

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epclusa 400 mg/100 mg tabletki powlekane
Epclusa 200 mg/50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Epclusa 400 mg/100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru.

Epclusa 200 mg/50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg sofosbuwiru i 50 mg welpataswiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Epclusa 400 mg/100 mg tabletki powlekane

Różowa tabletki powlekana w kształcie rombu, o wymiarach 20 mm x 10 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7916” na drugiej stronie.

Epclusa 200 mg/50 mg tabletki powlekane

Różowa, owalna tabletki powlekana, o wymiarach 14 mm x 7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „S/V” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 17 kg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Epclusa powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z WZW C.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Epclusa u dorosłych to jedna tabletki 400 mg/100 mg przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Eplusa u pacjentów w wieku od 6 do <18 lat oraz o masie ciała co najmniej 17 kg zależy od masy ciała, jak zostało to wyszczególnione w tabeli 3 (patrz punkt 5.2).

Tabela 1: Zalecane leczenie i czas trwania leczenia u dorosłych niezależnie od genotypów wirusa zapalenia wątroby typu C

Populacja pacjentów dorosłych ^a	Leczenie i czas trwania
Pacjenci bez marskości wątroby i pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby	Epclusa przez 12 tygodni Dodanie rybawiryiny należy rozważyć w przypadku pacjentów z zakażeniem genotypem 3 ze skompensowaną marskością wątroby (patrz punkt 5.1).
Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby	Epclusa + rybawiryna przez 12 tygodni

a. W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) oraz pacjenci z nawracającym WZW typu C po przeszczepieniu wątroby (patrz punkt 4.4).

W przypadku stosowania w skojarzeniu z rybawiryną należy również zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

Poniższe dawkowanie jest zalecane u dorosłych, jeśli dawka dobową rybawiryny jest podzielona na dwie dawki i podawane z pożywieniem:

Tabela 2: Wytyczne dotyczące dawkowania rybawiryny podawanej z produktem Epclusa dorosłym ze zdekompensowaną marskością wątroby

Pacjent dorosły	Dawka rybawiryny
Marskość wątroby stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT) przed przeszczepieniem	1000 mg na dobę u pacjentów o masie ciała <75 kg oraz 1200 mg u pacjentów o masie ciała ≥75 kg
Marskość wątroby stopnia C wg CPT przed przeszczepieniem	Dawka początkowa 600 mg. Jeżeli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, może być stopniowo zwiększana do maksymalnie 1000-1200 mg (1000 mg u pacjentów o masie ciała <75 kg oraz 1200 mg u pacjentów o masie ciała ≥75 kg). Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, należy ją zmniejszyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w oparciu o stężenia hemoglobiny.
Marskość wątroby stopnia B lub C wg CPT po przeszczepieniu	

Zalecana dawka rybawiryny u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 3 ze skompensowaną marskością wątroby (przed lub po przeszczepieniu) wynosi 1000 mg lub 1200 mg (1000 mg u dorosłych pacjentów o masie ciała <75 kg oraz 1200 mg u dorosłych pacjentów o masie ciała ≥75 kg).

Informacje na temat modyfikacji dawki można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

Tabela 3: Zalecane leczenie i czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat oraz o masie ciała co najmniej 17 kg niezależnie od genotypów wirusa zapalenia wątroby typu C

Masa ciała (kg)	Dawkowanie produktu Epclusa tabletki	Dawka dobową sofosbuwiru/welpataswiru	Zalecany schemat leczenia
≥30	jedna tabletki 400 mg/100 mg raz na dobę lub dwie tabletki 200 mg/50 mg raz na dobę	400 mg/100 mg na dobę	Epclusa przez 12 tygodni
Od 17 do <30	jedna tabletki 200 mg/50 mg raz na dobę	200 mg/50 mg na dobę	

Należy poinformować pacjentów, że w przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 3 godzin od podania dawki należy przyjąć dodatkową tabletkę produktu Epclusa. Jeśli wymioty wystąpią później niż 3 godziny od podania dawki, przyjęcie kolejnej dawki produktu Epclusa nie jest konieczne (patrz punkt 5.1).

Jeśli pominięto dawkę produktu Epclusa i nie minęło jeszcze 18 godzin od normalnego czasu przyjmowania, należy poinformować pacjentów, aby przyjęli tabletkę jak najszybciej i wówczas następną dawkę powinni przyjąć o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 18 godzin, należy poinformować pacjentów, aby odczekali i przyjęli następną dawkę produktu Epclusa o zwykłej porze. Należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali podwójnej dawki produktu Epclusa.

Dorośli pacjenci, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem

Można rozważyć podawanie produktu Epclusa + rybawiryny przez 24 tygodnie (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) oraz w krańcowym stadium choroby nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) wymagających hemodializy. Produkt Epclusa można stosować u tych pacjentów bez konieczności dostosowywania dawki, gdy żadne inne odpowiednie opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A, B lub C według klasyfikacji CPT) (patrz punkt 5.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Epclusa oceniano u pacjentów z marskością wątroby stopnia B według klasyfikacji CPT, ale nie oceniano u pacjentów z marskością wątroby stopnia C według klasyfikacji CPT (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Epclusa u dzieci w wieku poniżej 6 lat oraz o masie ciała mniejszej niż 17 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę (tabletki) w całości z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2). Z powodu gorzkiego smaku zalecane jest, aby tabletki powlekaną nie żuć ani nie kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie z silnymi induktorami P-gp i CYP

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami glikoproteiny P (P-gp) i (lub) cytochromu P450 (CYP) (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego).

Równoczesne podawanie spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia sofosbuwiru lub welpataswiru w osoczu i może prowadzić do utraty skuteczności produktu Epclusa (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Epclusa nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi sofosbuwir.

Ciężka bradykardia i blok serca

Podczas stosowania schematów zawierających sofosbuwir jednocześnie z amiodaronem zaobserwowano zagrażające życiu przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca. Bradykardia występowała zwykle w ciągu kilku godzin do dni, ale obserwowano także przypadki, w których ten czas był dłuższy, najczęściej do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia HCV.

Amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt Epclusa wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwartmicyjnych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli równoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, zaleca się monitorowanie czynności serca pacjentów w warunkach szpitalnych przez pierwsze 48 godzin od rozpoczęcia jednoczesnego podawania; a następnie częstość pracy serca powinna być monitorowana w warunkach ambulatoryjnych lub samodzielnie przez pacjenta, codziennie przez co najmniej pierwsze 2 tygodnie leczenia.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również monitorować czynność serca w sposób opisany powyżej u pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu Epclusa.

Należy powiadomić wszystkich pacjentów przyjmujących równocześnie lub niedawno amiodaron o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim lub po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe w kierunku HBV. Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem HBV i HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem

Brak danych klinicznych potwierdzających skuteczność sofosbuwiru/welpataswiru w leczeniu pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym inny inhibitor NS5A zakończyła się niepowodzeniem. Jednak na podstawie wariantów wirusa związanych z opornością na NS5A (ang. *Resistance Associated Variants*, RAV) obserwowanych zwykle u pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym inny inhibitor NS5A zakończyło się niepowodzeniem, farmakologii welpataswiru *in vitro* oraz wyników leczenia sofosbuwirem/welpataswirem u pacjentów nieleczonych wcześniej NS5A, u których na wizycie początkowej stwierdzono obecność RAV NS5A włączonych do badań ASTRAL, leczenie produktem Epclusa + RBV przez 24 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem i uznaje się, że należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznego postępu choroby i oraz nie mają dostępnych innych opcji terapeutycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) i ESRD wymagających hemodializy. Produkt Epclusa można stosować u tych pacjentów bez konieczności dostosowywania dawki, gdy żadne inne odpowiednie opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkty 4.8, 5.1 oraz 5.2). W przypadku stosowania produktu Epclusa w skojarzeniu z rybawiryną należy również zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego rybawiryny dla pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 5.2).

Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp i (lub) CYP

Produkty lecznicze będące umiarkowanymi induktorami P-gp i (lub) CYP (np. efawirenz, modafinil, okskarbazepina lub ryfapentyna) mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru lub welpataswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Epclusa. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Epclusa (patrz punkt 4.5).

Stosowanie z określonymi przeciwwirusowymi schematami leczenia HIV

Wykazano, że produkt Epclusa zwiększa narażenie na tenofowir, w szczególności gdy jest stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia HIV zawierającym fumaran dizoproksylu tenofowiru i produkt nasilający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania fumaranu dizoproksylu tenofowiru w połączeniu z produktem Epclusa i produktem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z równoczesnym podawaniem produktu Epclusa z tabletką złożoną o ustalonej dawce zawierającą elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru lub z fumaranem dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawir lub darunawir), szczególnie w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności nerek. Pacjentów otrzymujących produkt Epclusa równocześnie z elwitegrawirem/kobicystatem/emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru lub z fumaranem dizoproksylu tenofowiru oraz ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy monitorować czy występują u nich działania niepożądane związane z tenofowirem. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania czynności nerek, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego fumaranu dizoproksylu tenofowiru, emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru lub elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (DAA), może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy, mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (DAA) należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, a tok leczenia cukrzycy należy w razie konieczności modyfikować. Lekarza prowadzącego leczenie cukrzycy należy poinformować, kiedy pacjent rozpoczyna leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (DAA).

Marskość wątroby stopnia C wg CPT

Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Epclusa u pacjentów z marskością wątroby stopnia C wg CPT (patrz punkt 4.8 oraz 5.1).

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

Skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Epclusa w leczeniu zakażenia HCV nie oceniano u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Leczenie produktem Epclusa zgodnie

z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 4.2) należy prowadzić z uwzględnieniem oceny stosunku korzyści i ryzyka dla danego pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ produkt Epclusa zawiera sofosbuwir i welpataswir, wszelkie interakcje, które zostały zidentyfikowane indywidualnie dla tych substancji czynnych, mogą wystąpić w przypadku produktu Epclusa.

Potencjalny wpływ produktu Epclusa na inne produkty lecznicze

Welpataswir jest inhibitorem transportera leków P-gp, białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *Organic Anion-Transporting Polypeptide*, OATP) 1B1 oraz OATP1B3. Równoczesne podawanie produktu Epclusa z produktami leczniczymi będącymi substratami tych transporterów może nasilić ekspozycję na te produkty lecznicze. Przykładowe interakcje z wrażliwymi substratami P-gp (digoksyną), BCRP (rozuwastatyną) i OATP (prawastatyną) podano w tabeli 4.

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na produkt Epclusa

Sofosbuwir i welpataswir są substratami transportera leków P-gp i BCRP. Welpataswir jest także substratem transportera leków OATP1B. W warunkach *in vitro* zaobserwowano powolne przemiany metaboliczne welpataswiru z udziałem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4. Produkty lecznicze będące silnymi induktorami P-gp i (lub) CYP2B6, CYP2C8 bądź CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru i welpataswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego sofosbuwiru/welpataswiru. Podawanie takich produktów leczniczych z produktem Epclusa jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Produkty lecznicze będące umiarkowanymi induktorami P-gp i (lub) CYP (np. efawirenz, modafinil, okskarbazepina lub ryfapentyna) mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru lub welpataswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Epclusa. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Epclusa (patrz punkt 4.4). Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi hamującymi P-gp lub BCRP może zwiększać stężenie sofosbuwiru lub welpataswiru w osoczu. Produkty lecznicze hamujące OATP, CYP2B6, CYP2C8 lub CYP3A4 mogą zwiększać stężenie welpataswiru w osoczu. Nie oczekuje się wystąpienia istotnych klinicznie interakcji z produktem Epclusa, w których pośredniczą inhibitory P-gp, BCRP, OATP lub CYP450; produkt Epclusa można podawać równocześnie z inhibitorami P-gp, BCRP, OATP i CYP.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Ponieważ czynność wątroby może się zmienić w trakcie leczenia produktem Epclusa, zaleca się ściśle kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Wpływ leczenia DAA na leki metabolizowane w wątrobie

Zmiany czynności wątroby podczas leczenia DAA, związane z eliminacją zakażenia HCV, mogą wpływać na farmakokinetykę leków metabolizowanych w wątrobie (np. leków immunosupresyjnych, takich jak inhibitory kalcyneuryny).

Interakcje między produktem Epclusa i innymi produktami leczniczymi

Tabela 4 zawiera wykaz ustalonych lub potencjalnie istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi (gdzie 90% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI] stosunku średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *geometric least-squares mean*, GLSM) był w zakresie „↔”, większy „↑” lub mniejszy „↓” od początkowo określonych granic interakcji). Opisane interakcje między produktami leczniczymi oparte są na badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem sofosbuwiru/welpataswiru lub welpataswiru i sofosbuwiru jako

pojedynczych substancji lub są one przewidywanymi interakcjami między produktami leczniczymi, które mogą występować podczas stosowania sofosbuwiru/welpataswiru. Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

Tabela 4: Interakcje między produktem Epclusa i innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE ILOŚĆ SOKU W ŻOŁĄDKU					
					Rozpuszczalność welpataswiru zmniejsza się wraz ze wzrostem pH. Oczekuje się, że produkty lecznicze zwiększające pH w żołądku będą zmniejszać stężenie welpataswiru.
<i>Leki zubożniające sok żołądkowy</i>					
np. wodorotlenek glinu lub magnezu; węglan wapnia (Zwiększenie pH w żołądku)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane.</i> ↔ Sofosbuwir ↓ Welpataswir				Zaleca się, aby między podaniem leku zubożniającego sok żołądkowy i produktu Epclusa upłynęły 4 godziny.
<i>Antagoniści receptora H₂</i>					
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg dawka pojedyncza) ^c	Sofosbuwir	↔	↔		Antagonistów receptora H ₂ można podawać równocześnie lub naprzemiennie z produktem Epclusa w dawce nieprzekraczającej dawek porównywalnych z famotydyną 40 mg dwa razy na dobę.
Famotydyna podawana równocześnie z produktem Epclusa ^d	Welpataswir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cymetydyna ^e Nizatydyna ^e Ranitydyna ^e (Zwiększenie pH w żołądku)					
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg dawka pojedyncza) ^c	Sofosbuwir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotydyna podawana 12 godzin przed produktem Epclusa ^d (Zwiększenie pH w żołądku)	Welpataswir	↔	↔		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>					
Omeprazol (20 mg raz na dobę)/ sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg dawka pojedyncza, na czczo) ^c Omeprazol podawany równocześnie z produktem Epclusa ^d Lanzoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Ezomeprazol ^e (Zwiększenie pH w żołądku)	Sofosbuwir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Równoczesne stosowanie z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane. Jednak jeżeli jest to konieczne, produkt leczniczy Epclusa należy przyjmować z pożywieniem 4 godziny przed przyjęciem inhibitora pompy protonowej w maksymalnej dawce porównywalnej do 20 mg omeprazolu.
	Welpataswir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg raz na dobę)/ sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg dawka pojedyncza, po posiłku) ^c Omeprazol podawany 4 godziny po produkcji Epclusa ^d (Zwiększenie pH w żołądku)	Sofosbuwir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Welpataswir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
LEKI PRZECIWARYTMICZNE					
Amiodaron	Wpływ na stężenia amiodaronu, welpataswiru i sofosbuwiru jest nieznan.				Równoczesne podawanie amiodaronu ze schematem zawierającym sofosbuwir może powodować wystąpienie ciężkiej objawowej bradykardii. Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem Epclusa (patrz punkty 4.4 i 4.8).
Digoksylna	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir				Równoczesne podawanie produktu Epclusa z digoksylną może zwiększać stężenie digoksylny. Należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie terapeutyczne digoksylny
Digoksylna (0,25 mg dawka pojedyncza) ^f /welpataswir (100 mg dawka pojedyncza)	Nie badano wpływu ekspozycji na welpataswir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Welpataswir				

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji (Hamowanie P-gp)	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności)^{a,b}			Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa w przypadku równoczesnego podawania z produktem Epclusa.	
	Substancja czynna	C_{max}	AUC		C_{min}
	<i>Obserwowane:</i> Digoksylna	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE					
Eteksylan dabigatranu (Hamowanie P-gp)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuwir ↔ Welpataswir			Zaleca się monitorowanie kliniczne zwracając uwagę na oznaki krwawienia i niedokrwistości w przypadku równoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu z produktem Epclusa. Przeprowadzanie badań koagulacji krwi pomaga zidentyfikować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia w wyniku zwiększonego narażenia na eteksylan dabigatranu.	
Antagoniści witaminy K	Nie zbadano interakcji.			Zaleca się ściśle kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Powodem zalecenia są zmiany czynności wątroby w trakcie leczenia produktem Epclusa.	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE					
Fenytoina Fenobarbital (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir			Stosowanie produktu Epclusa z fenobarbitem i fenytoiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
Karbamazepina (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Welpataswir			Stosowanie produktu Epclusa z karbamazepiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
	<i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
Okskarbazepina (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir				Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Epclusa z okskarbazepiną zmniejszy stężenie sofosbuwiru i welpataswiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Epclusa. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWGRZYBICZE					
Ketokonazol	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir				Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani ketokonazolu.
Ketokonazol (200 mg dwa razy na dobę)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) ^d	Nie badano wpływu ekspozycji na ketokonazol. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ketokonazol				
(Hamowanie P-gp i CYP) Itrakonazol ^e Worykonazol ^e Pozakonazol ^e Izawukonazol ^e	<i>Obserwowane:</i> Welpataswir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE					
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) ^d	Nie badano wpływu ekspozycji na ryfampicynę. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ryfampicyna				Stosowanie produktu Epclusa z ryfampicyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
(Indukcja P-gp i CYP)	<i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza)	Nie badano wpływu ekspozycji na ryfampicynę. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ryfampicyna				
(Indukcja P-gp i CYP)	<i>Obserwowane:</i> Welpataswir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Eplusa
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
Ryfabutyna (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Welpataswir				Stosowanie produktu Eplusa z ryfabutyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	<i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Ryfapentyna (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir				Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Eplusa z ryfapentyną zmniejszy stężenie sofosbuwiru i welpataswiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Eplusa. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY					
Fumaran dizoproksylu tenofowiru	Wykazano, że produkt Eplusa zwiększa ekspozycję na tenofowir (inhibitor P-gp). Zwiększenie ekspozycji na tenofowir (AUC oraz C _{max}) wynosiło około 40-80% podczas równoczesnego leczenia produktem Eplusa i fumanem dizoproksylu tenofowiru/emtrycytabiną w ramach różnych schematów leczenia HIV. Pacjentów otrzymujących fuman dizoproksylu tenofowiru równocześnie z produktem Eplusa należy monitorować, czy występują u nich działania niepożądane związane z fumanem dizoproksylu tenofowiru. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania czynności nerek, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów zawierających fuman dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).				
Efawirenz/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (600/200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{c, d}	Efawirenz	↔	↔	↔	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Eplusa z efawirenzem/emtrycytabiną/fumanem dizoproksylu tenofowiru zmniejszy stężenie welpataswiru. Nie zaleca się podawania produktu Eplusa ze schematami zawierającymi efawirenz (patrz punkt 4.4).
	Sofosbuwir	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	Welpataswir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtrycytabina/rylpiwiryna/fumaran dizoproksylu tenofowiru (200/25/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{c, d}	Rylpiwiryna	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Eplusa ani emtrycytabiny/rylpiwiryny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.
	Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↔	↔	↔	

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV					
Atazanawir wzmocniony rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) + emtrycytabina/fumaran dizoprosyłu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{c, d}	Atazanawir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa, atazanawiru (wzmocnionego rytonawirem) ani emtrycytabiny/fumaranu dizoprosyłu tenofowiru.
	Rytonawir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunawir wzmocniony rytonawirem (800 mg/100 mg raz na dobę) + emtrycytabina/fumaran dizoprosyłu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{c, d}	Darunawir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa, darunawiru (wzmocnionego rytonawirem) ani emtrycytabiny/fumaranu dizoprosyłu tenofowiru.
	Rytonawir	↔	↔	↔	
	Sofosbuwir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Welpataswir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinawir wzmocniony rytonawirem (4 x 200 mg/50 mg raz na dobę) + emtrycytabina/fumaran dizoprosyłu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{c, d}	Lopinawir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa, lopinawiru (wzmocnionego rytonawirem) ani emtrycytabiny/fumaranu dizoprosyłu tenofowiru.
	Rytonawir	↔	↔	↔	
	Sofosbuwir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Welpataswir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY INTEGRAZY					
Raltegrawir (400 mg dwa razy na dobę) ^g + emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{c, d}	Raltegrawir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa, raltegrawiru ani emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.
	Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↔	↔	↔	
Elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran alafenamidu tenofowiru (150/150/200 mg/10 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{c, d}	Elwitegrawir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/fumaranu alafenamidu tenofowiru.
	Kobicystat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Alafenamid tenofowiru	↔	↔		
	Sofosbuwir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Welpataswir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (150/150/200 mg/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{c, d}	Elwitegrawir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.
	Kobicystat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegrawir (50 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę)	Dolutegrawir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani dolutegrawiru.
	Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↔	↔	↔	
SUPLEMENTY ZIOŁOWE					
Ziele dziurawca zwyczajnego (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir				Stosowanie produktu Epclusa z ziołem dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA					
Atorwastatyna (40 mg pojedyncza dawka) + sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^d	<i>Obserwowane:</i> Atorwastatyna	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani atorwastatyny.
Rozuwastatyna	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir				Równoczesne podawanie produktu Epclusa z rozuwastatyną zwiększa stężenie rozuwastatyny, co związane jest ze zwiększonym ryzykiem miopatii, w tym rabdomiolizy. Rozuwastatyna, w dawce nieprzekraczającej 10 mg, może być podawana z produktem Epclusa.
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/welpataswir (100 mg raz na dobę) ^d (Hamowanie OATP1B i BCRP)	<i>Obserwowane:</i> Rozuwastatyna	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Nie badano wpływu ekspozycji na welpataswir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Welpataswir				

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
Prawastatyna	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir				Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani prawastatyny.
Prawastatyna (40 mg dawka pojedyncza)/welpataswir (100 mg raz na dobę) ^d (Hamowanie OATP1B)	<i>Obserwowane:</i> Prawastatyna	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
Nie badano wpływu ekspozycji na welpataswir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Welpataswir					
Inne statyny	<i>Oczekiwane:</i> ↑ Statyny				Nie można wykluczyć interakcji z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Podczas równoczesnego stosowania z produktem Epclusa należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych statyn i w razie potrzeby rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE					
Metadon (Leczenie podtrzymujące metadonem [30 do 130 mg na dobę])/sofosbuwir (400 mg raz na dobę) ^d	R-metadon	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani metadonu.
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuwir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadon	Interakcje badano wyłącznie z sofosbuwirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Welpataswir				
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE					
Cyklosporyna (600 mg dawka pojedyncza)/sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) ^f	Cyklosporyna	↔	↔		Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani cyklosporyny w momencie rozpoczęcia ich równoczesnego podawania. Później może być wymagane dokładne monitorowanie i ewentualne dostosowanie dawki cyklosporyny.
	Sofosbuwir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Cyklosporyna (600 mg dawka pojedyncza) ^f /welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) ^d	Cyklosporyna	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Welpataswir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
Takrolimus (5 mg dawka pojedyncza) ^f / sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) ^d	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani takrolimusu w momencie rozpoczęcia ich równoczesnego podawania. Później może być wymagane dokładne monitorowanie i ewentualne dostosowanie dawki takrolimusu.
	Sofosbuwir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Takrolimus	Nie badano wpływu ekspozycji na welpataswir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Welpataswir				
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE					
Norgestymat/etynyloestradiol (norgestymat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ etynyloestradiol 0,025 mg)/ sofosbuwir (400 mg raz na dobę) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etynyloestradiol	↔	↔	↔	
Norgestymat/etynyloestradiol (norgestymat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ etynyloestradiol 0,025 mg)/ welpataswir (100 mg raz na dobę) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etynyloestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	

a. Średni stosunek (90% CI) farmakokinetyki równocześnie podawanego leku w przypadku badanych produktów leczniczych w monoterapii lub w skojarzeniu. Brak wpływu = 1,00.

b. Wszystkie badania dotyczące interakcji przeprowadzono z udziałem zdrowych ochotników.

c. Podano w postaci produktu Epclusa.

d. Brak interakcji farmakokinetycznych w zakresie 70–143%.

e. Są to produkty lecznicze z klasy, dla której można przewidywać podobne interakcje.

f. Zakres biorównoważności/równoważności: 80–125%.

g. Brak interakcji farmakokinetycznych w zakresie 50–200%.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania sofosbuwiru, welpataswiru lub produktu Epclusa u kobiet w okresie ciąży.

Sofosbuwir

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie było możliwe całkowite oszacowanie marginesów ekspozycji osiągniętych w przypadku sofosbuwiru u szczurów względem ekspozycji u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

Welpataswir

W badaniach na zwierzętach wykazano możliwe powiązanie z toksycznym wpływem na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Epclusa w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sofosbuwir, jego metabolity lub welpataswir przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych u zwierząt stwierdzono przenikanie welpataswiru i metabolitów sofosbuwiru do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W związku z tym produkt Epclusa nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią

Płodność

Brak dostępnych danych uzyskanych u ludzi dotyczących wpływu leczniczego Epclusa na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu sofosbuwiru lub welpataswiru na płodność.

Jeśli rybawiryna podawana jest równocześnie z produktem Epclusa, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny, aby uzyskać szczegółowe zalecenia dotyczące ciąży, antykoncepcji i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Epclusa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych fazy III, w których wzięli udział pacjenci zakażeni genotypem 1., 2., 3., 4., 5. lub 6. HCV, odsetek pacjentów, którzy trwale przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 0,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, wyniósł 3,2% u pacjentów otrzymujących produkt Epclusa przez 12 tygodni. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$), jakie wystąpiły u pacjentów w trakcie leczenia produktem Epclusa przez 12 tygodni, były ból głowy, zmęczenie i nudności. Te i inne działania niepożądane zgłaszano z podobną częstością u pacjentów leczonych placebo w porównaniu do pacjentów leczonych produktem Epclusa w kluczowych badaniach klinicznych fazy III.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych produktu Epclusa jest oparta na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu. W tabeli 5 wymieniono wszystkie działania niepożądane. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 5: Działania niepożądane zidentyfikowane dla produktu Epclusa

Częstość występowania	Działanie niepożądane leku
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często	wysypka ^a
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy ^a

a. Działanie niepożądane zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu dla produktów zawierających sofosbuwir/welpataswir

Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby

Profil bezpieczeństwa produktu Epclusa był oceniany w jednym otwartym badaniu, w którym pacjenci z marskością wątroby stopnia B według klasyfikacji CPT otrzymywali produkt Epclusa przez 12 tygodni (n = 90), produkt Epclusa + RBV przez 12 tygodni (n = 87) lub produkt Epclusa przez 24 tygodnie (n = 90). Obserwowane działania niepożądane były zgodne z oczekiwanymi następstwami klinicznymi zdekompensowanej choroby wątroby lub znanym profilem toksyczności rybawiryny u pacjentów otrzymujących produkt Epclusa w skojarzeniu z rybawiryną.

Wśród 87 pacjentów, którzy byli leczeni produktem Epclusa + RBV przez 12 tygodni, spadek stężeń hemoglobiny do poziomu poniżej 10 g/dl i 8,5 g/dl w trakcie terapii odnotowano u odpowiednio 23% i 7% pacjentów. Rybawiryna została odstawiona u 15% pacjentów leczonych produktem Epclusa + RBV przez 12 tygodni z powodu działań niepożądanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Bezpieczeństwo stosowania produktu Epclusa oceniano w trakcie 12-tygodniowego badania bez grupy kontrolnej z udziałem 59 uczestników z ESRD wymagających dializy (badanie 4062). W tych warunkach ekspozycja na metabolit sofosbuwiru GS-331007 była 20-krotnie większa, przekraczając stężenia, przy których obserwowano występowanie działań niepożądanych w badaniach przedklinicznych. W tym ograniczonym zestawie danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego odsetek zdarzeń niepożądanych oraz zgonów nie był wyraźnie wyższy, czego się spodziewano u pacjentów z ESRD.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu Epclusa u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych opiera się na danych pochodzących z badania klinicznego fazy II, prowadzonego metodą otwartej próby (badanie 1143), do którego włączono 175 pacjentów leczonych sofosbuwirem/welpataswirem przez 12 tygodni. Obserwowane działania niepożądane były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych produktu Epclusa u osób dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy schematy zawierające sofosbuwir stosowane były w skojarzeniu z amiodaronem i (lub) z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość uderzeń serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia skóry

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największymi udokumentowanymi dawkami sofosbuwiru i welpataswiru były dawki pojedyncze odpowiednio 1200 mg i 500 mg. W tych badaniach z udziałem zdrowych ochotników dorosłych nie zaobserwowano nieprzewidywalnych działań przy takich poziomach dawki, a częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych były podobne do tych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo. Wpływ większych dawek/ekspozycji jest nieznan.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Epclusa. W przypadku przedawkowania konieczne jest kontrolowanie pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności. Leczenie przedawkowania produktu Epclusa polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Hemodializa może skutecznie usunąć główny, krążący we krwi metabolit sofosbuwiru, GS-331007, ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%. Jest mało prawdopodobne, aby hemodializa prowadziła do znacznego usunięcia welpataswiru, ponieważ welpataswir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP55

Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydom, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trójfosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie zarówno dla replikacji RNA, jak i tworzenia wirionów HCV. Badania *in vitro* selekcji szczepów opornych i oporności krzyżowej wskazują, że welpataswir działa na NS5A w ramach swojego mechanizmu działania.

Aktywność przeciwwirusowa

Wartości stężenia skutecznego 50% (EC₅₀) sofosbuwiru i welpataswiru przeciwko replikonom pełnej długości lub replikonom chimerycznym kodującym sekwencje NS5B i NS5A ze szczepów laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 6. Wartości EC₅₀ sofosbuwiru i welpataswiru przeciwko klinicznym izolatom przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 6: Aktywność sofosbuwiru i welpataswiru przeciwko pełnej długości lub chimerycznym replikonom laboratoryjnym

Genotyp replikonu	Sofosbuwir EC ₅₀ , nM ^a	Welpataswir EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005–0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002–0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	Nd.	0,004
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006–0,009
6e	Nd.	0,130 ^d

Nd. = niedostępne

a. Średnia wartość z wielokrotnych eksperymentów dotyczących tego samego replikonu laboratoryjnego.

b. Do badań wykorzystano stabilne chimeryczne replikony 1b zawierające geny NS5B z genotypu 2b, 5a lub 6a.

c. Dane dotyczące różnych szczepów replikonów NS5A pełnej długości lub chimerycznych replikonów NS5A zawierających geny NS5A pełnej długości, które charakteryzują się polimorfizmem L31 lub M31.

d. Dane dotyczące chimerycznego replikonu NS5A zawierającego aminokwasy 9–184 NS5A.

Tabela 7: Aktywność sofosbuwiru oraz welpataswiru przeciwko przejściowym replikonom zawierającym NS5A lub NS5B z izolatów klinicznych

Genotyp replikonu	Replikony zawierające NS5B z izolatów klinicznych		Replikony zawierające NS5A z izolatów klinicznych	
	Liczba izolatów klinicznych	Mediana EC ₅₀ sofosbuwiru, nM (zakres)	Liczba izolatów klinicznych	Mediana EC ₅₀ welpataswiru, nM (zakres)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)
2a	15	29 (14–81)	8	0,011 (0,006–0,364)
2b	Nd.	Nd.	16	0,002 (0,0003–0,007)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)
4a	Nd.	Nd.	5	0,002 (0,001–0,004)
4d	Nd.	Nd.	10	0,007 (0,004–0,011)
4r	Nd.	Nd.	7	0,003 (0,002–0,006)
5a	Nd.	Nd.	42	0,005 (0,001–0,019)
6a	Nd.	Nd.	26	0,007 (0,0005–0,113)
6e	Nd.	Nd.	15	0,024 (0,005–0,433)

Nd. = niedostępne

Obecność 40% surowicy ludzkiej nie miała wpływu na aktywność sofosbuwiru przeciwko HCV, jednakże zmniejszyła aktywność welpataswiru przeciwko HCV 13-krotnie w przypadku replikonów o genotypie 1a.

Ocena sofosbuwiru w skojarzeniu z welpataswirem nie wykazała antagonistycznego działania pod względem zmniejszenia stężeń RNA HCV w komórkach replikonu.

Oporność

W hodowli komórkowej

Replikony HCV ze zmniejszoną wrażliwością na sofosbuwir były wybrane z hodowli komórkowej dla wielu genotypów, w tym 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Zmniejszona wrażliwość na sofosbuwir była powiązana z głównym podstawieniem S282T w NS5B we wszystkich badanych genotypach replikonu. Mutageniza ukierunkowana podstawienia S282T w replikonach o genotypie od 1 do 6 warunkowała 2- do 18-krotnie zmniejszoną wrażliwość na sofosbuwir i zmniejszyła zdolność replikacji wirusa o 89% do 99% w porównaniu z odpowiednim typem dzikim. W analizach biochemicznych zdolność czynnego trójfosforanu sofosbuwiru (GS-461203) do hamowania rekombinowanej polimerazy NS5B z genotypów 1b, 2a, 3a i 4a wykazujących ekspresję podstawienia S282T była zredukowana w porównaniu do zdolności hamowania rekombinowanej polimerazy NS5B typu dzikiego, na co wskazuje 8,5- do 24-krotny wzrost stężenia hamującego 50% (IC₅₀).

Replikony HCV *in vitro* ze zmniejszoną wrażliwością na welpataswir były wybrane z hodowli komórkowej dla wielu genotypów, w tym 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a i 6a. Warianty wybrano na pozycjach 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 i 93 związanych z opornością NS5A. Wariantami związanymi z opornością (RAV) wybranymi dla co najmniej 2 genotypów były F28S, L31I/V i Y93H. Mutageneza ukierunkowana znanych RAV NS5A wykazała, że podstawienia odpowiadające za >100-krotne zmniejszenie wrażliwości na welpataswir to M28G, A92K i Y93H/N/R/W w przypadku genotypu 1a, A92K w przypadku genotypu 1b, C92T i Y93H/N w przypadku genotypu 2b, Y93H w przypadku genotypu 3 oraz L31V i P32A/L/Q/R w przypadku genotypu 6. Żadne z poszczególnych podstawień badanych w przypadku genotypów 2a, 4a lub 5a nie przyczyniło się do >100-krotnego zmniejszenia wrażliwości na welpataswir. Kombinacje tych wariantów wykazywały często silniejsze zmniejszenie wrażliwości na welpataswir niż pojedyncze RAV.

W badaniach klinicznych

Badania u pacjentów bez marskości wątroby i pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby

W zbiorczej analizie pacjentów bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby, którzy otrzymywali produkt Epclusa przez 12 tygodni w trzech badaniach III fazy, 12 pacjentów (2 z genotypem 1 i 10 z genotypem 3) kwalifikowało się do analizy oporności z powodu niepowodzenia wirusologicznego. Jeden kolejny pacjent z zakażeniem HCV genotypu 3 na wizycie początkowej został ponownie zakażony genotypem 1a w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego i został wykluczony z analiz wirusologicznych. Niepowodzenie wirusologiczne nie wystąpiło u żadnego pacjenta z zakażeniem genotypem 2, 4, 5 lub 6 HCV.

Spośród 2 pacjentów z genotypem 1, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, u jednego pacjenta występował wariant Y93N RAV NS5A, a u drugiego występowały warianty L31I/V oraz Y93H RAV NS5A w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego. U obu pacjentów na wizycie początkowej występował wirus charakteryzujący się obecnością RAV NS5A. W momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego u tych 2 pacjentów nie zaobserwowano RAV nukleozydowego inhibitora (ang. *nucleoside inhibitor*, NI) NS5B.

Spośród 10 pacjentów z genotypem 3, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, wariant Y93H zaobserwowano u wszystkich 10 pacjentów w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego (6 miało wariant Y93H po leczeniu, a 4 miało wariant Y93H na wizycie początkowej i po leczeniu). W momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego u tych 10 pacjentów nie zaobserwowano RAV NI NS5B.

Badania u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby

W jednym badaniu III fazy u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, którzy otrzymywali produkt Epclusa + RBV przez 12 tygodni, 3 pacjentów (1 z genotypem 1 i 2 z genotypem 3) kwalifikowało się do analizy oporności z powodu niepowodzenia wirusologicznego. Niepowodzenie wirusologiczne nie wystąpiło u żadnego pacjenta z zakażeniem HCV genotypu 2 lub 4 należącego do grupy otrzymującej produkt Epclusa + RBV przez 12 tygodni.

Jeden pacjent z genotypem 1, u którego wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, nie miał RAV NS5A ani NS5B w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego.

Spośród 2 pacjentów z genotypem 3, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, u jednego występował wariant Y93H RAV NS5A w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego. U innego pacjenta występował wariant Y93H wirusa na wizycie początkowej oraz w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego. U pacjenta tego odnotowano także małe stężenia (<5%) wariantów N142T i E237G RAV NI NS5B w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego. Dane farmakokinetyczne dotyczące tego pacjenta były zgodne z sytuacją nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

W badaniu tym 2 pacjentów leczonych produktem Epclusa bez rybawiryny przez 12 tygodni lub 24 tygodnie miało wariant S282T NS5B w niskich stężeniach (<5%) oraz wariant L159F.

Wpływ wariantów HCV związanych z opornością na wynik leczenia na wizycie początkowej

Badania u pacjentów bez marskości wątroby i pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby

Przeprowadzono analizy w celu zbadania związku pomiędzy obecnością RAV NS5A na wizycie początkowej i wynikiem leczenia u pacjentów bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby w trzech badaniach klinicznych III fazy (ASTRAL-1, ASTRAL-2 i ASTRAL-3). Spośród 1035 pacjentów leczonych sofosbuwirem/welpataswirem w trzech badaniach klinicznych III fazy, 1023 pacjentów włączono do analizy RAV NS5A; 7 pacjentów wykluczono, ponieważ nie uzyskali oni trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. *sustained virologic response*, SVR12) ani nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne. 5 kolejnych pacjentów wykluczono z powodu niepowodzenia sekwencjonowania genu NS5A. W zbiorczej analizie badań III fazy u 380/1023 (37%) pacjentów na wizycie początkowej wirus charakteryzował się obecnością RAV NS5A. Pacjenci zakażeni genotypem 2, 4 i 6 HCV charakteryzowali się wyższą częstością występowania RAV NS5A (odpowiednio 70%, 63% i 52%) w porównaniu do pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 (23%), genotypie 3 (16%) i genotypie 5 (18%).

RAV na wizycie początkowej nie miały istotnego wpływu na odsetki SVR12 u pacjentów z genotypem 1, 2, 4, 5 oraz 6 HCV, jak zestawiono w tabeli 8. Pacjenci zakażeni genotypem 3 z wariantem Y93H RAV NS5A na wizycie początkowej charakteryzowali się niższym odsetkiem odpowiedzi SVR12 niż pacjenci bez wariantu Y93H po leczeniu produktem Eplusa przez 12 tygodni, jak zestawiono w tabeli 9. W badaniu ASTRAL-3 wariant Y93H RAV wykryto na wizycie początkowej u 9% pacjentów leczonych produktem Eplusa.

Tabela 8: SVR12 u pacjentów z lub bez RAV NS5A na wizycie początkowej według genotypu HCV (badania ASTRAL-1, ASTRAL-2 i ASTRAL-3)

	Produkt Eplusa przez 12 tygodni			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotypy 2, 4, 5 lub 6	Łącznie
Z dowolnymi RAV NS5A na wizycie początkowej	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Bez RAV NS5A na wizycie początkowej	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tabela 9: SVR12 u pacjentów z i bez wariantu Y93H na wizycie początkowej, wartość odcięcia: 1% (zbiór populacji analizy oporności), badanie ASTRAL-3

	Produkt Eplusa przez 12 tygodni		
	Wszyscy uczestnicy (n = 274)	Z marskością wątroby (n = 80)	Bez marskości wątroby (n = 197)
Łącznie	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
95% CI	92,9% do 98,0%	82,8% do 96,4%	92,8% do 98,6%
SVR z wariantem Y93H	84,0% (21/25)	50,0% (2/4)	90,5% (19/21)
95% CI	63,9% do 95,5%	6,8% do 93,2%	69,6% do 98,8%
SVR bez wariantu Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
95% CI	94,3% do 98,9%	85,3% do 97,8%	95,9% do 99,9%

RAV NI NS5B S282T nie wykryto w sekwencji NS5B na wizycie początkowej u żadnego z pacjentów w badaniach III fazy. SVR12 osiągnięto u wszystkich 77 pacjentów, u których na wizycie początkowej występowały RAV NI NS5B, w tym N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I oraz S282G + V321I.

Badania u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby (stopień B wg CPT)

Przeprowadzono analizy w celu zbadania związku pomiędzy obecnością RAV NS5A na wizycie początkowej i wynikiem leczenia u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby w jednym

badaniu klinicznym III fazy (ASTRAL-4). Spośród 87 pacjentów leczonych produktem Epclusa + RBV 85 pacjentów włączono do analizy RAV NS5A; 2 pacjentów wykluczono, ponieważ nie uzyskali oni SVR12 ani nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt Epclusa + RBV przez 12 tygodni, u 29% (25/85) na wizycie początkowej wirus charakteryzował się obecnością RAV NS5A: odpowiednio w przypadku 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) i 50% (1/2) pacjentów z genotypem 1, 2, 3 i 4 HCV.

SVR12 u pacjentów z lub bez RAV NS5A na wizycie początkowej, którzy należeli do grupy otrzymującej produkt Epclusa + RBV przez 12 tygodni w ramach tego badania, przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10: SVR12 u pacjentów z lub bez RAV NS5A na wizycie początkowej według genotypu HCV (badanie ASTRAL-4)

	Produkt Epclusa + RBV przez 12 tygodni			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotypy 2 lub 4	Łącznie
Z dowolnymi RAV NS5A na wizycie początkowej	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Bez RAV NS5A na wizycie początkowej	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

U jednego pacjenta z genotypem 3 z RAV NS5A na wizycie początkowej, który nie osiągnął SVR12, występował wariant Y93H podstawienia NS5A na wizycie początkowej; dane farmakokinetyczne dotyczące tego pacjenta były zgodne z sytuacją nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

Trzech pacjentów w grupie otrzymującej produkt Epclusa + RBV przez 12 tygodni miało RAV NI NS5B (N142T i L159F) na wizycie początkowej i wszyscy oni osiągnęli SVR12.

Dzieci i młodzież

Obecność RAV NS5A oraz NS5B nie miała wpływu na wynik leczenia; u wszystkich pacjentów z początkowym RAV NS5A (n=23) lub NS5B NI (n=5) osiągnięto SVR po 12 tygodniach leczenia produktem Epclusa.

Oporność krzyżowa

Dane z badań *in vitro* sugerują, że większość RAV NS5A, jakie przyczyniają się do oporności na ledipaswir i daklataswir, pozostaje wrażliwa na welpataswir. Welpataswir był w pełni skuteczny w przypadku związanego z opornością na sofosbuwir podstawienia S282T w NS5B, podczas gdy wszystkie podstawienia związane z opornością na welpataswir w NS5A były w pełni wrażliwe na sofosbuwir. Zarówno sofosbuwir, jak i welpataswir były w pełni skuteczne przeciwko podstawieniom związanym z opornością na inne klasy bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych o innych mechanizmach działania, takich jak nienukleozydowe inhibitory NS5B oraz inhibitory proteazy NS3. Skuteczność produktu Epclusa nie była oceniana u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie innym schematem zawierającym inhibitor NS5A zakończyło się niepowodzeniem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Epclusa oceniano w trzech badaniach fazy 3 u pacjentów z zakażeniem genotypem od 1 do 6 HCV, z lub bez skompensowanej marskości wątroby, w jednym badaniu III fazy u pacjentów z zakażeniem genotypem od 1 do 6 HCV ze zdekompensowaną marskością wątroby, jednym badaniem III fazy u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 z zakażeniem genotypem od 1 do 6 HCV oraz w jednym badaniu fazy II u pacjentów z zakażeniem HCV oraz ESRD wymagających dializy, jak przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Badania dotyczące produktu Epclusa u pacjentów z zakażeniem genotypem 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV

Badanie	Populacja	Grupy terapeutyczne (Liczba leczonych pacjentów)
ASTRAL-1	Genotyp 1, 2, 4, 5 i 6 TN i TE, bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby	Epclusa przez 12 tygodni (624) Placebo przez 12 tygodni (116)
ASTRAL-2	Genotyp 2 TN i TE, bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby	Epclusa przez 12 tygodni (134) SOF + RBV przez 12 tygodni (132)
ASTRAL-3	Genotyp 3 TN i TE, bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby	Epclusa przez 12 tygodni (277) SOF + RBV przez 24 tygodnie (275)
ASTRAL-4	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 i 6 TN i TE, ze zdekompensowaną marskością wątroby klasy B według klasyfikacji CPT	Epclusa przez 12 tygodni (90) Epclusa + RBV przez 12 tygodni (87) Epclusa przez 24 tygodnie (90)
ASTRAL-5	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 i 6 TN i TE, bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby, z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1	Epclusa przez 12 tygodni (106)
GS-US-342-4062	TN i TE z lub bez marskości wątroby, z ESRD wymagającą dializy	Epclusa przez 12 tygodni (59)

TN = pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. *treatment-naïve*); TE = pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment-experienced*; w tym osoby, u których leczenie schematem zawierającym peginterferon alfa + rybawirynę z inhibitorem proteazy HCV lub bez niego zakończyło się niepowodzeniem)

Dawkę rybawiryny ustalono na podstawie masy ciała (1000 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych u pacjentów o masie <75 kg i 1200 mg u pacjentów o masie ≥75 kg) i podawano w dwóch dawkach podzielonych w skojarzeniu z sofosbuwirem w badaniach ASTRAL-2 i ASTRAL-3 lub z produktem Epclusa w badaniu ASTRAL-4. Dawkę rybawiryny dostosowywano zgodnie z dokumentacją dotyczącą przepisywania rybawiryny. Miano RNA HCV w osoczu było oznaczane podczas badań klinicznych testem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (wersja 2.0). Dolna granica oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ) testu wynosiła 15 j.m./ml. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12) była głównym punktem końcowym do ustalenia wyleczalności z zakażenia HCV, zdefiniowanym jako miano RNA HCV mniejsze niż LLOQ po 12 tygodniach od zakończenia leczenia.

Badania kliniczne u pacjentów bez marskości wątroby i pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby

Dorośli zakażeni genotypem 1, 2, 4, 5 i 6 HCV — ASTRAL-1 (badanie 1138)

ASTRAL-1 było randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z , w którym oceniano 12-tygodniowe leczenie produktem Epclusa w porównaniu do 12-tygodniowego podawania placebo u pacjentów z genotypem 1, 2, 4, 5 lub 6 HCV. Pacjentów z zakażeniem genotypem 1, 2, 4 lub 6 HCV zrandomizowano w stosunku 5:1 do grupy otrzymującej produkt Epclusa lub placebo przez 12 tygodni. Pacjenci z zakażeniem genotypem 5 HCV zostali włączeni do grupy otrzymującej produkt Epclusa. Randomizacja była stratyfikowana względem genotypu HCV (1, 2, 4, 6 oraz nieokreślony) i obecności lub braku marskości wątroby.

Grupy otrzymujące produkt Epclusa oraz placebo były porównywalne pod względem danych demograficznych i początkowej charakterystyki. Spośród 740 leczonych pacjentów mediana wieku wynosiła 56 lat (zakres: 18 do 82); 60% pacjentów stanowili mężczyźni; 79% pacjentów było rasy białej, 9% rasy czarnej; 21% charakteryzowało się wartością masy ciała (ang. *body mass index*, BMI)

na wizycie początkowej wynoszącą co najmniej 30 kg/m²; odsetki pacjentów z zakażeniem genotypem 1, 2, 4, 5 lub 6 HCV były następujące: 53%, 17%, 19%, 5% i 7%; u 69% występowały allele IL28B inne niż CC (CT lub TT); 74% pacjentów charakteryzowało się początkowymi mianami RNA HCV co najmniej 800 000 j.m./ml; 19% miało skompensowaną marskość wątroby; 32% pacjentów było wcześniej leczonych.

W tabeli 12 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-1 według genotypów HCV. Żaden pacjent z grupy placebo nie osiągnął SVR12.

Tabela 12: SVR12 w badaniu ASTRAL-1 według genotypu HCV

	Epclusa przez 12 tygodni (n = 624)							
	Łącznie (wszystkie 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)	Łącznie (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)
Wynik u pacjentów bez SVR12								
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Nawrót ^a	<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Inne ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = genotyp (ang. *genotype*)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w trakcie leczenia.

b. „Inne” uwzględnia pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego.

Dorośli zakażeni genotypem 2 HCV — ASTRAL-2 (badanie 1139)

ASTRAL-2 było randomizowanym, otwartym badaniem, w którym oceniano 12-tygodniowe leczenie produktem Epclusa w porównaniu do 12-tygodniowego podawania sofosbuwiru i rybawiryny (SOF + RBV) u pacjentów z zakażeniem genotypem 2 HCV. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Epclusa lub SOF + RBV przez 12 tygodni. Randomizacja była stratyfikowana względem obecności lub braku marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia (pacjenci wcześniej nieleczeni w porównaniu do pacjentów wcześniej leczonych).

Obie grupy terapeutyczne były porównywalne pod względem danych demograficznych i początkowej charakterystyki. Pośród 266 leczonych pacjentów mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: 23 do 81); 59% pacjentów stanowili mężczyźni; 88% pacjentów było rasy białej, 7% rasy czarnej; 33% charakteryzowało się wartością BMI na wizycie początkowej wynoszącą co najmniej 30 kg/m²; u 62% występowały allele IL28B inne niż CC (CT lub TT); 80% pacjentów charakteryzowało się początkowymi mianami RNA HCV co najmniej 800 000 j.m./ml; 14% miało skompensowaną marskość wątroby; 15% pacjentów było wcześniej leczonych.

W tabeli 13 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-2.

Tabela 13: SVR12 w badaniu ASTRAL-2 (genotyp 2 HCV)

	Epclusa przez 12 tygodni (n = 134)	SOF + RBV przez 12 tygodni (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/134	0/132
Nawrót ^a	0/133	5% (6/132)
Inne ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w trakcie leczenia.

b. „Inne” uwzględnia pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego.

Leczenie produktem Epclusa przez 12 tygodni okazało się być statystycznie bardziej skuteczne ($p = 0,018$) niż leczenie SOF + RBV przez 12 tygodni (różnica pomiędzy metodami leczenia +5,2%; 95% przedział ufności: +0,2% do +10,3%).

Dorośli zakażeni genotypem 3 HCV — ASTRAL-3 (badanie 1140)

ASTRAL-3 było randomizowanym, otwartym badaniem, w którym oceniano 12-tygodniowe leczenie produktem Epclusa w porównaniu do 24-tygodniowego podawania sofosbuwiru i rybawiryny (SOF + RBV) u pacjentów z zakażeniem genotypem 3 HCV. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Epclusa przez 12 tygodni lub SOF + RBV przez 24 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana względem obecności lub braku marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia (pacjenci wcześniej nieleczeni w porównaniu do pacjentów wcześniej leczonych).

Obie grupy terapeutyczne były porównywalne pod względem danych demograficznych i początkowej charakterystyki. Pośród 552 leczonych pacjentów mediana wieku wynosiła 52 lata (zakres: 19 do 76); 62% pacjentów stanowili mężczyźni; 89% pacjentów było rasy białej, 9% rasy azjatyckiej, 1% rasy czarnej; 20% charakteryzowało się wartością BMI na wizycie początkowej wynoszącą co najmniej 30 kg/m²; u 61% występowały allele IL28B inne niż CC (CT lub TT); 70% pacjentów charakteryzowało się początkowymi mianami RNA HCV co najmniej 800 000 j.m./ml, 30% miało skompensowaną marskość wątroby, 26% pacjentów było wcześniej leczonych.

W tabeli 14 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-3.

Tabela 14: SVR12 w badaniu ASTRAL-3 (genotyp 3 HCV)

	Epclusa przez 12 tygodni (n = 277)	SOF + RBV przez 24 tygodnie (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/277	<1% (1/275)
Nawrót ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Inne ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w trakcie leczenia.

b. „Inne” uwzględnia pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego.

Leczenie produktem Epclusa przez 12 tygodni okazało się być statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,001$) niż leczenie SOF + RBV przez 24 tygodnie (różnica pomiędzy metodami leczenia +14,8%; 95% przedział ufności: +9,6% do +20,0%).

SVR12 w wybranych podgrupach przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15: SVR12 w wybranych podgrupach w badaniu ASTRAL-3 (genotyp 3 HCV)

SVR12	Epclusa przez 12 tygodni		SOF + RBV przez 24 tygodnie ^a	
	Pacjenci wcześniej nieleczeni (n = 206)	Pacjenci wcześniej leczeni (n = 71)	Pacjenci wcześniej nieleczeni (n = 201)	Pacjenci wcześniej leczeni (n = 69)
Pacjenci bez marskości wątroby	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Pacjenci z marskością wątroby	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Z analizy w podgrupach wykluczono pięciu pacjentów z grupy otrzymującej SOF + RBV przez 24 tygodnie, w przypadku których status marskości był nieznan.

Badania kliniczne u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby-ASTRAL-4 (badanie 1137)
 ASTRAL-4 było randomizowanym, otwartym badaniem u pacjentów z genotypem 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV oraz marskością stopnia B według klasyfikacji CPT. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej produkt Epclusa przez 12 tygodni, produkt Epclusa + RBV przez 12 tygodni lub produkt Epclusa przez 24 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana względem genotypu HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 oraz nieokreślony).

Grupy terapeutyczne były porównywalne pod względem danych demograficznych i początkowej charakterystyki. Pośród 267 leczonych pacjentów mediana wieku wynosiła 59 lat (zakres: od 40 do 73); 70% pacjentów stanowili mężczyźni; 90% pacjentów było rasy białej, 6% rasy czarnej; 42% charakteryzowało się wartością BMI na wizycie początkowej wynoszącą co najmniej 30 kg/m². Odsetki pacjentów zakażonych genotypem 1, 2, 3, 4 lub 6 HCV wynosiły, odpowiednio, 78%, 4%, 15%, 3% i <1% (1 pacjent). Do badania nie włączono żadnego pacjenta z zakażeniem genotypem 5 HCV. 76% pacjentów miało allele IL28B inne niż CC (CT lub TT), 56% charakteryzowało się mianami RNA HCV na wizycie początkowej co najmniej 800 000 j.m./ml; 55% było wcześniej leczonych; 90% i 95% miało odpowiednio marskość wątroby stopnia B według klasyfikacji CPT oraz wynik w modelowej skali schyłkowej niewydolności wątroby (ang. *model for end stage liver disease*, MELD) ≤15 na wizycie początkowej.

W tabeli 16 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-4 według genotypów HCV.

Tabela 16: SVR12 w badaniu ASTRAL-4 według genotypu HCV

	Epclusa przez 12 tygodni (n = 90)	Epclusa + RBV przez 12 tygodni (n = 87)	Epclusa przez 24 tygodnie (n = 90)
SVR12 (łącznie)	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Genotyp 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Genotyp 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Genotyp 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Genotyp 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Genotyp 2, 4 i 6	100% (8/8) ^a	100% (6/6) ^b	86% (6/7) ^c

a. n = 4 dla genotypu 2 i n = 4 dla genotypu 4

b. n = 4 dla genotypu 2 i n = 2 dla genotypu 4

c. n = 4 dla genotypu 2, n = 2 dla genotypu 4 i n = 1 dla genotypu 6.

W tabeli 17 przedstawiono wynik wirusologiczny u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 lub 3 HCV w badaniu ASTRAL-4.

Niepowodzenie wirusologiczne nie wystąpiło u żadnego pacjenta z zakażeniem genotypem 2, 4 lub 6 HCV.

Tabela 17: Wynik wirusologiczny u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 i 3 HCV w badaniu ASTRAL-4

	Epclusa przez 12 tygodni	Epclusa + RBV przez 12 tygodni	Epclusa przez 24 tygodnie
Niepowodzenie wirusologiczne (nawrót i niepowodzenie w trakcie leczenia)			
Genotyp 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Genotyp 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Genotyp 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Genotyp 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Inne^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia nie wystąpiło u żadnego pacjenta z HCV genotypu 1.

b. U jednego pacjenta wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia; dane farmakokinetyczne dotyczące tego pacjenta były zgodne z sytuacją nieprzezwyciężenia zaleceń dotyczących leczenia.

c. U jednego pacjenta wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia.

d. „Inne” uwzględnia pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego.

Zmiany parametrów klasyfikacji CPT u pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 w badaniu ASTRAL-4 (wszystkie 3 schematy) zostały przedstawione w tabeli 18.

Tabela 18: Zmiany parametrów klasyfikacji CPT od wizyty początkowej do 12. i 24. tygodnia po leczeniu u pacjentów, którzy osiągnęli SVR12, ASTRAL-4

	Albumina	Bilirubina	INR	Wodobrzusze	Encefalopatia
Tydzień 12. po leczeniu (N = 236), % (n/N)					
Mniejszy wynik (poprawa)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Bez zmian	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Większy wynik (pogorszenie)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Brak oceny	7	7	7	7	7
Tydzień 24. po leczeniu (N = 236), % (n/N)					
Mniejszy wynik (poprawa)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Bez zmian	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Większy wynik (pogorszenie)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Brak oceny	23	23	23	23	23

Uwaga: Częstość występowania wodobrzusza podczas wizyty początkowej: brak - 20%, łagodne/umiarkowane - 77%, poważne - 3%

Częstość występowania encefalopatii podczas wizyty początkowej: brak - 38%, stopień 1-2 - 62%.

Badania kliniczne u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 - ASTRAL-5 (badanie 1202)

W badaniu ASTRAL-5 oceniano leczenie produktem Epclusa stosowanym przez 12 tygodni u pacjentów z zakażeniem genotypem 1, 2, 3 lub 4 HCV, u których występowało równoczesne zakażenie HIV-1 (HCV genotypu 5 i 6 było dopuszczalne, ale nie włączono żadnego pacjenta z takimi genotypami). Pacjenci otrzymywali stabilne leczenie przeciwtretowirusowe HIV-1, które obejmowało emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru lub abakawir/lamiwudynę podawane z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem (atazanawir, darunawir lub lopinawir), rylpiwiryne, raltegrawir lub emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru/elwitegrawir/kobicystat.

Spośród 106 leczonych pacjentów mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: 25 do 72); 86% pacjentów stanowili mężczyźni; 51% pacjentów było rasy białej, a 45% rasy czarnej, u 22% BMI na wizycie początkowej wynosił ≥ 30 kg/m², 19 pacjentów (18%) miało skompensowaną marskość wątroby oraz 29% pacjentów było wcześniej leczonych. Ogólna średnia liczba komórek CD4+ wynosiła 598 komórek/ μ l (zakres: 183-1513 komórek/ μ l).

W tabeli 19 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-5 według genotypów HCV.

Tabela 19: SVR12 w badaniu ASTRAL-5 według genotypu HCV

	Epclusa przez 12 tygodni (n = 106)						
	Łącznie (wszystkie 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)	Łącznie (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Wynik u pacjentów bez SVR							
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Nawrót ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Inne ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = genotyp (ang. *genotype*)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w trakcie leczenia.

b. Inne uwzględnia pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego.

19 z 19 pacjentów z marskością wątroby osiągnęło SVR12. W trakcie badania u żadnego z pacjentów nie wystąpił nawrót HIV-1, a liczba komórek CD4+ podczas leczenia była stabilna.

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek – badanie 4062

Badanie 4062 było badaniem klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym 12-tygodniowe leczenie produktem Epclusa u 59 pacjentów zakażonych HCV z ESRD wymagającym dializy. Odsetek pacjentów z genotypem 1, 2, 3, 4, 6 lub nieokreślonym zakażeniem HCV wynosił odpowiednio 42%, 12%, 27%, 7%, 3% oraz 9%. Na początku leczenia 29% pacjentów miało marskość wątroby, 22% było uprzednio leczonych, 32% przeszło przeszczep nerki, 92% było hemodializowanych, a 8% było poddawanych dializie otrzewnowej; średni czas trwania dializowania wyniósł 7,3 roku (zakres: 0–40 lat). Ogólny odsetek SVR wyniósł 95% (56/59); spośród trzech pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, u jednego pacjenta po zakończeniu leczenia produktem Epclusa nastąpił nawrót, a dwóch pacjentów nie spełniło kryteriów niepowodzenia wirusologicznego.

Dzieci i młodzież

Skuteczność 12-tygodniowego leczenia sofosbuwirem/welpataswirem u dzieci i młodzieży zakażonych HCV, w wieku 6 lat i starszych oceniano w badaniu klinicznym fazy II, prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 173 pacjentów z zakażeniem HCV.

Pacjenci w wieku od 12 do <18 lat:

Stosowanie sofosbuwiru/welpataswiru oceniano u 102 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat z zakażeniem genotypem 1, 2, 3, 4 lub 6 HCV. Ogółem 80 pacjentów (78%) nie było wcześniej leczonych, a 22 pacjentów (22%) było wcześniej leczonych. Mediana wieku wynosiła 15 lat (zakres: od 12 do 17 lat); 51% pacjentów było płci żeńskiej; 73% było rasy białej, 9% rasy czarnej oraz 11% rasy azjatyckiej; 14% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 22,7 kg/m² (zakres: od 12,9 do 48,9 kg/m²); średnia masa ciała wynosiła 61 kg (zakres: od 22 do 147 kg); u 58% miano RNA HCV podczas wizyty początkowej było większe niż lub równe 800 000 j.m/ml; odsetek pacjentów z zakażeniem genotypem 1, 2, 3, 4 lub 6 HCV wynosił odpowiednio 74%, 6%, 12%, 2% oraz 6%; żaden z pacjentów nie miał rozpoznanej marskości wątroby. U większości pacjentów (89%) doszło do zakażenia w drodze transmisji pionowej.

Ogólny odsetek SVR wyniósł 95% (97/102); 93% (71/76) u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV oraz 100% u pacjentów z zakażeniem genotypem 2 (6/6), genotypem 3 (12/12), genotypem 4 (2/2) oraz genotypem 6 (6/6) HCV. U jednego pacjenta, który przedwcześnie zakończył leczenie, nastąpił nawrót; czterech pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, nie spełniło kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. utraceni z dalszej obserwacji).

Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat:

Stosowanie sofosbuwiru/welpataswiru oceniano u 71 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat z zakażeniem genotypem 1, 2, 3 oraz 4 HCV. Ogółem 67 pacjentów (94%) nie było wcześniej leczonych, a 4 pacjentów (6%) było poddawanych wcześniejszemu leczeniu. Mediana wieku wynosiła 8 lat (zakres: od 6 do 11 lat); 54% pacjentów było płci żeńskiej; 90% było rasy białej, 6% rasy czarnej oraz 1% rasy azjatyckiej; 10% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 17,4 kg/m² (zakres: od 12,8 do 30,9 kg/m²); średnia masa ciała wynosiła 30 kg (zakres: od 18 do 78 kg); u 48% miano RNA HCV podczas wizyty początkowej było większe niż lub równe 800 000 j.m/ml; odsetek pacjentów z zakażeniem genotypem 1, 2, 3 lub 4 HCV wynosił odpowiednio 76%, 3%, 15% oraz 6%; żaden z pacjentów nie miał rozpoznanej marskości wątroby. U większości pacjentów (94%) doszło do zakażenia w drodze transmisji pionowej.

Ogólny odsetek SVR wyniósł 93% (66/71), 93% (50/54) u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, 91% u pacjentów z zakażeniem genotypem 3 (10/11), 100% u pacjentów z genotypem 2 (2/2) i genotypem 4 (4/4) HCV. U jednego pacjenta nastąpiło niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia, kolejnych czterech pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, nie spełniło kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. utraceni z dalszej obserwacji).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dotyczących produktu leczniczego Epclusa w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu pWZW typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne dotyczące produktu Epclusa obejmowały 156 pacjentów (12% całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych fazy 3) w wieku 65 lat i starszych. Odsetki odpowiedzi obserwowane w przypadku pacjentów ≥ 65 lat były podobne do obserwowanych u osób <65 lat we wszystkich grupach terapeutycznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne sofosbuwiru, GS-331007 i welpataswiru oceniano u zdrowych osób dorosłych i pacjentów z pWZW C. Po doustnym podaniu produktu Epclusa sofosbuwir ulegał szybkiemu wchłanianiu, a medianę maksymalnego stężenia w osoczu obserwowano po 1 godzinie od podania dawki. Medianę maksymalnego stężenia GS-331007 w osoczu obserwowano po 3 godzinach od podania dawki. Medianę maksymalnego stężenia welpataswiru w osoczu obserwowano po 3 godzinach od podania dawki.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji pacjentów z zakażeniem HCV średnia wartość AUC_{0-24} w stanie stacjonarnym dla sofosbuwiru ($n = 982$), GS-331007 ($n = 1428$) i welpataswiru ($n = 1425$) wynosiła odpowiednio 1260, 13 970 i 2970 ng•h/ml. C_{max} w stanie stacjonarnym dla sofosbuwiru, GS-331007 i welpataswiru wynosiło odpowiednio 566, 868 i 259 ng/ml. AUC_{0-24} i C_{max} dla sofosbuwiru i GS-331007 były podobne u zdrowych osób dorosłych i pacjentów z zakażeniem HCV. W porównaniu do osób zdrowych ($n = 331$), AUC_{0-24} i C_{max} dla welpataswiru były odpowiednio o 37% mniejsze i 41% niższe u pacjentów zakażonych HCV.

Wpływ pożywienia

W odniesieniu do warunków na czczo podanie pojedynczej dawki produktu Epclusa z posiłkiem o umiarkowanej (~600 kcal, 30% tłuszczu) lub wysokiej (~800 kcal, 50% tłuszczu) zawartości tłuszczu prowadziło do wzrostu AUC_{0-inf} dla welpataswiru o odpowiednio 34% i 21% oraz do wzrostu C_{max} dla welpataswiru o odpowiednio 31% i 5%. Posiłek o umiarkowanej lub wysokiej zawartości tłuszczu zwiększał AUC_{0-inf} sofosbuwiru o odpowiednio 60% i 78%, ale nie wpływał istotnie na C_{max} sofosbuwiru. Posiłek o umiarkowanej lub wysokiej zawartości tłuszczu nie zmieniał AUC_{0-inf} GS-331007, ale prowadził do spadku C_{max} o odpowiednio 25% i 37%. Odsetki odpowiedzi w badaniach III fazy były podobne u pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali produkt Epclusa z pożywieniem lub bez. Produkt Epclusa może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Sofosbuwir wiąże się w około 61–65% z białkami osocza ludzkiego, a wiązanie jest niezależne od stężenia leku w zakresie od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Wiązanie GS-331007 z białkami osocza ludzkiego było minimalne. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru znakowanego izotopem ¹⁴C u osób zdrowych stosunek radioaktywności izotopu ¹⁴C we krwi do osocza wynosił około 0,7.

Welpataswir wiąże się w >99,5% z białkami osocza ludzkiego, a wiązanie jest niezależne od stężenia leku w zakresie od 0,09 µg/ml do 1,8 µg/ml. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg welpataswiru znakowanego izotopem ¹⁴C u osób zdrowych stosunek radioaktywności izotopu ¹⁴C we krwi do osocza wynosił od 0,52 do 0,67.

Metabolizm

Sofosbuwir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do farmakologicznie czynnej postaci trójfosforanu analogu nukleozydu GS-461203. Szlak aktywacji metabolicznej obejmuje sekwencyjną hydrolizę reszty estrowej kwasu karboksylowego katalizowaną przez ludzką katepsynę A (ang. *cathepsin A*, CatA) lub karboksylesterazę 1 (ang. *carboxylesterase 1*, CES1) i hydrolizę reszty fosforamidowej przez białko triady histydynowej wiążące nukleotydy 1 (ang. *histidine triad nucleotide-binding protein 1*, HINT1), a następnie fosforylację przez szlak biosyntezy nukleotydów pirymidynowych. Defosforylacja prowadzi do utworzenia metabolitu nukleozydowego GS-331007, którego nie można skutecznie poddać ponownej fosforylacji i który nie wykazuje aktywności przeciwko HCV w warunkach *in vitro*. Sofosbuwir oraz GS-331007 nie są substratami ani inhibitorami enzymów UGT1A1 lub CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Po podaniu pojedynczej, doustnej dawki 400 mg sofosbuwiru znakowanego izotopem ¹⁴C GS-331007 odpowiada za >90% całkowitej ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Welpataswir jest substratem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4 i charakteryzuje się powolnym metabolizmem. Po podaniu pojedynczej, doustnej dawki 100 mg welpataswiru znakowanego izotopem ¹⁴C większość (>98%) radioaktywności w osoczu związana była z lekiem macierzystym. Metabolitami identyfikowanymi w osoczu ludzkim były monohydroksylowany i demetylowany welpataswir. Niezmieniony welpataswir jest również głównym związkiem wydalonym z kałem.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego izotopem ¹⁴C średni całkowity odzysk radioaktywności izotopu ¹⁴C był większy niż 92%, z czego około 80%, 14% i 2,5% było odzyskane odpowiednio w moczu, kale i wydychanym powietrzu. Większość dawki sofosbuwiru odzyskanej w moczu stanowił GS-331007 (78%), podczas gdy 3,5% było odzyskane w postaci sofosbuwiru. Dane te wskazują, że klirens nerkowy jest głównym szlakiem eliminacji GS-331007. Mediana końcowych okresów półtrwania sofosbuwiru i GS-331007 po podaniu produktu Epclusa wynosiła odpowiednio 0,5 i 25 godzin.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg welpataswiru znakowanego izotopem ¹⁴C średni całkowity odzysk radioaktywności izotopu ¹⁴C był większy niż 95%, z czego około 94% i 0,4% było odzyskane odpowiednio w kale i moczu. Niezmieniony welpataswir wydalany jako główny produkt z kałem stanowił średnio 77% podanej dawki, podczas gdy welpataswir monohydroksylowany stanowił 5,9% dawki, a demetylowany welpataswir stanowił 3,0% dawki. Dane te wskazują, że wydalanie niezmiennego leku macierzystego z żółcią jest główną drogą eliminacji welpataswiru. Mediana końcowych okresów półtrwania welpataswiru po podaniu produktu Epclusa wynosiła około 15 godzin.

Liniowość i (lub) nieliniowość

AUC welpataswiru rośnie w sposób prawie proporcjonalny do dawki w zakresie od 25 mg do 150 mg. AUC sofosbuwiru i GS-331007 są prawie proporcjonalne do dawki w zakresie od 200 mg do 1200 mg.

Potencjalny wpływ sofosbuwiru/welpataswiru na interakcje międzylekowe *in vitro*

Sofosbuwir i welpataswir są substratami transporterów leków P-gp i BCRP, natomiast GS-331007 nim nie jest. Welpataswir jest także substratem OATP1B. W warunkach *in vitro* zaobserwowano powolne przemiany metaboliczne welpataswiru z udziałem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4.

Welpataswir jest inhibitorem transporterów leków P-gp, BCRP, OATP1B1 i OATP1B3, a jego udział w interakcjach między lekami z udziałem z tych transporterów jest zasadniczo ograniczony do procesu wchłaniania. Przy klinicznie istotnym stężeniu w osoczu welpataswir nie jest inhibitorem pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump*, BSEP) transporterów wątrobowych, kotransportera Na⁺/kwas żółciowy (ang. *sodium taurocholate cotransporter protein*, NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ani transportera kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) 1, transporterów nerkowych, OCT2, OAT1, OAT3, białka oporności wielolekowej typu 2 (ang. *multidrug resistance-associated protein*, MRP2) ani transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) 1 lub enzymów CYP bądź glukuronozylotransferazy urydynowej (ang. *uridine glucuronosyltransferase*, UGT) 1A1.

Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami transporterów leków P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ani OCT1. GS-331007 nie jest inhibitorem OAT1, OCT2 i MATE1.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Rasa i płeć

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce sofosbuwiru, GS-331007 ani welpataswiru ze względu na rasę lub płeć.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki w populacji pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (od 18 do 82 lat) wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na sofosbuwir, GS-331007 ani welpataswir.

Zaburzenia czynności nerek

W tabeli 20 przedstawiono streszczenie wpływu różnych stopni zaburzenia czynności nerek (ang. *Renal Impairment*, RI) na ekspozycję na składniki produktu Eplusa w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek, zgodnie z opisem poniżej.

Tabela 20: Wpływ różnych stopni zaburzenia czynności nerek na ekspozycję (AUC) na sofosbuwir, GS-331007 oraz welpataswir w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek

	Uczestnicy z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV				Uczestnicy zakażeń HCV		
	Łagodne RI (eGFR \geq 50 oraz <80 ml/min/1,73 m ²)	Umiarkowane RI (eGFR \geq 30 oraz <50 ml/min/1,73 m ²)	Ciężkie RI (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD wymagający dializy		Ciężkie RI (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD wymagający dializy
				Dawka podana 1 godz. przed dializą	Dawka podana 1 godz. po dializie		
Sofosbuwir	1,6-krotnie↑	2,1-krotnie↑	2,7-krotnie↑	1,3-krotnie↑	1,6-krotnie↑	~2-krotnie↑	1,8-krotnie↑
GS-331007	1,6-krotnie↑	1,9-krotnie↑	5,5-krotnie↑	\geq 10-krotnie e↑	\geq 20-krotnie↑	~7-krotnie↑	18-krotnie↑
Welpataswir	-	-	1,5-krotnie↑	-	-	-	1,4-krotnie↑

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi (eGFR \geq 50 i <80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR \geq 30 i <50 ml/min/1,73 m²), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) i u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR >80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru 18% podanej dawki sofosbuwiru było usuwane podczas 4-godzinnej hemodializy.

U pacjentów zakażonych HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych sofosbuwirem w dawce 200 mg z rybawiryną (n=10) przez 24 tygodnie lub sofosbuwirem w dawce 400 mg z rybawiryną (n=10) przez 24 tygodnie lub ledipaswirem/sofosbuwirem w dawce 90/400 mg (n=18) przez 12 tygodni farmakokinetyka sofosbuwiru oraz GS-331007 pokrywała się z farmakokinetyką obserwowaną u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Farmakokinetykę welpataswiru badano przy dawce pojedynczej 100 mg welpataswiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta).

Farmakokinetykę sofosbuwiru, GS-331007 oraz welpataswiru badano u pacjentów zakażonych HCV z ESRD wymagającym dializy, leczonych produktem Epclusa (n=59) przez 12 tygodni i w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek w badaniach fazy II/III sofosbuwiru/welpataswiru.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano po 7-dniowym podawaniu dawki 400 mg sofosbuwiru u dorosłych pacjentów zakażonych HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). W stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, AUC₀₋₂₄ dla sofosbuwiru było odpowiednio o 126% i 143% większe w przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby, podczas gdy AUC₀₋₂₄ dla GS-331007 było odpowiednio o 18% i 9% większe. Analiza farmakokinetyki populacji u dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby (w tym zdekompensowana) nie miała istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na sofosbuwir i GS-331007.

Farmakokinetykę welpataswiru badano przy dawce pojedynczej 100 mg welpataswiru u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). W porównaniu do pacjentów

z prawidłową czynnością wątroby całkowita ekspozycja na welpataswir w osoczu (AUC_{inf}) była podobna u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Analiza farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby (w tym zdekompensowana) nie miała istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na welpataswir (patrz punkt 4.2).

Masa ciała

U dorosłych masa ciała nie miała znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na sofosbuwir ani welpataswir w oparciu o analizę farmakokinetyki populacji.

Dzieci i młodzież

Ekspozycja na sofosbuwir, GS-331007 oraz welpataswir u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych otrzymujących doustnie, raz na dobę, dawki sofosbuwiru/welpataswiru wynoszące 400 mg/100 mg lub 200 mg/50 mg była podobna do obserwowanej u dorosłych otrzymujących raz na dobę dawki sofosbuwiru/welpataswiru równe 400 mg/100 mg.

Nie określono farmakokinetyki sofosbuwiru, GS-331007 ani welpataswiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 6 lat oraz o masie ciała <17 kg (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Sofosbuwir

Nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuwir w badaniach na gryzoniach prawdopodobnie z powodu dużej aktywności esterazy i do oszacowania wartości granicznych narażenia zastosowano narażenie na główny metabolit GS 331007.

Sofosbuwir nie był genotoksyczny w szeregu testów *in vitro* oraz *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowej przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i testach mikrojądrowych *in vivo* u myszy. Nie obserwowano działania teratogennego w badaniach toksyczności rozwojowej sofosbuwiru u szczurów i królików. Sofosbuwir nie miał niekorzystnego wpływu na zachowanie, reprodukcję ani rozwój potomstwa u szczurów w badaniu rozwoju pre- i postnatalnego.

Sofosbuwir nie miał działania rakotwórczego w 2-letnich badaniach dotyczących rakotwórczości u szczurów i myszy przy ekspozycji na GS-331007 na poziomie do odpowiednio 15- i 9-krotnie wyższym niż ekspozycja u ludzi.

Welpataswir

Welpataswir nie był genotoksyczny w szeregu testów *in vitro* oraz *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowej przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i testach mikrojądrowych *in vivo* u szczurów.

Welpataswir nie wykazał działania rakotwórczego w 6-miesięcznych badaniach u transgenicznych myszy rasH2 i 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów przy ekspozycjach odpowiednio co najmniej 50 razy i 5 razy większych niż ekspozycja u ludzi.

Welpataswir nie powodował działań niepożądanych wpływających na kojarzenie i płodność. Nie obserwowano działania teratogennego w badaniach toksyczności rozwojowej welpataswiru u myszy i szczurów przy ekspozycjach AUC odpowiednio około 31- i 6-krotnie większych niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Jednak wykazano możliwe działanie teratogenne u królików, u których odnotowano wzrost wszystkich rozwojowych wad trzewnych przy ekspozycjach AUC do 0,7-krotnie większych niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Znaczenie tej obserwacji nie jest znane u ludzi. Welpataswir nie miał niekorzystnego wpływu na zachowanie, reprodukcję ani rozwój potomstwa u szczurów w badaniu rozwoju pre- i postnatalnego przy ekspozycjach AUC około 5-krotnie większych niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kopowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol polietylenowy
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki produktu Epclusa są dostarczane w butelkach z polietylenu wysokiej gęstości (ang. *high density polyethylene*, HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierających 28 tabletek powlekanych z watą poliestrową.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełko tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekаныmi.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipca 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu (PSUR) zgodnie z wymaganiami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu oceny nawrotów raka wątrobowokomórkowego w związku ze stosowaniem produktu Eplusa, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia, na podstawie zatwierzonego protokołu, prospektywnego badania bezpieczeństwa stosowania i przedstawienia jego wyników, podając dane uzyskane w kohorcie ściśle określonej grupy pacjentów. Raport końcowy ma być złożony nie później niż w:	II kwartał 2023 roku

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epclusa 400 mg/100 mg tabletki powlekane
sofosbuwir/welpataswir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1116/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epclusa 400 mg/100 mg tabletki [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epclusa 200 mg/50 mg tabletki powlekane
sofosbuwir/welpataswir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg sofosbuwiru i 50 mg welpataswiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1116/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epclusa 200 mg/50 mg tabletki [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Epclusa 400 mg/100 mg tabletki powlekane
Epclusa 200 mg/50 mg tabletki powlekane
sofosbuwir/welpataswir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Epclusa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Epclusa
3. Jak przyjmować lek Epclusa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Epclusa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Jeśli lek Epclusa został przepisany dziecku, należy pamiętać, że wszystkie informacje podane w niniejszej ulotce odnoszą się do dziecka (w takim przypadku należy czytać „dziecko” zamiast „pacjent”).

1. Co to jest lek Epclusa i w jakim celu się go stosuje

Epclusa jest lekiem zawierającym substancje czynne - sofosbuwir i welpataswir w jednej tabletkce. Jest stosowany do leczenia przewlekłego (długotrwałego) wirusowego zakażenia wątroby nazwanego zapaleniem wątroby typu C u pacjentów w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 17 kg.

Substancje czynne leku działają wspólnie, blokując dwa różne białka niezbędne wirusowi do wzrostu i namnażania, co umożliwia trwałe wyeliminowanie zakażenia z organizmu.

Lek Epclusa jest czasem przyjmowany razem z innym lekiem o nazwie rybawiryna.

Jest bardzo ważne, aby pacjent przeczytał również ulotki innych leków przyjmowanych z lekiem Epclusa. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Epclusa

Kiedy nie przyjmować leku Epclusa

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na sofosbuwir, welpataswir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).

→ Jeśli powyższy punkt dotyczy pacjenta, **nie należy przyjmować leku Epclusa i należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

- **Jeśli pacjent obecnie przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**
 - **ryfampicyna i ryfabutyna** (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń, w tym gruźlicy);
 - **ziele dziurawca zwyczajnego** (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji);
 - **karbamazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy skonsultować się z lekarzem, jeżeli pacjent:

- **ma problemy z wątrobą** inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C, na przykład:
 - **jeśli występuje** aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta;
 - **jeśli pacjent przeszedł przeszczepienie wątroby.**
- **ma problemy z nerkami lub jest dializowany**, ponieważ nie zbadano dokładnie stosowania leku Epclusa u pacjentów z niektórymi poważnymi problemami z nerkami.
- **jest leczony z powodu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)**, ponieważ lekarz może chcieć dokładniej obserwować pacjenta.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Epclusa należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca, ponieważ może to spowodować zagrażające życiu spowolnienie pracy serca. Lekarz może rozważyć alternatywne metody leczenia, jeśli pacjent przyjmuje ten lek. Jeśli konieczne jest leczenie lekiem Epclusa, konieczne może być dodatkowe monitorowanie pracy serca.
- pacjent choruje na cukrzycę. Po rozpoczęciu stosowania leku Epclusa może być konieczne dokładniejsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) dostosowanie sposobu leczenia cukrzycy. U niektórych pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia takimi lekami, jak Epclusa wystąpiło zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia).

Należy natychmiast powiadomić lekarza o przyjmowaniu obecnie lub w ciągu ostatnich miesięcy jakichkolwiek leków na problemy z sercem oraz jeśli w trakcie leczenia wystąpią:

- wolna lub nieregularna praca serca lub problemy z rytmem serca,
- duszność lub pogorszenie się istniejącej duszności,
- ból w klatce piersiowej,
- zawroty głowy,
- kołatanie serca,
- stan bliski omdleniu lub omdlenie.

Badania krwi

Lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu stosowania leku Epclusa. Jest to robione, aby:

- lekarz mógł podjąć decyzję czy pacjent ma przyjmować lek Epclusa i przez jaki okres;
- lekarz mógł potwierdzić, że leczenie zadziałało i u pacjenta nie występuje wirus zapalenia wątroby typu C.

Dzieci i młodzież

Leku tego nie podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat oraz o masie ciała poniżej 17 kg. Stosowanie leku Epclusa u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie było dotychczas badane.

Lek Epclusa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Warfaryna i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K są stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

W związku z leczeniem wirusowego zapalenia wątroby typu C mogą nastąpić zmiany w czynności wątroby, co może mieć wpływ na inne leki (np. leki stosowane w celu hamowania układu odpornościowego itp.). Może być niezbędne dokładne monitorowanie przez lekarza tych innych przyjmowanych leków oraz wprowadzenie zmian po rozpoczęciu stosowania leku Epclusa.

W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Niektóre z leków, których nie należy przyjmować z lekiem Epclusa.

- **Nie przyjmować żadnych innych leków zawierających sofosbuvir, jedną z substancji czynnych leku Epclusa.**

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- **amiodaron** stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca;
- **ryfapentyna** (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń, w tym gruźlicy);
- **okskarbazepina** (lek stosowany w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym);
- **fumaran dizoproksylu tenofowiru** lub którykolwiek lek zawierający fumaran dizoproksylu tenofowiru stosowany w leczeniu zakażenia HIV;
- **efawirenz** stosowany w leczeniu zakażenia HIV;
- **digoksyna** stosowana w leczeniu chorób serca;
- **dabigatran** stosowany do rozrzedzania krwi;
- **modafinil** stosowany w leczeniu zaburzeń snu;
- **rozuwastatyna** lub **inne statyny** stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.

Stosowanie leku Epclusa z którymkolwiek z tych leków może spowodować, że nie będą one działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. Może być konieczne podanie pacjentowi przez lekarza innego leku lub dostosowanie dawki przyjmowanego leku. Zmiana dawki może dotyczyć leku Epclusa lub innego przyjmowanego leku.

- **Należy uzyskać poradę od lekarza lub farmaceuty**, jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu **wrzodów żołądka, zgagi lub refluksu**, gdyż mogą one zmniejszać ilość welpataswiru we krwi. Należą do nich:
 - Leki zubożniające sok żołądkowy (takie jak wodorotlenek glinu i (lub) magnezu lub węglan wapnia). Należy je przyjąć co najmniej 4 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu leku Epclusa.
 - Inhibitory pompy protonowej (takie jak omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i ezomeprazol). Lek Epclusa należy przyjmować podczas posiłku 4 godziny przed przyjęciem inhibitora pompy protonowej.
 - Antagoniści receptora H₂ (tacy jak famotydyna, cymetydyna, nizatydyna lub ranitydyna). Jeżeli pacjent wymaga podania dużych dawek tych leków, lekarz zamiast tego leku może podać inny lek lub dostosować dawkę przyjmowanego leku.

Leki te mogą zmniejszać ilość welpataswiru we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz przepisze inny lek w celu leczenia wrzodów żołądka, zgagi lub refluksu lub zaleci, w jaki sposób i kiedy należy przyjmować taki lek.

Ciąża i antykoncepcja

Działanie leku Epclusa w czasie ciąży nie jest znane. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Epclusa jest czasem stosowany razem z rybawiryną. Rybawiryna może być szkodliwa dla nienarodzonego dziecka. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby pacjentka (lub partnerka pacjenta) nie zaszła w ciążę podczas leczenia oraz przez pewien okres po zakończeniu leczenia. Należy przeczytać punkt „Ciąża” w ulotce dla pacjenta dołączonej do rybawiryny. Należy zapytać się lekarza, jaka jest odpowiednia dla pacjentki oraz jej partnera skuteczna metoda antykoncepcji.

Karmienie piersią

Podczas stosowania leku Epclusa nie wolno karmić piersią. Nie wiadomo, czy sofosbuwir lub welpataswir (dwie substancje czynne leku Epclusa) przenikają do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Epclusa nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania narzędzi lub maszyn.

3. Jak przyjmować lek Epclusa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Zalecana dawka leku Epclusa **u dorosłych to jedna tabletką 400 mg/100 mg raz na dobę przez 12 tygodni.**

Zalecana dawka leku Epclusa **u pacjentów w wieku od 6 do 18 lat oraz o masie ciała co najmniej 17 kg jest zależna od masy ciała. Lek Epclusa należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.**

Tabletkę (tabletki) należy połknąć w całości z pokarmem lub bez pokarmu. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki, ponieważ ma bardzo gorzki smak.

Jeśli pacjent przyjmuje lek zobojętniający sok żołądkowy, należy przyjmować go co najmniej 4 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku Epclusa.

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor pompy protonowej, lek Epclusa należy przyjmować w trakcie posiłku 4 godziny przed przyjęciem inhibitora pompy protonowej.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu leku Epclusa, może to wpływać na stężenie leku Epclusa we krwi. Może to spowodować słabsze działanie leku Epclusa.

- Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **w ciągu 3 godzin** od przyjęcia leku Epclusa, należy przyjąć następną tabletkę.
- Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **po upływie 3 godzin** od przyjęcia leku Epclusa, nie należy przyjmować kolejnej tabletki aż do następnej tabletki według zwykłego schematu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Epclusa

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc łatwo opisać, jaki lek został przyjęty.

Pominięcie przyjęcia leku Epclusa

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

Jeśli pacjent pominie dawkę, powinien obliczyć, ile czasu upłynęło od ostatniego przyjęcia leku Epclusa:

- **Jeśli pacjent zauważy to w ciągu 18 godzin** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Epclusa, musi jak najszybciej przyjąć tabletkę. Następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- **Jeśli pacjent zauważy to po 18 godzinach lub później** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Epclusa, powinien odczekać i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek w bliskim odstępie czasu).

Nie przerywać przyjmowania leku Epclusa

Nie przerywać przyjmowania tego leku, aż lekarz zaleci przerwanie. Jest bardzo ważne, aby pacjent zakończył pełny cykl leczenia, aby lek miał jak najlepszą możliwość wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

- wysypka

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy).

Inne działania, które mogą wystąpić podczas leczenia sofosbuwirem:

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- uogólniona ciężka wysypka z łuszczeniem się skóry, której mogą towarzyszyć: gorączka, objawy grypopodobne, pęcherze w jamie ustnej, na oczach i (lub) na narządach płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

→Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy poinformować o tym lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Epclusa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Epclusa

- **Substancjami czynnymi leku są** sofosbuwir i welpataswir. Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru lub 200 mg sofosbuwiru i 50 mg welpataswiru.

- **Pozostałe składniki leku to:**

Rdzeń tabletki:

Kopowidon, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), glikol polietylenowy, talk, żelaza tlenek czerwony (E172)

Jak wygląda lek Epclusa i co zawiera opakowanie

Lek Epclusa 400 mg/100 mg tabletki powlekane to różowe tabletki w kształcie rombu, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7916” na drugiej stronie. Tabletki ma długość 20 mm i szerokość 10 mm.

Lek Epclusa 200 mg/50 mg tabletki powlekane to różowe, owalne tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „S/V” na drugiej stronie. Tabletki ma długość 14 mm i szerokość 7 mm.

Dostępne są następujące wielkości opakowań dla 400 mg/100 mg oraz 200 mg/50 mg tabletki powlekane:

- pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.