	Elvitégravir	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA ou elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate est requis.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1.7 (1,5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
	Dolutégra	↔	↔	↔	

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Dolutégravir (50 mg une fois quotidiennement) /sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg une fois tous les jours)	vir				Non dose ajustement de HEPFRA ou dolutégravir est requis.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
A base de plantes SUPPLEMENTS					
St. millepertuis (Induction de P-gp et CYP)	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			HEPFRA est contre-indiqué avec St. millepertuis (voir section 4.3).	
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITEURS					
Atorvastatine (40 mg célibataire dose) + sofosbuvir / velpatasvir (400/ 100 mg une fois quotidiennement) ^d	<i>Observé:</i> Atorvastatine	↑ 1.7 (1,5, 1.9)	↑ 1,5 (1,5, 1.6)		Non dose ajustement de HEPFRA ou atorvastatine est requis.
Rosuvastatine	Interaction seulement étudié avec velpatasvir <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir			Co-administration de HEPFRA avec la rosuvastatine augmente la concentration de rosuvastatine, qui est associée à une augmentation risque de myopathie, y compris rhabdomyolyse.	
Rosuvastatine (dix mg célibataire dose)/ velpatasvir (100 mg une fois quotidiennement) ^d (Inhibition de l'OATP1B etBCRP)	<i>Observé:</i> Rosuvastatine	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2,5, 2.9)		Rosuvastatine, à un dose qui ne dépasse pas 10 mg, peut être administré avec HEPFRA.
	Effet sur velpatasvir exposition pas étudié <i>Attendu:</i> ↔ Velpatasvir				

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
Pravastatine	Interaction seulement étudié avec velpatasvir <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir				Non dose ajustement de HEPFRA ou pravastatine est requis.
Pravastatine (40 mg en une seule dose)/ velpatasvir (100 mg une fois quotidiennement) (Inhibition de OATP1B)	<i>Observé:</i> Pravastatine	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Effet sur velpatasvir exposition pas étudié <i>Attendu:</i> ↔ Velpatasvir				
Autre statines	<i>Attendu:</i> ↑ Statines				Interactions ne peut pas être exclu avec une autre HMG-CoA réductase inhibiteurs. En cas de co-administration avec HEPFRA, un suivi attentif pour les effets indésirables des statines, il faut être entrepris et une dose réduite des statines doivent être envisagées si requis.

NARCOTIQUE ANALGESIQUES

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Méthadone (entretien à la méthadone thérapie [30 à 130 mg tous les jours])/ sofosbuvir (400 mg une fois quotidiennement) ^d	R-méthadone	↔	↔	↔	Non dose ajustement de HEPFRA ou méthadone est requis.
	S-méthadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Méthadone	Interaction seulement étudié avec sofosbuvir <i>Attendu:</i> ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSUPPRESSEURS					
Ciclosporine (dose unique de 600 mg)/ sofosbuvir (400 mg célibataire dose) ^f	Ciclosporine	↔	↔		Non dose ajustement de HEPFRA ou la ciclosporine est nécessaire au début de co-administration. Après, fermer suivi et potentiel un ajustement posologique de la ciclosporine peut être requis.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporine (dose unique de 600 mg) ^f / velpatasvir (100 mg célibataire dose) ^d	Ciclosporine	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1,5, 2,7)		
Tacrolimus (dose unique de 5 mg) ^f / sofosbuvir (400 mg célibataire dose) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1.1 (0,84, 1,4)		Non dose ajustement de HEPFRA ou le tacrolimus est nécessaire au début de co-administration. Après, suivi étroit et potentiel un ajustement posologique du tacrolimus peut être
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1.1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimus	Effet sur velpatasvir exposition pas étudié. <i>Attendu:</i>				

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

	↔ Velpatasvir	requis.
--	---------------	---------

Médicament par domaines thérapeutiques/Possible Mécanisme de Interaction	Effets sur les niveaux de médicaments. Signifier rapport (90 % confiance intervalle) ^{a,b}				Recommandation concernant co-administration avec HEPFRA
	Actif	Cmax	AUC	Cmin	
ORAL CONTRACEPTIFS					
Norgestimate/éthinyloestradiol (norgestimation 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinyloestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg une fois quotidienne) ^d	Norelgestromine	↔	↔	↔	Non dose ajustement de oral contraceptifs est requis.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0,98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/éthinyloestradiol (norgestimation 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinyloestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg une fois quotidienne) ^d	Norelgestromine	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1.1)	

^a Signifier rapport (90 % CI) de co-administré médicament pharmacocinétique de étude

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

médicinal des produits seul ou dans combinaison. Non effet = 1h00.

b Toutes les études d'interaction menées

chez des volontaires sains.c

Administré sous le nom d'HEPFRA.

d Manque de pharmacocinétique interaction bornes 70-143%.

e Il s'agit de médicaments appartenant à une classe pour laquelle des interactions similaires pourraient être prédites.f

Bioéquivalence/Équivalence frontière 80-125%.

g Manque de pharmacocinétique interaction bornes 50-200%.

3.6 Fertilité, grossesse et lactation

Grossesse

Là sont Non ou limité montant de données (moins que 300 grossesse résultats) depuis le utiliser de le sofosbuvir,velpatasvir ou HEPFRA dans enceinte femmes.

Sofosbuvir

Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction.(voir section 5.3).

Il n'a pas été possible d'estimer pleinement les marges d'exposition atteintes pour le sofosbuvir chez le rat.à le exposition dans humains à le recommandé clinique dose (voir section 5.3).

Velpatasvir

Animal études ont montré un lien possible à toxicité pour

la reproduction (voir section 5.3). Comme un de
précaution mesure, HEPFRA utiliser est pas recommandé
pendant grossesse.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le sofosbuvir, les métabolites du sofosbuvir ou le velpatasvir sont excrétés chez l'homme.lait.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du velpatasvir et des métabolites du sofosbuvir dans lait.

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

La fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet d'HEPFRA sur la fertilité n'est disponible. Les études animales n'indiquent pas nocif effets de sofosbuvir ou velpatasvir sur la fertilité.

Si la ribavirine est co-administrée avec HEPFRA, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour ribavirine pour détaillé recommandations concernant grossesse, la contraception,

et allaitement maternel.

3.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

HEPFRA a Non ou négligeable influence sur le capacité à conduire et utiliser Machines.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Le profil d'innocuité d'HEPFRA a été déterminé dans le cadre d'études cliniques regroupées de phase 3 portant sur des patients atteints de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 VHC infection et dans le post-commercialisation paramètre. Non négatif médicament réactions à HEPFRA ont été identifiés à partir d'études cliniques. Dans le contexte post-commercialisation, les cas de graves une bradycardie et un bloc cardiaque ont été observés lorsque des produits contenant du SOF sont utilisés dans association avec l'amiodarone, et une réactivation du VHB a été observée chez des patients co-infectés par VHC/VHB suivant traitement avec AAD (voir section 4.4).

Résumé tabulé de négatif réactions

L'évaluation des effets indésirables d'HEPFRA est basée sur les données de sécurité issues des études cliniques et expérience post-commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le

tableau 5. Les effets indésirables sont répertorié ci-dessous par système organe classe et fréquence. Fréquences sont défini comme suit : très commun ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 5 : Négatif médicament réactions identifié avec HEPFRA

Fréquence	Négatif réaction médicamenteuse
<i>Gastro-intestinal troubles</i>	
Très commun	vomir ^{un}
<i>Peau et sous-cutané tissu troubles :</i>	
Commun	éruption cutanée ^b
Rare	angio-œdème ^b

- Négatif réaction était observé dans pédiatrique les patients vieilli 3 à < 6 années
- Négatif réaction identifié à travers post-commercialisation surveillance pour contenant du sofosbuvir/velpatasvir des produits

Description de choisi effets indésirables

Cardiaque arythmies

Des cas de bradycardie sévère et de bloc cardiaque ont été observés lors de traitements contenant du sofosbuvir. sont utilisés en association avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments réduisant la fréquence cardiaque (voir sections 4.4 et 4.5).

Problèmes dermatologiques

Fréquence pas connu: Stevens Johnson syndrome

Pédiatrique population

Les effets indésirables observés étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques d'HEPFRA dans adultes. Des

vomissements ont été observés comme effet indésirable très courant d'HEPFRA chez les patients pédiatriques. patients âgés de 3 à < 6 ans. L'évaluation de la sécurité d'HEPFRA chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus âgé est basé sur les données d'une étude clinique ouverte de phase 2 (étude 1143) qui a recruté 216 patients.OMS étaient traité avec sofosbuvir/velpatasvir pour 12 semaines.

Rapports de soupçonné effets indésirables

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié dans annexe V. _

3.9 Surdosage

Les doses documentées les plus élevées de sofosbuvir et de velpatasvir étaient une dose unique de 1 200 mg et une dose unique de 500 mg, respectivement. Dans ces études sur des volontaires adultes en bonne santé, il n'y a eu aucun effets observé à ces dose les niveaux. Le effets de plus haut doses/expositions sont pas connu.

Aucun antidote spécifique n'est disponible en cas de surdosage avec

HEPFRA. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour déceler des signes de toxicité. Le traitement du surdosage par HEPFRA consiste en un traitement général de soutien. mesures comprenant la surveillance des signes vitaux, ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. Hémodialyse peut efficacement retirer le prédominant circulé métabolite de le sofosbuvir, GS-331007, avec un taux d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse entraîne une élimination significative de le velpatasvir, depuis velpatasvir est très lié à plasma protéine.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: Antiviraux pour systémique utiliser;

Direct agissant antiviral, ATC code: J05AP55 Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentiel à la réplication virale. Le sofosbuvir est un promédicament nucléotidique qui subit une réaction intracellulaire. métabolisme pour former le triphosphate, analogue de l'uridine, pharmacologiquement actif (GS-461203), qui peut être incorporé dans VHC ARN par le NS5B polymérase et actes comme un chaîne terminateur.

GS-461203 (le actif métabolite de sofosbuvir) est ni l'un ni l'autre un inhibiteur de humain ADN etARN polymérase ni un inhibiteur de mitochondriale ARN polymérase.

Le velpatasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, essentielle à la fois à l'ARN la réplication et l'assemblage des virions du VHC. Sélection de résistance *in vitro* et études de résistance croisée indiquer velpatasvir cibles NS5A comme c'est mode d'action.

Antiviral activité

Les valeurs de concentration efficace à 50 % (EC₅₀) du sofosbuvir et du velpatasvir contre les virus complets ou Les réplicons chimériques codant pour les séquences NS5B et NS5A provenant des souches de laboratoire sont présentés dans Tableau 6. La CE₅₀ les valeurs du sofosbuvir et du velpatasvir contre des isolats cliniques sont présentées dans Tableau 7.

Tableau 6 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les laboratoires complets ou chimériques réplicons

Réplicon génotype	Sofosbuvir CE ₅₀ , nM ^{une}	Velpatasvir CE ₅₀ , nM ^{une}
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016c -
2b	15 ^u	0,002-0,006c -
3a	50	0,004

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

4a	40	0,009
4j	N / A	0,004
5a	15 ^d	0,021-0,054j -
6a	14b -	0,006-0,009
6e	N / A	0,130 ^j

N / A = Pas disponible

a Signifier valeur depuis plusieurs expériences de même laboratoire réplicon.

b Ecurie chimérique 1b réplicons portant NS5B gènes du génotype 2b, 5a ou 6a étaient utilisé pour essai.

c Données de divers souches de complet longueur NS5A réplicons ou chimérique NS5A réplicons portant pleine longueur NS5A gènes que contenir L31 ou M31 polymorphismes.

d Données depuis un chimérique NS5A réplicon portant NS5A aminé acides 9-184.

Tableau 7 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons transitoires contenant NS5A ou NS5B depuis clinique isole

Réplicon génotype	Réplicons contenant NS5B de clinique isole		Réplicons contenant NS5A depuis clinique isole	
	Nombre de cliniques isole	Médiane du sofosbuvir CE ₅₀ , nM (gamme)	Nombre de clinique isole	Velpatasvir médiane CE ₅₀ , nM (gamme)
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	N / A	N / A	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	N / A	N / A	5	0,002 (0,001-0,004)
4j	N / A	N / A	dix	0,007 (0,004-0,011)
4r	N / A	N / A	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	N / A	N / A	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	N / A	N / A	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	N / A	N / A	15	0,024 (0,005-0,433))

N / A = Pas disponible

La présence de 40 % de sérum humain n'a eu aucun effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit le anti-VHC activité de velpatasvir par 13 fois contre génotype 1a VHC réplicons.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec le velpatasvir n'a montré aucun effet antagoniste sur la réduction VHC ARN les niveaux dans réplicon cellules.

Résistance

Dans cellule culture

Des réplicons du VHC présentant une sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en culture cellulaire pour de multiples génotypes dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. Une sensibilité réduite au sofosbuvir a été associée avec la substitution primaire NS5B S282T dans tous les génotypes de réplicons examinés. Dirigé vers le site la mutagenèse de la substitution S282T dans les réplicons des génotypes 1 à 6 a conféré une réduction de 2 à 18 fois sensibilité au sofosbuvir et réduit la capacité de répllication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les tests biochimiques, la capacité du triphosphate actif du sofosbuvir (GS-461203) pour inhiber la polymérase NS5B recombinante des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a été réduite par rapport à sa capacité à inhiber la NS5B recombinante de type sauvage polymérase, comme indiqué par un 8,5- à 24 fois augmenter dans le 50% inhibiteur concentration (CI_{50}).

in vitro de répliquons du VHC présentant une sensibilité réduite au velpatasvir a été réalisée dans des cellules culture pour plusieurs génotypes dont 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variantes ont été sélectionnées à NS5A résistances associées aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93. Les variantes de résistances associées (RAV) sélectionnés dans 2 génotypes ou plus étaient F28S, L31I/V et Y93H. Mutagenèse dirigée sur site de Les RAV NS5A connus ont montré que les substitutions conférant une réduction > 100 fois du velpatasvir les sensibilités sont M28G, A92K et Y93H/N/R/W pour le génotype 1a, A92K pour 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. Non les substitutions individuelles testées sur les génotypes 2a, 4a ou 5a ont conféré une réduction > 100 fois sensibilité au velpatasvir. Les combinaisons de ces variantes ont souvent montré des réductions plus importantes susceptibilité à velpatasvir que célibataire RAV seul.

Dans clinique études

Études dans des patients sans cirrhose et patients avec rémunéré cirrhose

Dans une analyse groupée de patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée ayant reçu HEPFRA pendant 12 semaines dans trois études de phase 3, 12 patients (2 avec le génotype 1 et 10 avec le génotype 3) se sont qualifiés pour résistance analyse exigible à virologique échec. Un supplémentaire patient avec génotype 3 VHC infection au départ, il était réinfecté par le VHC de génotype 1a lors de l'échec virologique et a été exclu de l'étude. analyse virologique. Aucun patient infecté par le VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6 n'a

présenté de traitement virologique. échec.

Parmi les 2 patients en échec virologique de génotype 1, un patient avait un virus avec NS5A RAV Y93N émergent. et le autre patient avait virus avec émergent NS5A RAV L31I/V et Y93H à virologique échec.

Les deux les patients avait virus à ligne de base héberger NS5A Les RAV. Non NS5B nucléoside inhibiteur (NI) RAV étaient observé à échec dans le 2 les patients.

Parmi les 10 patients en échec virologique de génotype 3, Y93H a été observé chez les 10 patients en échec (6 avaient Y93H émerger après traitement et 4 les patients avait Y93H à ligne de base et après traitement). Non NS5B NI RAV étaient observé à échec dans le dix les patients.

Études dans les patients avec décompensé cirrhose

Dans un Phase 3 étude dans les patients avec décompensé cirrhose OMS reçu HEPFRA + RBV pour

Après 12 semaines, 3 patients (1 avec le génotype 1 et 2 avec le génotype 3) se sont qualifiés pour une analyse de résistance en raison de échec virologique. Aucun patient infecté par le VHC de génotype 2 ou 4 dans le groupe HEPFRA + RBV 12 semaines groupe expérimenté virologique échec.

Le 1 virologique échec patient avec génotype 1 VHC avait Non NS5A ou NS5B RAV à échec.

Parmi les 2 patients en échec virologique de génotype 3, un cas d'apparition du RAV Y93H NS5A à l'échec. Un autre Le patient présentait un virus avec Y93H au départ et un échec virologique et a également développé de faibles niveaux (< 5 %) de NS5B NI RAV N142T et E237G en cas de panne. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec non-respect à traitement.

Dans cette étude, 2 patients traités par HEPFRA pendant 12 ou 24 semaines sans ribavirine présentaient une NS5B émergente. S282T à faible les niveaux (< 5%) avec L159F.

Effet de ligne de base VHC associé à la résistance variantes sur traitement résultat

Études dans des patients sans cirrhose et patients avec rémunéré cirrhose

Des analyses ont été menées pour explorer l'association entre les RAV NS5A de base préexistants et traitement résultat pour les patients sans cirrhose ou avec rémunéré cirrhose dans trois phases 3 études cliniques (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 RAV NS5A ; 7 patients ont été exclus car aucun d'eux n'a obtenu de réponse virologique soutenue (SVR12) ni d'échec virologique et 5 patients supplémentaires ont été exclus en raison du séquençage du gène NS5A échoué. Dans l'analyse groupée des études de phase 3, le virus de 380 patients sur 1 023 (37 %) présentait un NS5A Les RAV. Génotype 2, 4, et 6 Infecté par le VHC les patients avait un plus haut

prévalence de NS5A RAV

(70%, 63% et 52%, respectivement) par rapport à génotype 1 (23%), génotype 3 (16%), et génotype 5 (18%) Infecté par le VHC les patients.

Les VAR de base n'ont eu aucun impact significatif sur les taux de RVS12 chez les patients infectés par les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 VHC, comme résumé dans le tableau 8. Patients infectés par le génotype 3 avec le NS5A RAV Y93H à ligne de base avait un inférieur SVR12 taux que les patients sans Y93H après traitement avec HEPFRA pour

12 semaines, comme résumé dans le tableau 9. Dans l'étude ASTRAL-3, le VAR Y93H a été détecté à ligne de base dans 9% des patients traité avec HEPFRA.

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

	HEPFRA 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2, 4, 5 ou 6	Total
Avec n'importe quel ligne de base NS5A RAV	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Sans ligne de base NS5A RAV	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tableau 9 : RVS12 chez les patients avec et sans Y93H de base,

seuil de 1 % (analyse de résistance Population Ensemble)**ASTRAL 3**

	HEPFRA 12 Semaines		
	Tous Sujets (n = 274)	Cirrhotique (n = 80)	Non cirrhotique (n = 197)
Dans l'ensemble	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% CI	92,9% à 98,0%	82,8% à 96,4%	92,8% à 98,6%
RVS avec Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% CI	63,9% à 95,5%	6,8% à 93,2%	69,6% à 98,8%
RVS sans Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% CI	94,3% à 98,9%	85,3% à 97,8%	95,9% à 99,9%

Le NS5B NI RAV S282T n'a été détecté dans la séquence NS5B de base d'aucun patient de la phase 3. études. Une RVS12 a été obtenue chez les 77 patients qui présentaient des VAR NS5B NI au départ, y compris N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, et S282G+V321I.

Études dans les patients avec décompensé cirrhose (CPT Classe B)

Des analyses ont été menées pour explorer l'association entre les RAV NS5A de base préexistants et résultats du traitement pour les patients atteints de cirrhose décompensée dans une étude de phase 3 (ASTRAL-4). De sur les 87 patients traités par HEPFRA + RBV, 85 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR NS5A ; 2 les patients étaient exclu comme ils ni l'un ni l'autre atteint SVR12 ni avait virologique échec. Parmi le patients ayant reçu un traitement par HEPFRA + RBV pendant 12 semaines, 29 % (25/85) des patients ont eu virus de base avec les RAV NS5A : 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) et 50 % (1/2) pour les patients avec génotype 1, 2, 3 et

4 le VHC, respectivement.

RVS12 chez les patients avec ou sans VAR NS5A à l'inclusion dans le groupe HEPFRA + RBV sur 12 semaines pour ce étude est montré dans Tableau dix.

Tableau dix: SVR12 dans patients avec ou sans ligne de base NS5A RAV par VHC génotype (étude ASTRAL-4)

	HEPFRA + RBV 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2 ou 4	Total
Avec n'importe quel ligne de base NS5A RAV	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Sans ligne de base NS5A RAV	98% (46/47)	91 % (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Le patient de génotype 3 unique qui présentait des VAR NS5A à l'inclusion et qui n'a pas réussi à atteindre une RVS12 avait un VAR NS5A.substitution Y93H à ligne de base ; pharmacocinétique données depuis ce patient était cohérent avec non-respect à traitement.

Trois patients du groupe HEPFRA + RBV pendant 12 semaines présentait des VAR NS5B NI à l'inclusion (N142T et L159F) et tous trois les patients atteint SVR12.

Pédiatrique population

La présence des RAV NS5A et NS5B n'a pas eu d'impact sur les

résultats du traitement ; tous les patients avec une ligne de base NS5A (n=29) ou NS5B NI (n=6) RAV atteint RVS suivant 12 semaines traitement avec HEPFRA.

Résistance croisée

in vitro suggèrent que la majorité des RAV NS5A qui confèrent une résistance au lédirasvir et le daclatasvir est resté sensible au velpatasvir. Le velpatasvir était pleinement actif contre le sofosbuvir substitution associée à la résistance S282T dans NS5B tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au velpatasvir les substitutions dans NS5A étaient entièrement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le velpatasvir étaient tous deux entièrement actif contre les substitutions associées à la résistance à d'autres classes d'antiviraux à action directe avec différents mécanismes d'action, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. L'efficacité d'HEPFRA n'a pas été évaluée chez les patients chez qui un traitement par autre régimes que inclure un NS5A inhibiteur.

Clinique efficacité et sécurité

L'efficacité d'HEPFRA a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients porteurs du génotype 1 à 6 du VHC. infection avec ou sans cirrhose compensée, une étude de phase 3 chez des patients de génotype 1 à 6 Infection par le VHC avec cirrhose décompensée, une étude de phase 3 chez des patients co-infectés VHC/VIH-1 avec

une infection par le VHC de génotype 1 à 6 et une étude de phase 2 chez des patients infectés par le VHC et atteints d'IRT exigeant dialyse, comme résumé dans Tableau 11.

Tableau 11 : Études menées avec HEPFRA chez des patients porteurs du génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 du VHCinfection

Etude	Population	Etude bras (Nombre de les patients traité)
ASTRAL-1	Génotype 1, 2, 4, 5 et 6 TN et TE, sans cirrhose ou avecrémunéré cirrhose	HEPFRA 12 semaines (624) Placebo 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 TN et TE, sans cirrhose ou avecrémunéré cirrhose	HEPFRA 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 TN et TE, sans cirrhose ou avecrémunéré cirrhose	HEPFRA 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)
ASTRAL-4	Génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6 TN et TE, avec CPT classe B décompensé cirrhose	HEPFRA 12 semaines (90) HEPFRA + RBV 12 semaines (87) HEPFRA 24 semaines (90)
ASTRAL-5	Génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6 TN et TE, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, avec VHC/VIH-1 co- infection	HEPFRA 12 semaines (106)
GS-US-342- 4062	TN et TE avec ou sans cirrhose, avec IRT exigeant dialyse	HEPFRA 12 semaines (59)

TN = naïf de traitement les patients; TE = expérimenté en traitement les patients (y compris ceux OMS avoir échoué un peginterféron alfa + à base de ribavirine régime avec ou sans un VHC protéase inhibiteur)

Le ribavirine dose était basé sur le poids (1 000 mg tous les jours administré dans deux divisé doses pour les patients < 75 kg et 1 200 mg pour ceux ≥ 75 kg) et administré dans deux divisé doses quand utilisé dans en association avec le sofosbuvir dans les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3 ou en association avec HEPFRA dans l'étude ASTRAL-4. Des ajustements posologiques de la ribavirine ont été effectués en fonction des informations de prescription de la ribavirine. Les valeurs sériques d'ARN du VHC ont été mesurées au cours des études cliniques en utilisant le test COBAS AmpliPrep/COBAS Tagman HCV (version 2.0) avec une limite inférieure de quantification (LLOQ) de 15 UI/mL. Réponse virologique soutenue (RVS12), définie comme l'ARN du VHC inférieure à la LLOQ 12 semaines après l'arrêt du traitement, était le critère d'évaluation principal pour déterminer le VHC guérir taux.

Etudes cliniques chez des patients sans cirrhose et des patients avec cirrhose compensée Génotype 1, 2, 4, 5 et 6 Infecté par le VHC adultes – ASTRAL-1 (étude 1138)

ASTRAL-1 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a évalué 12 semaines de traitement par HEPFRA par rapport à 12 semaines de placebo chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 Infection par le VHC. Les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4 ou 6 ont été randomisés selon un rapport de 5:1 pour traitement par HEPFRA pendant 12 semaines ou placebo pendant 12 semaines. Patients infectés par le VHC de génotype 5 étaient inscrits au groupe HEPFRA. La randomisation a été stratifiée par génotype du VHC (1, 2, 4, 6 et indéterminé) et le présence ou absence de cirrhose.

Les données démographiques et les caractéristiques de base étaient équilibrées entre le groupe HEPFRA et le groupe placebo. De sur les 740 patients traités, l'âge médian était de 56 ans (extrêmes : 18 à 82) ; 60 % des patients étaient des hommes ; 79 % étaient blancs, 9 % étaient noirs ; 21 % avaient un indice de masse corporelle de base

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

d'au moins 30 kg/m²; le proportions de les patients avec génotype 1, 2, 4, 5, ou 6 VHC infection étaient 53%, 17%, 19%, 5% et 7%, respectivement ; 69 % avaient des allèles non-CC IL28B (CT ou TT) ; 74 % avaient des taux initiaux d'ARN du VHC de à moins 800 000 UI/mL ; 19% avait rémunéré cirrhose; et 32% étaient expérimentés en traitement.

Le tableau 12 présente le SVR12 pour l'étude ASTRAL-1 par génotypes du VHC. Aucun patient dans le placebo groupe atteint SVR12.

Tableau 12 : SVR12 dans étude ASTRAL-1 par VHC génotype

	HEPFRA 12 semaines (n = 624)							
	Total (toutes 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)				
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)
Résultat pour les patients sans SVR12								
Sur-traitement	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41

virologique échec								
Rechute d'un	< 1% (2/6 23)	< 1% (1/2 09)	1% (1/1 18)	1% (2/3 27)	0/104	0/116	0/35	0/41
Autre ^b	1% (4/6 24)	1% (3/2 10)	0/118	1% (3/3 28)	0/104	0/116	3% (1/ 35)	0/41

GT = génotype

a Le dénominateur de rechute est le nombre de patients avec un ARN du VHC < LLOQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement. b Autre inclut les patients OMS n'a pas atteindre SVR12 et n'a pas rencontrer virologique échec critères.

Génotype 2 Infecté par le VHC adultes – ASTRAL-2 (étude 1139)
 ASTRAL-2 était une étude randomisée et ouverte étude que évalué 12 semaines de traitement avec HEPFRA par rapport à 12 semaines de traitement par SOF+RBV chez les patients infectés par le VHC de génotype 2. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir un traitement par HEPFRA pendant 12 semaines ou par SOF+RBV pendant 12 semaines. 12 semaines. La randomisation a été stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et de traitement antérieur. expérience (naïf de traitement *contre* ayant déjà reçu un traitement).

Les caractéristiques démographiques et de base étaient équilibrées dans les deux groupes de traitement. Sur les 266 chez les patients traités, l'âge médian était de 58 ans (extrêmes : 23 à 81 ans) ; 59 % des patients étaient des hommes ; 88% étaient Blanc, 7% étaient

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Noir; 33% avait un indice de masse corporelle de moins de 30 kg/m²; 62% avait des allèles non-CC IL28B (CT ou TT); 80% avait une charge virale de base VHC ARN les niveaux de moins de 800 000 UI/mL; 14% avait une cirrhose et 15% étaient expérimentés en traitement.

Tableau 13 présente le SVR12 pour le ASTRAL-2 étude.

Tableau 13 : SVR12 dans étude ASTRAL-2 (VHC génotype 2)

	HEPFRA 12 semaines (n = 134)	SOF+RBV 12 semaines (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Résultat pour les patients sans SVR12		
En cours de traitement virologique échec	0/134	0/132
Rechute ^a	0/133	5% (6/132)
Autre ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a Le dénominateur de rechute est le nombre de patients avec un ARN du VHC < LLOQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement. b Autre inclut les patients OMS n'a pas atteint le SVR12 et n'a pas rencontré les critères d'échec virologique.

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

Génotype 3 Infecté par le VHC adultes – ASTRAL-3 (étude 1140)
ASTRAL-3 était une étude randomisée et ouverte évaluant

12 semaines de traitement avec HEPFRA par rapport à 24 semaines de traitement par SOF+RBV chez les patients infectés par le VHC de génotype 3. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir un traitement par HEPFRA pendant 12 semaines ou par SOF+RBV pendant 12 semaines. 24 semaines. La randomisation a été stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et de traitement antérieur. expérience (naïf de traitement *contre* ayant déjà reçu un traitement).

Les caractéristiques démographiques et de base étaient équilibrées dans les deux groupes de traitement. Sur les 552 chez les patients traités, l'âge médian était de 52 ans (extrêmes : 19 à 76 ans) ; 62 % des patients étaient des hommes ; 89% étaient Blanc, 9% étaient Asiatique; 1% étaient Noir; 20% avait un indice de masse corporelle de à moins 30 kg/m²; 61 % avaient des allèles non-CC IL28B (CT ou TT) ; 70 % avaient des taux initiaux d'ARN du VHC d'au moins 800 000 UI/mL, 30% avait rémunéré cirrhose et 26% étaient expérimentés en traitement.

Tableau 14 présente le SVR12 pour le ASTRAL-3 étude.

Tableau 14 : SVR12 dans étude ASTRAL-3 (VHC génotype 3)

	HEPFRA 12 semaines	SOF+RBV 24 semaines (n = 275)
--	---------------------------	--------------------------------------

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

	nes (n = 277)	
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Résultat pour les patients sans SVR12		
En cours de traitement virologique échec	0/277	< 1% (1/275)
Rechute ^{a,un}	4% (11/276)	14% (38/272)
Autre ^p	1% (2/277)	5% (15/275)

a Le dénominateur de rechute est le nombre de patients avec un ARN du VHC < LLOQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement. b Autre inclut les patients OMS n'a pas atteindre SVR12 et n'a pas rencontrer virologique échec critères.

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

SVR12 pour choisi sous-groupes sont présenté dans Tableau 15.

Tableau 15 : SVR12 pour choisi sous-groupes dans étude ASTRAL-3 (VHC génotype 3)

	HEPFRA 12 semaines		SOF+RBV 24 semaines ^{par}	
	Naïf de traitement (n = 206)	Traitement- expérim enté(n = 71)	Naïf de traitement (n = 201)	Traitement- expérim enté(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)

un cinq les patients avec manquant cirrhose statut dans le SOF+RBV 24 semaine groupe étaient exclu depuis ce sous-groupe analyse.

Clinique études dans les patients avec décompensé cirrhose – ASTRAL-4 (étude 1137)

ASTRAL-4 était une étude randomisée et ouverte menée chez des

patients porteurs du génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 du VHC. infection et cirrhose CPT de classe B. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir un traitement par HEPFRA pendant 12 semaines, HEPFRA + RBV pendant 12 semaines ou HEPFRA pendant 24 semaines. La randomisation a été stratifiée par VHC génotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 et indéterminé).

Les caractéristiques démographiques et de base étaient équilibrées dans les groupes de traitement. Sur les 267 traités les patients, le médian âge était 59 années (gamme: 40 à 73); 70% de les patients étaient mâle; 90% étaient blancs, 6 % étaient noirs ; 42 % avaient un indice de masse corporelle de base d'au moins 30 kg/m². Les proportions des patients avec génotype 1, 2, 3, 4 ou 6 Le VHC était 78%, 4%, 15%, 3%, et < 1% (1 patient), respectivement. Aucun patient infecté par le VHC de génotype 5 n'a été recruté. 76% des patients avaient des allèles non-CC IL28B (CT ou TT) ; 56 % avaient des taux initiaux d'ARN du VHC d'au moins 800 000 UI/mL, 55 % avaient déjà été traités ; 90 % et 95 % des patients avaient un CPT de classe B cirrhose et Modèle pour Fin Scène Foie Maladie (MELD) score ≤ 15 à ligne de base, respectivement.

Tableau 16 présente le SVR12 pour le ASTRAL-4 étude par VHC génotype.

Tableau 16 : SVR12 dans étude ASTRAL-4 par VHC génotype

	HEPF RA 12 semai nes (n = 90)	HEPFRA + RBV12 semaines (n = 87)	HEPF RA 24 semai nes (n = 90)
Dans l'ensemble SVR12	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)
Génotype 2, 4 et 6	100% (8/8) ^{un}	100% (6/6) ^o	86% (6/7) ^c

un = 4 pour génotype 2 et n = 4

pour génotype 4.b n = 4 pour

génotype 2 et n = 2 pour génotype 4.

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

Le tableau 17 présente les résultats virologiques chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 3 dans le ASTRAL-4 étude.

Non les patients avec génotype 2, 4 ou 6 VHC infection expérimenté virologique échec.

Tableau 17 : Virologique résultat pour les patients avec génotype 1 et 3 VHC infection dans étude ASTRAL-4

	HEPFRA 12 semaines	HEPFRA + RBV 12 semaines	HEPFRA 24 semaines
--	-----------------------	-----------------------------	-----------------------

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Virologique échec (rechute et en traitement échec)			
Génotype 1_{une}	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Génotype 1_a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Génotype 1_b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Génotype 3	43% (6/14)	15% (2b / 13)	42% (5c / 12)
Autre^a	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a Non les patients avec génotype 1 VHC avait en traitement virologique échec.

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

c Un patient avait en traitement virologique échec.

d Autre comprend les patients OMS n'a pas atteindre SVR12 et n'a pas rencontrer virologique échec critères.

Modifications des paramètres trouvés dans le système de score CPT chez les patients obtenant une RVS12 dans ASTRAL-4 (tous 3 régimes) sont montré dans Tableau 18.

Tableau 18 : Changements dans CPT score paramètres depuis ligne de base à semaine 12 et 24 après traitement dans les patients atteindre SVR12, ASTRAL-4

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascite	Encéphalopathie
Après traitement Semaine 12 (N = 236), % (n/N)					
Diminué score (Amélioration)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Non changement	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Augmenté score (Détérioration)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Non évaluation	7	7	7	7	7
Après traitement Semaine 24 (N = 236), % (n/N)					
Diminué score (Amélioration)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Non changement	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Augmenté score (Détérioration)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Non évaluation	23	23	23	23	23

Note: La fréquence initiale des ascites était : 20 % aucune, 77 % légère/modérée, 3 % sévère
 Référence fréquence de l'encéphalopathie était : 38% aucun, 62% grade 1-2.

Clinique études dans les patients avec VHC/VIH-1 Co-infection – ASTRAL-5 (étude 1202)

ASTRAL-5 a évalué 12 semaines de traitement par HEPFRA chez des patients porteurs du génotype 1, 2, 3 ou 4 du VHC infection co-

infectée par le VIH-1 (VHC génotypes 5 et 6 autorisés, mais aucun de ces patients ont été incluses). Les patients suivaient un traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comprenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou abacavir/lamivudine administrés avec un ritonavir inhibiteur de protéase boosté (atazanavir, darunavir ou lopinavir), rilpivirine, raltégravir ou emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate /elvitégravir/cobicistat.

Parmi les 106 patients traités, l'âge médian était de 57 ans (extrêmes : 25 à 72) ; 86% des patients étaient mâle; 51 % étaient blancs ; 45 % étaient noirs ; 22 % avaient un indice de masse corporelle de base $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 19 malades (18 %) avaient une cirrhose compensée ; et 29 % avaient déjà reçu un traitement. La moyenne globale des CD4+ compter était 598 cellules/ μL (gamme: 183–1513 cellules/ μL).

Tableau 19 présente le SVR12 pour le ASTRAL-5 étude par VHC génotype.

Tableau 19 : SVR12 dans étude ASTRAL-5 par VHC génotype

	HEPFRA 12 semaines (n = 106)						
	Total (toutes les GT)(n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Total (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Résultat pour des patients sans RVS							
Sur-traitement virologique échec	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Rechute d'un	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 Le dénominateur de rechute est le nombre de patients avec un ARN du VHC < LLOQ lors de leur dernière évaluation en cours de traitement. b Autre inclut les patients OMS n'a pas atteint SVR12 et n'a pas rencontré virologique échec critères.

La RVS12 a été atteinte chez 19/19 patients atteints de cirrhose. Aucun patient n'a eu de rebond du VIH-1 au cours de l'étude, et CD4+ compte étaient écurie pendant traitement.

Clinique études dans les patients avec Rénal Dépréciation – étude 4062
L'étude 4062 était une étude clinique ouverte évaluant 12 semaines de traitement par HEPFRA chez 59 Patients infectés par le VHC

atteints d'IRT nécessitant une dialyse. Les proportions de patients porteurs des génotypes 1, 2, Les infections par le VHC 3, 4, 6 ou indéterminées étaient respectivement de 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 % et 9 %. Au départ, 29 % des patients avaient une cirrhose, 22 % avaient déjà reçu un traitement, 32 % avaient reçu un rein greffe, 92 % étaient sous hémodialyse et 8 % sous dialyse péritonéale ; durée moyenne sous dialyse était de 7,3 ans (intervalle : 0 à 40 ans). Le taux global de RVS était de 95 % (56/59) ; des trois patients qui n'ont pas atteint la RVS12, un avait terminé le traitement HEPFRA et a rechuté et deux n'ont pas atteint virologique échec critères.

Pédiatrique population

L'efficacité de 12 semaines de traitement par sofosbuvir/velpatasvir chez les patients pédiatriques infectés par le VHC âgés de 3 ans et plus a été évalué dans une étude clinique ouverte de phase 2 menée auprès de 214 patients atteints du VHC.infection.

Les patients vieill 12 à < 18 Années:

Sofosbuvir/velpatasvir était évalué dans 102 les patients vieill 12 à <18 années avec génotype 1, 2, 3, 4, ou 6 Infection par le VHC. Au total, 80 patients (78 %) étaient naïfs de traitement et 22 patients (22 %) étaient expérimentés en traitement. L'âge médian était de 15 ans (intervalle : 12 à 17) ; 51% des patients étaient femelle; 73 % étaient blancs, 9 % noirs et 11 % asiatiques ; 14 % étaient hispaniques/latinos ; signifier corps masse indice était 22,7 kg/ m² (gamme: 12.9 à 48,9 kg/m²); signifier poids était 61 kg

(plage de 22 à 147 kg) ; 58 % avaient des taux initiaux d'ARN du VHC supérieurs ou égaux à 800 000 UI/mL ; les proportions de sujets infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6 étaient de 74 %, 6 %, 12 %, 2 % et 6 %, respectivement; aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (89 %) avaient été infectés à travers verticale transmission.

Le taux de RVS était de 95 % dans l'ensemble (97/102), de 93 % (71/76) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et 100 % chez les patients présentant le génotype 2 (6/6), le génotype 3 (12/12), le génotype 4 (2/2) et le génotype 6 (6/6) Infection par le VHC. Un patient ayant arrêté prématurément le traitement a rechuté ; les quatre autres patients qui l'ont fait pas atteindre SVR12 a fait pas rencontrer virologique échec critères (par exemple, perdu à suivi).

Les patients vieillissants 6 à < 12 Années:

Le sofosbuvir/velpatasvir a été évalué chez 71 patients âgés de 6 à <12 ans présentant les génotypes 1, 2, 3 et 4. VHC infection. UN total de 67 les patients (94%) étaient naïf de traitement et 4 les patients (6%) étaient traitement-expérimenté. L'âge médian était de 8 ans (intervalle : 6 à 11) ; 54 % des patients étaient des femmes ; 90% étaient Blanc, 6% étaient Noir, et 1% étaient Asiatique; dix% étaient Hispanique/Latino ; signifier corps masse indice était 17,4 kg/m² (plage : 12,8 à 30,9 kg/m²) ; le poids moyen était de 30 kg (intervalle de 18 à 78 kg) ; 48 % avaient une ligne de base Taux d'ARN du VHC supérieurs ou égaux à 800 000 UI par mL ; les

proportions de patients atteints Les infections par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 étaient respectivement de 76 %, 3 %, 15 % et 6 % ; aucun patient n'a eu connu cirrhose. Le majorité de les patients (94%) avait a été infecté à travers verticale transmission.

Le taux de RVS était de 93 % globalement (66/71), 93 % (50/54) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 91 % (10/11) chez les patients infectés par le VHC de génotype 3, et 100 % chez les patients de génotype 2 (2/2) et Infection par le VHC de génotype 4 (4/4). Un sujet a présenté un échec virologique pendant le traitement ; les quatre autres patientsOMS a fait pas atteindre SVR12 a fait pas rencontrer virologique échec critères (par exemple, perdu à suivi).

Les patients âgé de 3 ans à < 6 ans:

Le sofosbuvir/velpatasvir a été évalué chez 41 sujets naïfs de traitement âgés de 3 ans à <6 ans présentant génotype 1, 2, 3, et 4 Infection par le VHC. Le médian âge était 4 années (plage : 3 à 5) ; 59% de le les sujets étaient des femmes ; 78 % étaient blancs et 7 % étaient noirs ; 10 % étaient hispaniques/latinos ; corps méchant l'indice de masse était de 17,0 kg/m² (plage : 13,9 à 22,0 kg/m²) ; le poids moyen était de 19 kg (plage : 13 à 35 kg) ; 49% avait une ligne de base VHC ARN les niveaux \geq 800 000 UI par mL ; le proportions de sujets avec génotype 1,2, 3 ou 4 infections par le VHC étaient respectivement de 78 %, 15 %, 5 % et 2 % ; aucun sujet n'avait de cirrhose connue. Le majorité de sujets (98%) avait a été infecté à travers verticale transmission.

Le taux de RVS était de 83 % globalement (34/41), 88 % (28/32) chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1, 50 % (3/6) chez les sujets infectés par le VHC de génotype 2, et 100 % chez les sujets de génotype 3 (2/2) et génotype 4 (1/1) infection par le VHC. Aucun sujet n'a présenté d'échec virologique ou de rechute pendant le traitement. Les sept sujets n'ayant pas obtenu une RVS12 ne répondaient pas aux critères d'échec virologique (par exemple, perdus de vue) en haut).

Âgé

Les études cliniques d'HEPFRA 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 âgés de ≥ 65 ans étaient similaires à ceux de patients < 65 années de l'âge, à travers traitement groupes.

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été évaluées dans sujets adultes en bonne santé et chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale de HEPFRA, sofosbuvir était absorbé rapidement et le culminer médian plasma la concentration était observé 1 heure après l'administration. La concentration

plasmatique maximale médiane de GS-331007 a été observée 3 heures après l'administration. Velpatasvir médian culminer concentrations étaient observé à 3 heures post-dose.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, la valeur moyenne à l'état d'équilibre ASC_{0-24} pour sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1 428) et velpatasvir (n = 1 425) étaient 1 260, 13 970 et 2 970 ng·h/mL, respectivement. C_{max} à l'état d'équilibre pour le sofosbuvir, le GS-331007 et le velpatasvir étaient respectivement de 566, 868 et 259 ng/mL. Sofosbuvir et GS-331007 ASC_{0-24} et C_{max} étaient similaires dans en bonne santé adulte sujets et les patients avec VHC infection. Relatif à en bonne santé sujets (n = 331), velpatasvir ASC_{0-24} et C_{max} étaient respectivement 37 % et 41 % inférieurs chez les patients infectés par le VHC. les patients.

Effets de nourriture

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration d'une dose unique d'HEPFRA avec une teneur modérée en graisses (~ 600 kcal, 30 % de matières grasses) ou riche en matières grasses (~ 800 kcal, 50 % de matières grasses) a entraîné une augmentation de 34 % et 21 % velpatasvir AUC_{0-inf} , respectivement, et une augmentation de 31 % et 5 % de la C_{max} du velpatasvir, respectivement. Le repas modéré ou riche en graisses augmentation de l'ASC du sofosbuvir $_{0-inf}$ de 60 % et 78 %, respectivement, mais n'a pas affecter considérablement la C_{max} du sofosbuvir. Le repas modéré ou

riche en graisses n'a pas modifié le GS-331007 ASC_{0-inf}, mais abouti à un 25% et 37% diminuer dans son C_{max}, respectivement. Le réponse les taux dans Phase 3 études étaient semblables dans Infecté par le VHC les patients OMS reçu HEPFRA avec nourriture ou sans nourriture. HEPFRA peut être administré sans égard à nourriture.

Distribution

Le sofosbuvir est lié à environ 61 à 65 % aux protéines plasmatiques humaines et la liaison est indépendante de la concentration du médicament dans la plage de 1 µg/mL à 20 µg/mL. La liaison protéique du GS-331007 était minime dans le plasma humain. Après une dose unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le sang à plasma rapport de [¹⁴C]-radioactivité était environ 0,7.

Le velpatasvir est lié à > 99,5 % aux protéines plasmatiques humaines et sa liaison est indépendante du médicament. concentration sur le gamme de 0,09 µg/mL à 1.8 µg/mL.

Après un célibataire 100 mg dose de [¹⁴C]-velpatasvir dans en bonne santé sujets, le sang à plasma rapport de [¹⁴C]-radioactivité à distance entre 0,52 et 0,67.

Biotransformation

Le sofosbuvir est largement métabolisé dans le foie pour former le

nucléoside pharmacologiquement actif. triphosphate analogique GS-461203. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle de le fragment ester carboxylique catalysé par la cathepsine A humaine (CatA) ou la carboxylestérase 1 (CES1) et clivage du phosphoramidate par la protéine de liaison aux nucléotides de la triade histidine 1 (HINT1), suivi de phosphorylation par la voie de biosynthèse des nucléotides pyrimidine. La déphosphorylation entraîne la formation du métabolite nucléosidique GS-331007 qui ne peut pas être rephosphorylé efficacement et manque activité anti-VHC *in vitro*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1 ou CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, et CYP2D6 enzymes. Après un célibataire

La dose orale de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, GS-331007 représentait environ > 90 % de la dose totale systémique exposition.

Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4 à renouvellement lent. Suite à un seul dose de 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, le majorité (> 98%) de radioactivité dans plasma était parent médicament.

Le velpatasvir monohydroxylé et déméthylé étaient les métabolites identifiés chez l'homme. plasma. Inchangé velpatasvir est le majeure espèces présent dans fèces.

Élimination

Après une dose orale unique de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, récupération totale moyenne de la [¹⁴C]-radioactivité était supérieur à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans l'urine, les fèces, et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans l'urine était du GS-331007. (78 %) tandis que 3,5 % ont été récupérés sous forme de sofosbuvir. Ces données indiquent que la clairance rénale est le principal voie d'élimination du GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 suivant administration d'HEPFRA étaient 0,5 et 25 heures, respectivement.

Suivant un célibataire 100 mg oral dose de [¹⁴C]-velpatasvir, signifier total récupération de le [¹⁴C]-radioactivité était de 95 %, qui consiste de environ 94% et 0,4% rétabli depuis le fèces et l'urine, respectivement. Le velpatasvir inchangé était la principale espèce présente dans les fèces, représentant une moyenne de 77% de le administré dose, suivi par velpatasvir monohydroxylé (5,9%) et velpatasvir desméthylé (3,0 %). Ces données indiquent que l'excrétion biliaire du médicament parent était un facteur majeur voie d'élimination du velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après administration d'HEPFRA était environ 15 heures.

Linéarité/non-linéarité

Velpatasvir AUC augmente dans un presque dose proportionnel manière sur le dose gamme de 25mg à 150 mg. Sofosbuvir et GS-

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

331007 AUC sont près proportionnel à la dose sur le dose gamme de 200 mg à 1 200 mg.

Dans vitro potentiel pour sofosbuvir/velpatasvir drogue-drogue interaction

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats des transporteurs de médicaments P-gp et BCRP, contrairement au GS-331007. Le velpatasvir est également un substrat de l'OATP1B. *In vitro*, ralentissement du métabolisme du velpatasvir par CYP2B6, CYP2C8, et CYP3A4 était observé.

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 et ses l'implication dans les interactions médicamenteuses avec ces transporteurs est principalement limitée au processus de absorption. À des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur de la fonction hépatique. transporteurs pompe d'exportation de sel biliaire (BSEP), protéine cotransporteuse de taurocholate de sodium (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ou transporteur de cations organiques (OCT) 1, transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3, protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2) ou protéine d'extrusion multidrogue et toxine (MATE) 1, ou CYP ou uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 enzymes.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et 1er octobre. GS-331007 est pas un inhibiteur de OAT1,

2 octobre, et MATE1.

Pharmacocinétique dans spécial populations

Course et genre

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à la race ou au sexe n'a été identifiée pour le sofosbuvir, GS-331007 ou le velpatasvir.

Âgé

L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC a montré que dans la tranche d'âge (18 à 82 années) analysé, âge a fait pas avoir un cliniquement pertinent effet sur le exposition à le sofosbuvir, GS-331007, ou velpatasvir.

Rénal déficience

Un résumé de l'effet de divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions du composants d'HEPFRA par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, comme décrit dans le texteci-dessous, sont fourni dans Tableau 20.

Tableau 20 : Effet de Varier Degrés de Rénal Dépréciation sur Expositions (AUC) de Sofosbuvir,GS-331007, et Velpatasvir Par rapport à Sujets avec Normale Rénal Fonction

	VHC négatif Sujets					Infecté par le VHC Sujets	
	Bénin RI (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/ 1,73 m ²) -	Modéré RI (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/ 1,73 m ²) -	Grave RI (DFGe < 30 mL/min/ 1,73 m ²) -	IRI Exiger Dialyse		Grave RI (DFGe < 30 mL/ min/1, 73 m ²) -	IRI Exiger Dialyse
				Dose 1 heure Avant Dialyse	Dose 1 heure Après Dialyse		
Sofosbuvir	1,6 fois↑	2,1 fois↑	2,7 fois↑	1,3 fois↑	1,6 fois↑	~2 fois↑	1,8 fois↑
GS-331007	1,6 fois↑	1,9 fois↑	5,5 fois↑	≥ 10 fois↑	≥ 20 fois↑	~7 fois↑	18 fois↑
Velpatasvir	-	-	1,5 fois↑	-	-	-	1,4 fois↑

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes séronégatifs pour le VHC présentant un DFGe léger ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modéré (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) - et les patients avec IRT exigeant hémodialyse suivant un célibataire 400 mg dose de le sofosbuvir, relatif à les patients avec normale rénal fonction (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²). Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse avec une extraction coefficient d'environ 53%. Après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, un traitement de 4 heures hémodialyse supprimé 18% de administré dose.

Chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère et traités par sofosbuvir 200 mg avec ribavirine (n=10) ou sofosbuvir 400 mg avec ribavirine (n=10) pour 24 semaines ou lédipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) pendant 12 semaines, la pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007 était conforme à celle observé dans VHC négatif adulte les patients avec grave rénal déficience.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir dans le traitement du VHC négatif les patients avec grave rénal déficience (DFGe < 30 mL/min par Cockcroft-Gault).

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir a été étudiée chez des patients infectés par le VHC patients atteints d'IRT nécessitant une dialyse traités par HEPFRA (n = 59) pendant 12 semaines, et comparés à les patients sans rénal déficience dans le sofosbuvir/velpatasvir Phase 2/3 études.

Hépatique déficience

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après une administration de 400 mg de sofosbuvir pendant 7 jours chez Patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (classes CPT B et C). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'ASC du sofosbuvir est de 0 à 24. était de 126 % et 143 % plus élevé en cas d'insuffisance

hépatique modérée et sévère, tandis que l'ASC du GS-331007 est de 0 à 24 était de 18% et 9% plus élevé, respectivement. L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients adultes infectés par le VHC a indiqué que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à sofosbuvir et GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir dans le traitement du VHC. patients adultes négatifs présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (classes CPT B et C). Par rapport chez les sujets ayant une fonction hépatique normale, l'exposition plasmatique totale au velpatasvir (ASC_{inf}) était similaire chez les patients avec modéré ou grave hépatique déficience. Population pharmacocinétique analyse dans

Les patients infectés par le VHC ont indiqué que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'avait aucun effet clinique pertinent effet sur le exposition à velpatasvir (voir section 4.2).

Corps poids

Dans adultes, corps poids a fait pas avoir un cliniquement significatif effet sur sofosbuvir ou velpatasvir exposition selon à un population pharmacocinétique analyse.

Pédiatrique population

Expositions au sofosbuvir, au GS-331007 et au velpatasvir chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus recevoir des

doses orales une fois par jour de sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg ou 150 mg/37,5 mg par jour étaient similaires à celles des adultes recevant des doses une fois par jour de sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans n'a pas été établie (voir section 4.2).

5.3 Préclinique sécurité données

Sofosbuvir

Exposition à sofosbuvir dans rongeur études pourrait pas être détecté probable exigible à haut estérase activité et exposition à le majeur métabolite GS-331007 était plutôt utilisé à estimation exposition marges.

Sofosbuvir était pas génotoxique dans un batterie de *dans vitro* ou *dans vivre* des analyses, y compris bactérien mutagénicité, aberration chromosomique utilisant des lymphocytes du sang périphérique humain et des souris *in vivo* analyses du micronoyau. Aucun effet tératogène n'a été observé sur la toxicité pour le développement du rat et du lapin. études avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a eu aucun effet indésirable sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture dans le rat pré- et postnatal développement étude.

Sofosbuvir était pas un cancérigène dans le 2 ans souris et rat cancérogénicité études à GS-331007 expositions en haut à 15 et 9 fois, respectivement, plus haut que humain exposition.

Velpatasvir

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique dans une batterie de tests *in vitro* ou *in vivo*, y compris des tests bactériens. mutagénicité, aberration chromosomique sur lymphocytes du sang périphérique humain et rat *in vivo* micronoyau essais.

Le velpatasvir n'était pas cancérigène chez la souris transgénique rasH2 âgée de 6 mois et le rat âgé de 2 ans études de cancérogénicité à des expositions au moins 50 fois et 5 fois supérieures à l'exposition humaine, respectivement.

Le velpatasvir n'a eu aucun effet indésirable sur l'accouplement et la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez études de toxicité pour le développement du velpatasvir chez la souris et le rat à des expositions d'ASC d'environ 31- et 6 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Cependant, un éventuel effet tératogène a été indiqué chez le lapin où une augmentation des malformations viscérales totales a été observé chez les animaux exposés à des expositions d'ASC jusqu'à 0,7 fois supérieures à l'exposition humaine recommandée. dose clinique. La pertinence humaine de cette

découverte n'est pas connue. Le velpatasvir n'a eu aucun effet indésirable sur comportement, reproduction ou développement de la progéniture chez le rat développement pré et postnatal étude à des expositions d'ASC environ 5 fois supérieures à l'exposition humaine à la valeur recommandée clinique dose.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Granulés cœur

Copovidone

(E1208)

Lactose

monohydraté

Cellulose

microcristalline (E460)

Croscarmellose

sodique (E468) Silice

colloïdale anhydre

(E551) Magnésium

stéarate (E470b)

Pelliculage

Hypromellose

(E464) Dioxyde

de titane (E171)

Macrogol

(E1521)

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Copolymère basique de méthacrylate de butyle (E1205) Talc (E553b) Stéarique acide (E570)
Colloïdal anhydre silice (E551)
L-tartrique acide (E334)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère vie

3 années.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicament ne fait pas exiger n'importe quel spécial stockage conditions.

5.5 Nature et Contenu de récipient

Polyester/aluminium/polyéthylène film sachets dans cartons. Chaque carton contient 28 sachets.

5.6 Spécial précautions pour élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales exigences.

6. COMMERCIALISATION AUTORISATION TITULAIRE

FRAPHARMA
Sciences Irlande
UCCarrigtohill
Comté Liège,
T45 DP77
Irlande

7. COMMERCIALISATION AUTORISATION NOMBRES)

UE/1/16/1
116/004
UE/1/16/1
116/003

**8. DATE DE D'ABORD AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE LE
AUTORISATION**

Date de première
autorisation : 06 juillet
2016 Date de dernier

renouvellement: 22 Mars

2021

9. **DATE DE RÉVISION DE LE TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Association Européenne des Médicaments.

Agence

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRER**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**
- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATION AUTORISATION**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET EFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

A. FABRICANT RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRERNom et adresse de le fabricant responsable de lot libérer

Galaad les sciences Irlande UC
Parc commercial et
technologique IDA
Carrigtohill
Comté
de Cork
IRLAND
E

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit). Caractéristiques, section 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique sécurité mise à jour rapports (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le

premier PSUR de ce produit dans un délai de 6 mois. après autorisation. Par la suite, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (MAH) devra soumettre le PSUR pour ce produit conformément aux exigences énoncées dans la liste des dates de référence de l'Union (EURDliste) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée au Parlement européen. médicaments portail Web.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET EFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque gestion plan (RPM)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requises et interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et n'importe lequel convenu subséquent mises à jour de la RMP.

Un mis à jour PGR devrait être soumis :

- À la demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçus pouvant

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou résultant de un important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être atteint.

ANNEXE III

**ÉTIQUETAGE ET FORFAIT
BROCHURE**

A. ÉTIQUETAGE

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE AND CARTON LABELLING

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

HEPFRA 400 mg/100 mg

comprimés pelliculés

sofosbuvir/velpatasvir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé tablette contient 400 mg sofosbuvir et 100 mg velpatasvir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Lisez la notice avant

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

utilisation.Oral utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue et atteindre de enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

FRAPHARMA
Sciences Irlande
UCCarrigtohill
Comté Liège,
T45 DP77

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Irlande

12. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

UE/1/16/1116/001

13. **BATCH NUMBER**

Parcelle

14. **GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

15. **INSTRUCTIONS ON USE**

16. **INFORMATION IN BRAILLE**

HEPFRA 400 mg/100 mg comprimés [Extérieur emballage seulement]

17. **UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D code à barre portant le unique identifiant inclus.

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

P

C

S

N

N.

N.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE AND CARTON LABELLING

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

HEPFRA 200 mg/50 mg

comprimés pelliculés

sofosbuvir/velpatasvir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé tablette contient 200 mg sofosbuvir et 50 mg velpatasvir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Lisez la notice avant

utilisation.Oral utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue et atteindre de enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Galaad les
sciences Irlande
UCCarrigtohill
Comté Liège,
T45 DP77
Irlande

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1116/002

13. BATCH NUMBER

Parcelle

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

16. INFORMATION IN BRAILLE

HEPFRA 200 mg/50 mg comprimés [Extérieur emballage seulement]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D code à barre portant le unique identifiant inclus.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

P

C

S

N

N.

N.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON LABELLING

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque sachet contient 200 mg sofosbuvir et 50 mg velpatasvir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose. Voir la brochure pour plus loin information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 sachets contenant recouvert granulés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Lisez la notice avant

utilisation.Oral utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue et atteindre de enfants.

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

FRAPHARMA
Sciences Irlande
UCCarrigtohill
Comté Liège,
T45 DP77
Irlande

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1116/004 28 sachets

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

13. BATCH NUMBER

Parcelle

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

HEPFRA 200 mg/50 mg recouvert granulés dans sachet [Extérieur
emballage seulement]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D code à barre portant le unique identifiant inclus.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

P
C
S

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

N

N.

N.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNIT

SACHET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

HEPFRA 200 mg/50 mg
granulés enrobés en sachet
sofosbuvir/velpatasvir
Oral utiliser

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP.

4. BATCH NUMBER

Parcelle

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

6. OTHER

FRAPHARMA

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON LABELLING****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

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

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose. Voir la brochure pour plus loin information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 sachets contenant recouvert granulés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Lisez la notice avant

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

utilisation.Oral utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue et atteindre de enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

FRAPHARMA
Sciences Irlande
UCCarrigtohill
Comté Liège,
T45 DP77
Irlande

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

UE/1/16/1116/003 28 sachets

13. BATCH NUMBER

Parcelle

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

16. INFORMATION IN BRAILLE

HEPFRA 150 mg/37,5 mg recouvert granulés dans sachet [Extérieur
emballage seulement]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D code à barre portant le unique identifiant inclus.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

P

C

S

N

N.

N.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNIT

SACHET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Oral utiliser

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP.

4. BATCH NUMBER

Parcelle

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

FRAPHARMA

B. EMBALLER BROCHURE

**Emballer brochure: Information
pour le utilisateur**

HEPFRA 400 mg/100 mg

pelliculé comprimés

HEPFRA 200 mg/50 mg

comprimés pelliculés

sofosbuvir/velpatasvir

Lire tous de ce brochure soigneusement Avant toi commencer prise ce médecine parce qu'il contient important information pour toi.

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, poser ton médecin ou pharmacien.
- Ce médecine a a été prescrit pour toi seulement. Faire pas passer il sur à autres. Il peut nuire eux, même si leurs signes de maladie sont le même comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibles effets pas répertorié dans ce brochure. Voir section 4.

Quoi est dans ce dépliant

1. Quoi HEPFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre HEPFRA
3. Comment à prendre HEPFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin HEPFRA
6. Contenu de la paquet et autre information

Si HEPFRA a été prescrit à votre enfant, veuillez noter que toutes les informations contenues dans cette notice est adressé à ton enfant (dans ce cas s'il te plaît lire "ton enfant" au lieu de "toi").

1. Quoi HEPFRA est et quoi il est utilisé pour

HEPFRA est un médicament qui contient les principes actifs sofosbuvir et velpatasvir. HEPFRA est donné à traiter chronique (à long terme) hépatite C virus infection dans adultes et enfants vieillis 3 années et plus vieux.

Les substances actives de ce médicament agissent ensemble en bloquant deux protéines différentes que le virus besoins à grandir et reproduire lui-même, en permettant le infection à être en permanence éliminé depuis le corps.

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prendrez avec HEPFRA. Si toi avoir n'importe lequel des questions à propos ton médicaments, s'il te plaît demander ton médecin ou pharmacien.

2. Ce que vous devez savoir avant de prendre HEPFRA Faire ne pas prendre HEPFRA

- **Si vous êtes allergique** au sofosbuvir, au velpatasvir ou à l'un

des autres composants contenus dans ce médicament
(répertorié dans section 6 de cela brochure).

□ Si ce s'applique à toi, **faire ne pas prendre HEPFRA et de dire ton médecin immédiatement.**

- **Si toi sont en ce moment prise n'importe lequel de ce qui suit médicaments:**
 - **rifampicine** et **rifabutine** (antibiotiques utilisé à traiter infections, y compris tuberculose);
 - **St. Jean moût** (à base de plantes médecine utilisé à traiter dépression);
 - **carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne**
(médicaments utilisé à traiter épilepsie et prévenir convulsions).

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin si toi:

- **avoir foie problèmes** autre que depuis hépatite C, pour exemple
 - **si vous avez** une infection actuelle ou antérieure par le virus **de l'hépatite B** , puisque votre médecin peut vouloir à vous surveiller plus étroitement;
 - **si toi avoir avait un foie transplantation**
- **avez des problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse rénale**, car HEPFRA n'a pas été complètement testé dans les patients avec quelques grave rein problèmes;
- **vous suivez un traitement contre une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, car votre médecin peut vouloir à vous surveiller plus étroitement.

Parler à ton médecin ou pharmacien avant prise HEPFRA si:

- vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers

mois, le médicament amiodarone pour traiter des battements de cœur irréguliers, car cela peut entraîner un ralentissement de votre rythme cardiaque potentiellement mortel. Votre médecin vous pouvez envisager différents traitements si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par HEPFRA est nécessaire, toi peut exiger supplémentaire cœur surveillance.

- vous souffrez de diabète. Vous devrez peut-être surveiller de plus près votre glycémie et/ou ajustement de ton diabète médicaments après départ HEPFRA. Quelques patients diabétiques avoir avez présenté un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après le début du traitement par médicaments comme HEPFRA.

Informez immédiatement votre médecin si vous prenez actuellement ou avez pris au cours des derniers mois des médicaments.pour cœur problèmes et pendant traitement toi expérience:

- lent ou irrégulier battement de coeur, ou cœur rythme problèmes;
- essoufflement de haleine ou détérioration de existant essoufflement de haleine;
- douleur thoracique;
- étourdissements;
- palpitations;
- près évanouissement ou évanouissement.

Sang essais

Ton médecin volonté test ton sang avant, pendant et après ton traitement avec HEPFRA. Ce est donc que:

- Ton médecin peut décider si toi devrait prendre HEPFRA et pour comment long;
- Votre médecin peut confirmer que votre traitement a fonctionné et que vous n'avez plus l'hépatite C.virus.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 3 ans.

L'utilisation d'HEPFRA chez les patients sous 3 années de l'âge a pas a été étudié.

Autre médicaments et HEPFRA

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

La warfarine et d'autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K sont utilisés pour fluidifier le sang. Ton médecin peut besoin à augmenter le fréquence de ton sang essais à vérifier comment Bien ton sang peut caillot.

Votre fonction hépatique peut changer avec le traitement de l'hépatite C et peut donc affecter d'autres médicaments (par exemple, médicaments utilisés pour supprimer votre système immunitaire, etc.). Votre médecin devra peut-être étroitement moniteur ces autre médicaments toi sont prise et faire ajustements après départ HEPFRA.

Si toi sont pas bien sûr parler à ton médecin ou pharmacien.

Quelques médicaments devrait pas être pris avec HEPFRA.

- **Ne prendre avec aucun autre médicament contenant du sofosbuvir, l'un des principes actifs dans HEPFRA.**

Dire ton médecin ou pharmacien si tu sont prise n'importe lequel de la médicaments ci-dessous:

- **amiodarone** utilisé à traiter irrégulier pulsations cardiaques;
- **rifapentine** (antibiotique utilisé à traiter infections, y compris tuberculose);
- **oxcarbazépine** (médicament utilisé à traiter épilepsie et prévenir convulsions);
- **fumarate de ténofovir disoproxil** ou tout médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, utilisé à traiter VIH infection et chronique hépatite B ;
- **éfavirenz** utilisé à traiter VIH infection;
- **digoxine** utilisé à traiter cœur conditions;
- **dabigatran** utilisé à mince le sang;
- **modafinil** utilisé à traiter dormir troubles;
- **rosuvastatine** ou **autre statines** utilisé à traiter haut cholestérol.

Prendre HEPFRA avec l'un de ces médicaments peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou créer des effets secondaires. effets pires. Votre médecin devra peut-être vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament. toi sont prise. Ce changement pourrait être à HEPFRA ou un autre médecine toi sont prise.

- **Demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien** si vous prenez des médicaments destinés au traitement **des ulcères d'estomac, brûlures d'estomac ou reflux acide** , car ils peuvent diminuer la quantité de velpatasvir dans votre sang. Ces médicaments inclure:
 - antiacides (tels que l'hydroxyde d'aluminium/magnésium ou le carbonate de calcium). Ceux-ci devraient être pris à

- moins 4 heures avant ou 4 heures après HEPFRA ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons (tels que l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et ésoméprazole). HEPFRA doit être pris avec de la nourriture 4 heures avant d'utiliser une pompe à protons. inhibiteur.
 - H₂ (tels que la famotidine, la cimétidine, la nizatidine ou la ranitidine). Si tu Si vous avez besoin de doses élevées de ces médicaments, votre médecin peut vous prescrire un autre médicament à la place.ou ajuster le dose de la médecine toi sont prise.

Ces médicaments peuvent diminuer la quantité de velpatasvir dans votre sang. Si vous en prenez un médicaments, votre médecin vous prescrira un médicament différent pour les ulcères d'estomac, les brûlures d'estomac ou l'acidité.reflux, ou recommander comment et quand toi prendre que médecine.

Grossesse et la contraception

Les effets d'HEPFRA pendant la grossesse ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez l'être enceinte ou sont planification à avoir un bébé, demander ton médecin pour conseil avant prise ce médecine.

HEPFRA est parfois utilisé ensemble avec la ribavirine. Ribavirine peut blesser ton enfant à naître bébé. Il est il est donc très important que vous (ou votre partenaire) ne tombiez pas enceinte pendant ce traitement ou pendant une période de temps après la fin du traitement. Vous devez lire la rubrique « Grossesse » de la ribavirine

emballer brochure très soigneusement. Demander ton médecin pour efficace la contraception méthode approprié pour toi et ton partenaire.

Allaitement maternel

Faire pas allaiter pendant traitement avec HEPFRA. C'est pas connu si sofosbuvir ou le velpatasvir, les deux substances actives de HEPFRA, passent dans le lait humain.

Conduite et utilisation des machines

HEPFRA ne devrait pas affecter ta capacité à conduire ou utiliser n'importe quel outil ou machine.

HEPFRA contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre HEPFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si tout va bien.

Recommandé dose

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

La dose recommandée de HEPFRA **chez les patients âgés de 3 à moins de 18 ans** est basée sur le poids. Prendre HEPFRA comme informé par ton médecin.

Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec ou sans nourriture. Ne mâchez pas, n'écrasez pas et ne divisez pas le comprimé car il a un effet trèsgoût amer.

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

Si toi sont prise un proton pompe inhibiteur (médicaments utilisé à réduire acide production) , prendre HEPFRA avec nourriture 4 heures avant en utilisant un proton pompe inhibiteur.

Si vous êtes malade (vomissez) après avoir pris HEPFRA, cela peut affecter la quantité d'HEPFRA dans votre sang. Ce peut faire HEPFRA travail moins Bien.

- Si toi sont malade (vomir) **moins que 3 heures après** prise HEPFRA, prendre un autre dose.
- Si vous êtes malade (vomissez) **plus de 3 heures après** avoir pris HEPFRA, vous n'avez pas besoin de prendre un autre dose jusqu'à tu es la prochaine programmé dose.

Si toi prendre plus HEPFRA que toi devrait

Si vous avez accidentellement pris plus que la dose recommandée, vous devez contacter votre médecin ou le immédiatement aux urgences pour obtenir des conseils. Gardez le flacon de comprimés avec vous afin de pouvoir facilement décrire quoi toi avoir pris.

Si toi oublier à prendre HEPFRA

Il est important pas à manquer un dose de ce médecine.

Si toi faire manquer un dose, travail dehors comment long il est depuis toi dernier a pris ton HEPFRA :

- **Si vous remarquez dans les 18 heures** suivant l'heure à laquelle vous prenez habituellement HEPFRA, vous devez prendre la dose comme suit :bientôt comme possible. Alors prendre le suivant dose à ton habituel temps.
- **Si 18 heures ou plus se sont écoulées** après l'heure habituelle de prise d'HEPFRA, attendez et prenez la dose suivante à ton habituel temps. Faire pas prendre un double dose (deux doses fermer ensemble).

Faire pas arrêt prise HEPFRA

N'arrêtez pas de prendre ce médicament à moins que votre médecin ne vous le demande. Il est très important que vous complétiez le traitement complet pour donner au médicament la meilleure chance de traiter votre virus de l'hépatite C infection.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin ou pharmacien.

4. Possible Effets secondaires

Comme tous médicaments, ce médecine peut cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient eux.

Très commun côté effets

(peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- vomissement (observé dans pédiatrique les patients vieilli 3 à < 6 années)

Commun côté effets*(peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)*

- éruption cutanée

Rare côté effets*(peut affecter jusqu'à 1 sur 100 personnes)*

- gonflement de la face, lèvres, langue ou gorge (angio-œdème).

Autre effets que peut être vu pendant traitement avec sofosbuvir :

La fréquence des effets indésirables suivants n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

- une éruption cutanée sévère et largement répandue avec une desquamation de la peau qui peut être accompagnée de fièvre, de type grippal, symptômes, ampoules dans la bouche, yeux, et/ou organes génitaux (Steven Johnson syndrome).

☐ Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin. Rapports De côté

effets

Si vous obtenez n'importe lequel des effets secondaires, parlez à votre médecin ou pharmacien. Ce comprend n'importe lequel des effets secondaires non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration. énumérés à l'Annexe V. En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment à magasin HEPFRA

Garder ce médicament dehors de la vue et atteindre de enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après « EXP ». Le expiration date fait référence à le dernier jour de que mois.

Ce médicament fait pas exiger n'importe lequel spécial stockage conditions.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment lancer loin médicaments toi Non plus long utiliser. Ces mesures volonté aide protéger le environnement.

6. Contenu du pack et autres

informations Quoi HEPFRA

contient

- **Les substances actives sont** le sofosbuvir et le velpatasvir.
Chaque comprimé pelliculé contient soit 400 mg sofosbuvir et 100 mg velpatasvir ou 200 mg sofosbuvir et 50 mg velpatasvir.
- **L'autre ingrédients sont**
Noyau de la tablette :
Copovidone (E1208), cellulose microcristalline (E460),

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

croscarmellose sodique (E468) (voir section 2 de cette brochure), magnésium stéarate (E470b)

Pelliculage :

Poly(vinyle alcool) (E1203), titane dioxyde (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), fer oxyde rouge (E172)

Quoi HEPFRA ressemble à et contenu de le paquet

Les comprimés pelliculés d'HEPFRA 400 mg/100 mg sont des comprimés roses en forme de losange portant l'inscription « GSI » gravée sur un côté et "7916" sur le autre côté. Le comprimé est 20 mm long et dix mm large.

HEPFRA 200 mg/50 mg pelliculé comprimés sont rose, de forme ovale comprimés gravé avec « GSI » sur un côté et "S/V" sur le autre côté. Le comprimé est 14 mm long et 7 mm large.

Les présentations suivantes sont disponibles pour les versions pelliculées à 400 mg/100 mg et à 200 mg/50 mg comprimés:

- extérieur cartons contenant 1 bouteille de 28 pelliculé comprimés

Titulaire de

l'autorisation de mise

sur le marché Galaad

les sciences Irlande UC

Carrigtohill

Comté Liège,

T45 DP77

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Irlande

Fabricant

Galaad les sciences Irlande UC

Parc commercial et

technologique IDA

Carrigtohill

Comté

de Cork

Irlande

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local de la Direction Commerciale. Autorisation

Titulaire:

België/Belgique/Belgien

FRAPHARMA Sciences

Belgique SRL-BV

Tél/Tél : + 32 (0) 24

01 35 50

Bulgarie

Galaad les sciences Irlande
UC

Tél. : + 353 (0) 1 686 1888

Ceska**Lituanie**

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCTél : + 353 (0)

1 686 1888

**Luxembourg/Luxembo
urg**

FRAPHARMA Sciences

Belgique SRL-BV

Tél/Tél : + 32 (0) 24

01 35 50

Magyarország

FRAPHARMA

république

FRAPHARMA

Sciences sro Tél

: + 420 910

871 986

Danemark

FRAPHARMA

Sciences Suède AB

Tlf : + 46 (0) 8

5057 1849

Allemagne

FRAPHARMA

Sciences GmbH

Tél : + 49 (0) 89

899890-0

Esti

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCTél : + 353 (0)

1 686 1888

Sciences Irlande

UCTél : + 353 (0)

1 686 1888

Malte

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCTél : + 353 (0)

1 686 1888

Pays-Bas

FRAPHARMA Sciences

Pays-Bas BVTél : + 31

(0) 20 718 36 98

Norvège

FRAPHARMA

Sciences Suède AB

Tlf : + 46 (0) 8

5057 1849

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Ελλάδα

FRAPHARMA

Sciences Ελλάς

Μ.ΕΠΕ.Τηλ : + 30 210

8930 100

Espagne

Galaad

Sciences, SL

Tél : + 34 91

378 98 30

France

Galaad les sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCTél : + 353 (0)

1 686 1888

Irlande

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCTél : + 353 (0)

214 825 999

Île

FRAPHARMA

Sciences Suède AB

Autriche

Galaad les

sciences

GesmbHTél : +

43 1 260 830

Pologne

FRAPHARMA

Sciences Pologne Sp. z

o.o. zooTél : + 48 22

262 8702

le Portugal

Galaad

Sciences, Lda.

Tél : + 351 21

7928790

Roumanie

FRAPHARMA

Sciences (GSR)

S.R.L.Tél : + 40 31

631 18 00

Slovénie

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCTél : + 353 (0)

1 686 1888

Slovénie république

FRAPHARMA

Sciences Slovaquie

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

Simi : + 46 (0) 8

5057 1849

Italie

FRAPHARMA

Sciences Srl

Tél : + 39 02

439201

Κύπρος

FRAPHARMA

Sciences Ελλάς

Μ.ΕΠΕ.Τηλ : + 30 210

8930 100

Lettonie

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCTél : + 353 (0)

1 686 1888

sroTél : + 421 232

121 210

Suomi/Finlande

FRAPHARMA

Sciences Suède AB

Puh/Tél : + 46 (0) 8

5057 1849

Suède

FRAPHARMA

Sciences Suède AB

Tél : + 46 (0) 8

5057 1849

**Royaume-Uni (Nord
Irlande)**

FRAPHARMA

Sciences Irlande

UCTél : + 44 (0)

8000 113 700

Ce brochure était dernier modifié dans

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles
sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments :

<http://www.ema.europa.eu>.

**Emballer brochure: Information
pour le utilisateur**

**HEPFRA 200 mg/50 mg granulés
enrobés en sachet**

**HEPFRA 150 mg/37,5 mg
recouvert granulés dans sachet
sofosbuvir/velpatasvir**

**Lire tous de ce brochure soigneusement Avant toi commencer
prise ce médecine parce qu'il contient important information
pour toi.**

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, poser ton médecin ou pharmacien.
- Ce médecine a a été prescrit pour toi seulement. Faire pas passer il sur à autres. Il peut nuire eux, même si leurs signes de maladie sont le même comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibles effets pas répertorié dans ce brochure. Voir section 4.

Quoi est dans ce dépliant

1. Quoi HEPFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre HEPFRA
3. Comment à prendre HEPFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin HEPFRA
6. Contenu de la paquet et autre information

Si HEPFRA a été prescrit à votre enfant, veuillez noter que toutes les informations contenues dans cette notice est adressé à ton enfant (dans ce cas s'il te plaît lire "ton enfant" au lieu de "toi").

1. Quoi HEPFRA est et quoi il est utilisé pour

Les granulés d'HEPFRA sont un médicament qui contient les principes actifs sofosbuvir et velpatasvir qui sont administrés sous forme de granulés. HEPFRA est administré pour traiter le virus de l'hépatite C chronique (à long terme). infection dans adultes et enfants vieilli 3 années de l'âge et plus vieux.

Les substances actives de ce médicament agissent ensemble en bloquant deux protéines différentes que le virus besoins à grandir et reproduire lui-même, en permettant le infection à être en permanence éliminé depuis le corps.

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prendrez avec HEPFRA. Si toi avoir n'importe lequel des questions à propos ton médicaments, s'il te plaît demander ton médecin ou pharmacien.

2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre HEPFRA Faire ne pas prendre HEPFRA

- **Si vous êtes allergique** au sofosbuvir, au velpatasvir ou à l'un

des autres composants contenus dans ce médicament
(répertorié dans section 6 de cela brochure).

□ Si ce s'applique à toi, **faire ne pas prendre HEPFRA et de dire ton médecin immédiatement.**

- **Si toi sont en ce moment prise n'importe lequel de ce qui suit médicaments:**
 - **rifampicine et rifabutine** (antibiotiques utilisé à traiter infections, y compris tuberculose);
 - **St. Jean môût** (à base de plantes médecine utilisé à traiter dépression);
 - **carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne**
(médicaments utilisé à traiter épilepsie et prévenir convulsions).

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin si toi:

- **avoir foie problèmes** autre que depuis hépatite C, pour exemple
 - **si vous avez** une infection actuelle ou antérieure par le virus **de l'hépatite B**, puisque votre médecin peut vouloir à vous surveiller plus étroitement;
 - **si toi avoir avait un foie transplantation**
- **avez des problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse rénale**, car HEPFRA n'a pas été complètement testé dans les patients avec quelques grave rein problèmes;
- **vous suivez un traitement contre une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, car votre médecin peut vouloir à vous surveiller plus étroitement.

Parler à ton médecin ou pharmacien avant prise HEPFRA si:

- vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des battements de cœur irréguliers, car cela peut entraîner un ralentissement de votre rythme cardiaque potentiellement mortel. Votre médecin vous pouvez envisager différents traitements si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par HEPFRA est nécessaire, toi peut exiger supplémentaire cœur surveillance.
- vous souffrez de diabète. Vous devrez peut-être surveiller de plus près votre glycémie et/ou ajustement de ton diabète médicaments après départ HEPFRA. Quelques patients diabétiques avoir avez présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après le début du traitement par médicaments comme HEPFRA.

Informez immédiatement votre médecin si vous prenez actuellement ou avez pris au cours des derniers mois des médicaments. pour cœur problèmes et pendant traitement toi expérience:

- lent ou irrégulier battement de coeur, ou cœur rythme problèmes;
- essoufflement de haleine ou détérioration de existant essoufflement de haleine;
- poitrine douleur;
- étourdissements;
- palpitations;
- près évanouissement ou évanouissement.

Sang essais

Ton médecin volonté test ton sang avant, pendant et après ton traitement avec HEPFRA. Ce est donc que:

- Ton médecin peut décider si toi devrait prendre HEPFRA et pour comment long;
- Votre médecin peut confirmer que votre traitement a

fonctionné et que vous n'avez plus l'hépatite C.virus.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 3 ans.

L'utilisation d'HEPFRA chez les patients de moins de 3 ans années de l'âge a pas a été étudié.

Autre médicaments et HEPFRA

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

La warfarine et d'autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K sont utilisés pour fluidifier le sang. Ton médecin peut besoin à augmenter le fréquence de ton sang essais à vérifier comment Bien ton sang peut caillot.

Votre fonction hépatique peut changer avec le traitement de l'hépatite C et peut donc affecter d'autres médicaments (par exemple, médicaments utilisés pour supprimer votre système immunitaire, etc.). Votre médecin devra peut-être étroitement moniteur ces autre médicaments toi sont prise et faire ajustements après départ HEPFRA.

Si toi sont pas bien sûr parler à ton médecin ou pharmacien.

Quelques médicaments devraient pas être pris avec HEPFRA.

- **Ne prendre avec aucun autre médicament contenant du sofosbuvir, l'un des principes actifs dans HEPFRA.**

Dire ton médecin ou pharmacien si tu sont prise n'importe lequel de la médicaments ci-dessous:

- **amiodarone** utilisé à traiter irrégulier pulsations cardiaques;
- **rifapentine** (antibiotique utilisé à traiter infections, y compris tuberculose);
- **oxcarbazépine** (médicament utilisé à traiter épilepsie et prévenir convulsions);
- **fumarate de ténofovir disoproxil** ou tout médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, utilisé à traiter VIH infection et chronique hépatite B ;
- **éfavirenz** utilisé à traiter VIH infection;
- **digoxine** utilisé à traiter cœur conditions;
- **dabigatran** utilisé à mince le sang;
- **modafinil** utilisé à traiter dormir troubles;
- **rosuvastatine** ou **autre statines** utilisé à traiter haut cholestérol.

Prise HEPFRA avec n'importe lequel de ces peut arrêter ton médicaments depuis fonctionnement correctement, ou faire n'importe lequel côté effets pires. Votre médecin devra peut-être vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament. toi sont prise. Ce changement pourrait être à HEPFRA ou un autre médecine toi sont prise.

- **Demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien** si vous prenez des médicaments destinés au traitement **des ulcères**

d'estomac, brûlures d'estomac ou reflux acide , car ils peuvent diminuer la quantité de velpatasvir dans votre sang. Ces médicaments inclure:

- antiacides (tels que l'hydroxyde d'aluminium/magnésium ou le carbonate de calcium). Ceux-ci devraient être pris à moins 4 heures avant ou 4 heures après HEPFRA ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons (tels que l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et ésoméprazole). HEPFRA doit être pris avec de la nourriture 4 heures avant d'utiliser une pompe à protons. inhibiteur.
- H₂ (tels que la famotidine, la cimétidine, la nizatidine ou la ranitidine). Si tu Si vous avez besoin de doses élevées de ces médicaments, votre médecin peut vous prescrire un autre médicament à la place. ou ajuster le dose de la médecine toi sont prise.

Ces médicaments peuvent diminuer la quantité de velpatasvir dans votre sang. Si vous en prenez un médicaments, votre médecin vous prescrira un médicament différent pour les ulcères d'estomac, les brûlures d'estomac ou l'acidité.reflux, ou recommander comment et quand toi prendre que médecine.

Grossesse et la contraception

Les effets d'HEPFRA pendant la grossesse ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez l'être enceinte ou sont planification à avoir un bébé, demander ton médecin pour conseil

avant prise ce médecine.

HEPFRA est parfois utilisé ensemble avec la ribavirine. Ribavirine peut nuire ton à naître bébé. Il est il est donc très important que vous (ou votre partenaire) ne tombiez pas enceinte pendant ce traitement ou pendant une période de temps après la fin du traitement. Vous devez lire la rubrique « Grossesse » de la ribavirine notice très attentivement. Demandez à votre médecin quelle est la méthode de contraception efficace qui vous convient et ton partenaire.

Allaitement maternel

Faire pas allaiter pendant traitement avec HEPFRA. C'est pas connu si sofosbuvir ou le velpatasvir, les deux actives substances de HEPFRA, passent dans le lait humain.

Conduite et utilisation des machines

HEPFRA devrait pas affecter ton capacité à conduire ou utiliser n'importe quel outil ou machinerie.

HEPFRA granulés contiennent de la lactose

Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant prise de ce médicament.

HEPFRA granulés contiennent du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, soit essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre HEPFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si toi sont pas bien sûr.

Recommandé dose

HEPFRA est à être pris comme informé par ton médecin. Votre médecin volonté dire toi pour comment long toi devrait prendre HEPFRA et comment beaucoup sachets toi devrait prendre.

Le recommandé la dose est le **contenu entier de le(s) sachet(s), pris une fois par jour** avec ou sans nourriture.

Donnant HEPFRA granulés avec nourriture à aide déglutition :

1. Prise sachet avec couper doubler sur haut
2. Secouer sachet doucement à régler Contenu
3. Larme sachet ouvrir le long de couper doubler, ou utiliser ciseaux à couper à travers doubler
4. Versez délicatement tout le contenu du sachet sur une ou plusieurs cuillerées d'aliments mous non acides tels que sous forme de sirop de chocolat ou de glace à température ambiante ou inférieure. **N'utilisez pas** d'aliments à base de fruits tel comme pomme sauce ou sorbet comme ces sont acide
5. Faire bien sûr Non granulés rester dans le sachet
6. Prendre tous le granulés dans 15 minutes de doucement mélange avec nourriture
7. Avaler combinaison de nourriture et granulés sans mastication à éviter un amer goût. Faire bien sûr que tous le nourriture est mangé.

Donnant HEPFRA granulés sans nourriture ou eau ou avec de l'eau à aide à la déglutition :

1. Prise sachet avec couper doubler sur haut
2. Secouer sachet doucement s'installer Contenu

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg

3. Larme sachet ouvrir le long de couper doubler, ou utiliser ciseaux à couper à travers doubler
4. Les granulés peuvent être pris directement dans la bouche et avalés sans mâcher pour éviter une goût amer ou avec des liquides non acides comme l'eau. **N'utilisez pas** de jus de fruits, par exemple de pomme, canneberge, raisin, orange, ananas comme ces sont acide
5. Faire bien sûr Non granulés rester dans le sachet
6. Avaler tous le granulés.

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

Si toi sont prise un proton pompe inhibiteur (médicaments utilisé à réduire acide production) , prendre HEPFRA avec nourriture 4 heures avant en utilisant un proton pompe inhibiteur.

Si vous êtes malade (vomissez) après avoir pris HEPFRA, cela peut affecter la quantité d'HEPFRA dans votre sang. Ce peut faire HEPFRA travail moins Bien.

- Si toi sont malade (vomir) **moins que 3 heures après** prise HEPFRA, prendre un autre dose.
- Si vous êtes malade (vomissez) **plus de 3 heures après** avoir pris HEPFRA, vous n'avez pas besoin de prendre un autre dose jusqu'à tu es la prochaine programmé dose.

Si toi prendre plus HEPFRA que toi devrait

Si vous avez accidentellement pris plus que la dose recommandée, vous devez contacter votre médecin ou le immédiatement aux urgences pour obtenir des conseils. Conservez le sachet et la boîte avec vous afin de pouvoir facilement décrire quoi toi avoir pris.

Si toi oublier à prendre HEPFRA

Il est important pas à manquer un dose de ce médecine.

Si toi faire manquer un dose, travail dehors comment long il est depuis toi dernier a pris ton HEPFRA :

- **Si vous remarquez dans les 18 heures** suivant l'heure à laquelle vous prenez habituellement HEPFRA, vous devez prendre la dose comme suit :bientôt comme possible. Alors prendre le suivant dose à ton habituel temps.
- **Si 18 heures ou plus se sont écoulées** après l'heure habituelle de prise d'HEPFRA, attendez et prenez la dose suivante à ton habituel temps. Faire pas prendre un double dose (deux doses fermer ensemble).

Faire pas arrêt prise HEPFRA

N'arrêtez pas de prendre ce médicament à moins que votre médecin ne vous le demande. Il est très important que vous complétiez le traitement complet pour donner au médicament la meilleure chance de traiter votre virus de l'hépatite C infection.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin ou pharmacien.

4. Possible Effets secondaires

Comme tous médicaments, ce médicament peut causer des effets, bien que pas tout le monde obtient eux.

Très commun côté effets

(peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- vomissement (observé dans pédiatrique les patients vieillissant 3 à < 6 années)

Commun côté effets

(peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- éruption cutanée

Rare côté effets

(peut affecter jusqu'à 1 sur 100 personnes)

- gonflement de la face, lèvres, langue ou gorge (angio-œdème).

Autre effets que peut être vu pendant traitement avec sofosbuvir :

La fréquence des effets indésirables suivants n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

- une éruption cutanée sévère et largement répandue avec une desquamation de la peau qui peut être accompagnée de fièvre, de type grippal symptômes, ampoules dans la bouche, yeux, et/ou organes génitaux (Steven Johnson syndrome).

☐ Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin. Rapports De côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien . Cela inclut tous les effets secondaires possibles

non répertorié dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration. énumérées à l'Annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment à magasin HEPFRA

Garder ce médicament dehors de la vue et atteindable de enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le sachet et la boîte après « EXP ». La date d'expiration fait référence à le dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas d'exiger n'importe quel conditionnement spécial.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

6. Contenu du pack et autres

informations Quoi HEPFRA

contient

Le actif substances sont sofosbuvir et velpatasvir.

- **HEPFRA 150 mg/37,5 mg recouvert granulés dans sachet** contient 150 mg sofosbuvir et 37,5 mg velpatasvir.
- **HEPFRA 200 mg/50 mg recouvert granulés dans sachet** contient 200 mg sofosbuvir et 50 mg velpatasvir.
- **Les autres composants** sont la copovidone (E1208), le lactose monohydraté (voir rubrique 2 du présent notice), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468) (voir rubrique 2 de cette notice).notice), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), copolymère de méthacrylate de butyle (E1205), talc (E553b), stéarique acide (E570), /-tartrique acide (E334).

Sofosbuvir 400 mg & Velpatasvir 100 mg
