

**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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych (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 to jedna tabletki przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2).

**Tabela 1: Zalecane leczenie i czas trwania w przypadku wszystkich genotypów wirusa zapalenia wątroby typu C**

Populacja pacjentów <sup>a</sup>	Leczenie i czas trwania
Pacjenci bez marskości wątroby i pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby	Epclusa przez 12 tygodni  Dodanie rybawiryny należy rozważyć w przypadku pacjentów z zakażeniem genotypu 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, jeśli dawka dobową rybawiryny jest podzielona na dwie dawki i podawane z pożywieniem:

**Tabela 2: Wytyczne dotyczące dawkowania rybawiryny podawanej wraz z produktem Epclusa pacjentom ze zdekompresowaną marskością wątroby**

Pacjent	Dawka rybawiryny
Marskość wątroby stopnia B wg klasyfikacji Childa Pugh'a 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 w przypadku pacjentów z zakażeniem genotypu 3 ze skompensowaną marskością wątroby (przed lub po przeszczepieniu) wynosi 1000 mg lub 1200 mg (1000 mg w przypadku pacjentów o masie ciała < 75 kg oraz 1200 mg w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg).

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

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.

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

Epclusa + rybawiryna 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. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Epclusa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub w krańcowym stadium choroby nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy (patrz punkt 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 i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Do podania doustnego.

Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2). Z powodu gorzkiego smaku zalecane jest, aby tabletki powlekanej 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) lub cytochromu P450 (CYP) (ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], karbamazepina, fenobarbital i fenytoina). 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

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy sofosbuwir stosowany w skojarzeniu z innym bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym (ang. *direct acting antiviral*, DAA) podawano jednocześnie z amiodaronem i z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

Równoczesne stosowanie amiodaronu zostało ograniczone w toku klinicznej części opracowywania kombinacji sofosbuwiru i DAA. Przypadki te są potencjalnie zagrażające życiu, dlatego amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt Epclusa wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwartmicznych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli równoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu stosowania produktu Epclusa zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów. Pacjentów, u których zidentyfikowano duże ryzyko bradykardii, należy stale kontrolować przez 48 godzin w odpowiednich warunkach klinicznych.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również odpowiednio kontrolować pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu Epclusa.

Należy również powiadomić pacjentów przyjmujących produkt Epclusa w skojarzeniu z amiodaronem i innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności pilnego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

### 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

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu Epclusa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub w ESRD wymagających hemodializy. 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 lub CYP

Produkty lecznicze będące umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP (np. okskarbazepina, modafinil lub efawirenz) 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.

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

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i 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 na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

#### 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 3.

##### 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 lub CYP2B6, CYP2C8 bądź CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) 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 lub CYP (np. okskarbazepina, modafinil lub efawirenz) 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).

##### Interakcje między produktem Epclusa i innymi produktami leczniczymi

Tabela 3 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 3: 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) <sup>a,b</sup>				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>LEKI ZMNIEJSZAJĄCE ILOŚĆ SOKU W ŻOŁĄDKU</b>					
					Rozpuszczalność welpataswiru zmniejsza się wraz ze wzrostem pH. Oczekuje się, że produkty lecznicze zwiększające pH w żołądku będą zmniejszać stężenie welpataswiru.
<i>Leki zobojętniające 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 zobojętniającego sok żołądkowy i produktu Epclusa upłynęły 4 godziny.
<i>Antagoniści receptora H<sub>2</sub></i>					
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg dawka pojedyncza) <sup>c</sup>	Sofosbuwir	↔	↔		Antagonistów receptora H <sub>2</sub> 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 <sup>d</sup>	Welpataswir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cymetydyna <sup>e</sup> Nizatydyna <sup>e</sup> Ranitydyna <sup>e</sup>  (Zwiększenie pH w żołądku)					
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg dawka pojedyncza) <sup>c</sup>	Sofosbuwir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotydyna podawana 12 godzin przed produktem Epclusa <sup>d</sup>  (Zwiększenie pH w żołądku)	Welpataswir	↔	↔		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>					
Omeprazol (20 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg dawka pojedyncza, na czczo) <sup>c</sup>  Omeprazol podawany równocześnie z produktem Epclusa <sup>d</sup>  Lanzoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Ezomeprazol <sup>e</sup>  (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) <sup>c</sup>  Omeprazol podawany 4 godziny po produkcji Epclusa <sup>d</sup>  (Zwiększenie pH w żołądku)	Sofosbuwir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Welpataswir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
<b>LEKI PRZECIWIARYTMICZNE</b>					
Amiodaron	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Wpływ na stężenia amiodaronu, welpataswiru i sofosbuwiru jest nieznan.				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).
Digoksyna	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir				Równoczesne podawanie produktu Epclusa z digoksyną może zwiększać stężenie digoksyny. Należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie terapeutyczne digoksyny w przypadku równoczesnego podawania z produktem Epclusa.
Digoksyna (0,25 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup> /welpataswir (100 mg dawka pojedyncza)  (Hamowanie P-gp)	Nie badano wpływu ekspozycji na welpataswir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Welpataswir  <i>Obserwowane:</i> Digoksyna				
		↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		



Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Eplusa
	Substancja czynna	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE</b>					
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 Eplusa. 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 Eplusa.
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>					
Karbamazepina Fenytoina Fenobarbital  (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir				Stosowanie produktu Eplusa z karbamazepiną, fenobarbitem i fenytoiną, silnymi induktorami P-gp i CYP, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina  (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir				Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Eplusa z okskarbazepiną zmniejszy stężenie sofosbuwiru i welpataswiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Eplusa. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>					
Ketokonazol	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir				Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Eplusa ani ketokonazolu.
Ketokonazol (200 mg dwa razy na dobę)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>d</sup>	Nie badano wpływu ekspozycji na ketokonazol. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ketokonazol				
(Hamowanie P-gp i CYP)  Itrakonazol <sup>e</sup> Worykonazol <sup>e</sup> Pozakonazol <sup>e</sup> Izawukonazol <sup>e</sup>	<i>Obserwowane:</i> Welpataswir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Eplusa
	Substancja czynna	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>LEKI PRZECIWPRAŃKOWE</b>					
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>d</sup>  (Indukcja P-gp i CYP)	Nie badano wpływu ekspozycji na ryfampicynę.  <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ryfampicyna  <i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir				Stosowanie produktu Eplusa z ryfampicyną, silnym induktorem P-gp i CYP, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)			
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza)  (Indukcja P-gp i CYP)	Nie badano wpływu ekspozycji na ryfampicynę.  <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ryfampicyna  <i>Obserwowane:</i> Welpataswir				
	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)			
Ryfabutyna Ryfantyna  (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir				Stosowanie produktu Eplusa z ryfabutyną, silnym induktorem P-gp i CYP, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).  Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Eplusa z ryfantyną zmniejszy stężenie sofosbuwiru i welpataswiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Eplusa. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY</b>					
Fumaran dizoproksylu tenofowiru	Wykazano, że produkt Eplusa zwiększa ekspozycję na tenofowir (inhibitor P-gp). Zwiększenie ekspozycji na tenofowir (AUC oraz C <sub>max</sub> ) wynosiło około 40-80% podczas równoczesnego leczenia produktem Eplusa i fumaranem dizoproksylu tenofowiru/emtrycytabiną w ramach różnych schematów leczenia HIV.  Pacjentów otrzymujących fumaran dizoproksylu tenofowiru równocześnie z produktem Eplusa należy monitorować, czy występują u nich działania niepożądane związane z fumaranem dizoproksylu tenofowiru. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania czynności nerek, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów zawierających fumaran 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) <sup>c, d</sup>	Efawirenz	↔	↔	↔	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Eplusa z efawirenzem/emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru zmniejszy stężenie welpataswiru. Nie zaleca się podawania produktu Eplusa ze schematami zawierającymi efawirenz (patrz punkt 4.4).
	Sofosbuwir	↑ 1,2 (1,1; 1,7)	↔		
	Welpataswir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Emtrycytabina/rylpiwiryna/fumaran dizoproksylu tenofowiru (200/25/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>c, d/</sup>	Rylpiwiryna	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani emtrycytabiny/rylpawiryny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.
	Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↔	↔	↔	
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV</b>					
<b>Atazanawir</b> wzmocniony rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) + emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	Atazanawir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa, atazanawiru (wzmocnionego rytonawirem) ani emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu 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)	
<b>Darunawir</b> wzmocniony rytonawirem (800 mg/100 mg raz na dobę) + emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	Darunawir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa, darunawiru (wzmocnionego rytonawirem) ani emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.
	Rytonawir	↔	↔	↔	
	Sofosbuwir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Welpataswir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
<b>Lopinawir</b> wzmocniony rytonawirem (4 x 200 mg/50 mg raz na dobę) + emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	Lopinawir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa, lopinawiru (wzmocnionego rytonawirem) ani emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu 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)	
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY INTEGRAZY</b>					
<b>Raltegrawir</b> (400 mg dwa razy na dobę) <sup>e</sup> + emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	Raltegrawir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa, raltegrawiru ani emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.
	Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↔	↔	↔	

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran alafenamidu tenofowiru (150/150/200 mg/10 mg raz na dobę)/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	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) <sup>c, d</sup>	Elwitegrawir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.
	Kobicystat	↔	↑ 1,2 (1,2; 1,3)	↑ 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	↔	↔	↔	
<b>SUPLEMENTY ZIOŁOWE</b>					
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, silnym induktorem P-gp i CYP, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA</b>					
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 rhabdomiolizy. Rozuwastatyna, w dawce nieprzekraczającej 10 mg, może być podawana z produktem Epclusa.
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/welpataswir (100 mg raz na dobę) <sup>d</sup>	<i>Obserwowane:</i> Rozuwastatyna	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Hamowanie OATP1B i BCRP)	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) <sup>a,b</sup>				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
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) <sup>d</sup>	<i>Obserwowane:</i> Prawastatyna	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Hamowanie OATP1B)	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.
<b>OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE</b>					
Metadon (Leczenie podtrzymujące metadonem [30 do 130 mg na dobę])/sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>d</sup>	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				
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>					
Cyklosporyna (600 mg dawka pojedyncza)/sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup>	Cyklosporyna	↔	↔		Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani cyklosporyny.
	Sofosbuwir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Cyklosporyna (600 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup> /welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>d</sup>	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) <sup>a,b</sup>				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Epclusa
	Substancja czynna	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Takrolimus (5 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup> /sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>d</sup>	Takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa ani 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				
<b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>					
Norgestymat/etynyloestradiol (norgestymat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etynyloestradiol 0,025 mg)/sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>d</sup>	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) <sup>d</sup>	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

Ocena bezpieczeństwa produktu Epclusa została oparta na zbiorczych danych z badań klinicznych III fazy, w których udział wzięli pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 (ze skompensowaną marskością wątroby lub bez), w tym 1035 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Epclusa przez 12 tygodni.

Odsetek pacjentów, którzy odstawili lek trwale przerwali 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.

### 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.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy sofosbuwir stosowany w skojarzeniu z innym bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym podawano jednocześnie z amiodaronem i (lub) z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość uderzeń serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

## 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 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 działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX69

#### Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, 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% (EC<sub>50</sub>) sofosbuwiru i welpataswiru przeciwko replikonom pełnej długości lub replikonom chimerycznym kodującym sekwencje NS5B i NS5A ze szczepów laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 4. Wartości EC<sub>50</sub> sofosbuwiru i welpataswiru przeciwko klinicznym izolatom przedstawiono w tabeli 5.



**Tabela 4: Aktywność sofosbuwiru i welpataswiru przeciwko pełnej długości lub chimerycznym replikonom laboratoryjnym**

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

Nd. = 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 5: 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 <sub>50</sub> sofosbuwiru, nM (zakres)	Liczba izolatów klinicznych	Mediana EC <sub>50</sub> 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% (IC<sub>50</sub>).

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 HCV genotypu 2, 4, 5 lub 6.

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 nieprzebrania 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 HCV genotypu 2, 4 i 6 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 HCV genotypu 1, 2, 4, 5 oraz 6, jak zestawiono w tabeli 6. 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 Epclusa przez 12 tygodni, jak zestawiono w tabeli 7. W badaniu ASTRAL-3 wariant Y93H RAV wykryto na wizycie początkowej u 9% pacjentów leczonych produktem Epclusa.

**Tabela 6: SVR12 u pacjentów z lub bez RAV NS5A na wizycie początkowej według genotypu HCV (badania ASTRAL-1, ASTRAL-2 i ASTRAL-3)**

	Produkt Epclusa 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 7: SVR12 u pacjentów z i bez wariantu Y93H na wizycie początkowej, wartość odcięcia: 1% (zbiór populacji analizy oporności), badanie ASTRAL-3**

	Produkt Epclusa 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,

k 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 8.

**Tabela 8: 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.

#### 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 HCV genotypu od 1 do 6 z lub bez skompensowanej marskości wątroby, w jednym badaniu III fazy u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu od 1 do 6 ze zdekompensowaną marskością wątroby i jednym badaniu III fazy u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 z zakażeniem HCV genotypu od 1 do 6, jak przedstawiono w tabeli 9.

**Tabela 9: Badania dotyczące produktu Epclusa u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 lub 6**

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)

Badanie	Populacja	Grupy terapeutyczne (Liczba leczonych pacjentów)
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)

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 HCV genotypu 1, 2, 4, 5 i 6 — 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 HCV genotypu 1, 2, 4, 5 lub 6. Pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 2, 4 lub 6 zrandomizowano w stosunku 5:1 do grupy otrzymującej produkt Epclusa lub placebo przez 12 tygodni. Pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 5 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/m<sup>2</sup>; odsetki pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 2, 4, 5 lub 6 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 10 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-1 według genotypów HCV. Żaden pacjent z grupy placebo nie osiągnął SVR12.

**Tabela 10: 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 <sup>a</sup>	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Inne <sup>b</sup>	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 HCV genotypu 2 — 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 HCV genotypu 2. 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/m<sup>2</sup>; 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 11 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-2.

**Tabela 11: 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 <sup>a</sup>	0/133	5% (6/132)
Inne <sup>b</sup>	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 HCV genotypu 3 — 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 HCV genotypu 3. 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/m<sup>2</sup>; 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 12 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-3.

**Tabela 12: SVR12 w badaniu ASTRAL-3 (HCV genotypu 3)**

	<b>Epclusa przez 12 tygodni (n = 277)</b>	<b>SOF + RBV przez 24 tygodnie (n = 275)</b>
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/277	< 1% (1/275)
Nawrót <sup>a</sup>	4% (11/276)	14% (38/272)
Inne <sup>b</sup>	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 13.

**Tabela 13: SVR12 w wybranych podgrupach w badaniu ASTRAL-3 (HCV genotypu 3)**

	<b>Epclusa przez 12 tygodni</b>		<b>SOF + RBV przez 24 tygodnie<sup>a</sup></b>	
	Pacjenci wcześniej nieleczeni (n = 206)	Pacjenci wcześniej leczeni (n = 71)	Pacjenci wcześniej nieleczeni (n = 201)	Pacjenci wcześniej leczeni (n = 69)
SVR12				
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 niezany.

### *Badania kliniczne u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby-ASTRAL-4 (badanie 1137)*

ASTRAL-4 było randomizowanym, otwartym badaniem u pacjentów z HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 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/m<sup>2</sup>. Odsetki pacjentów zakażonych HCV genotypu 1, 2, 3, 4 lub 6 wynosiły, odpowiednio, 78%, 4%, 15%, 3% i < 1% (1 pacjent). Do badania nie włączono żadnego pacjenta z zakażeniem HCV genotypu 5. 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 14 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-4 według genotypów HCV.

**Tabela 14: SVR12 w badaniu ASTRAL-4 według genotypu HCV**

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

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 15 przedstawiono wynik wirusologiczny u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 lub 3 w badaniu ASTRAL-4.

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

**Tabela 15: Wynik wirusologiczny u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 i 3 w badaniu ASTRAL-4**

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



**Tabela 16: 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
<b>Tydzień 12. po leczeniu (N = 236), % (n/N)</b>					
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
<b>Tydzień 24. po leczeniu (N = 236), % (n/N)</b>					
Mniejszy wynik (poprawa)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Brak 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 HCV genotypu 1, 2, 3 lub 4 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 przeciwretrowirusowe HIV-1, które obejmowało emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru lub abakawir/lamiwudynę podawane z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem (atazanawir, darunawir lub lopinawir), ryłpiwiryne, raltegrawir lub emtrycyabinę/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  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 19 pacjentów (18%) miało skompensowaną marskość wątroby oraz 29% pacjentów było wcześniej leczonych. Ogólna średnia liczba komórek CD4+ wynosiła 598 komórek/ $\mu\text{l}$  (zakres: 183-1513 komórek/ $\mu\text{l}$ ).

W tabeli 17 przedstawiono SVR12 w badaniu ASTRAL-5 według genotypów HCV.

**Tabela 17: 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							
Niepowo- dzenie wirusolo- giczne podczas leczenia	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Nawrót <sup>a</sup>	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Inne <sup>b</sup>	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.

#### *Dzieci i młodzież*

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  $\geq 65$  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  $\mu\text{g/ml}$  do 20  $\mu\text{g/ml}$ . Wiązanie GS-331007 z białkami osocza ludzkiego było minimalne. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  u osób zdrowych stosunek radioaktywności izotopu  $^{14}\text{C}$  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  $\mu\text{g/ml}$  do 1,8  $\mu\text{g/ml}$ . Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg welpataswiru znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  u osób zdrowych stosunek radioaktywności izotopu  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  średni całkowity odzysk radioaktywności izotopu  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  średni całkowity odzysk radioaktywności izotopu  $^{14}\text{C}$  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

niezmienionego leku macierzystego z żółcią jest główną drogą eliminacji welpataswiru. Mediana końcowych okresów półtrwania welpataswiru po podaniu produktu Eplusa wynosiła około 15 godzin.

#### Liniiowość i (lub) nieliniiowość

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<sup>+</sup>/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*

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi (eGFR  $\geq 50$  i  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umiarkowanymi (eGFR  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru. W przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), AUC<sub>0-inf</sub> dla sofosbuwiru było odpowiednio o 61%, 107% i 171% większe w przypadku łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek, podczas gdy AUC<sub>0-inf</sub> dla GS-331007 było odpowiednio o 55%, 88% i 451% większe. U pacjentów z ESRD, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, AUC<sub>0-inf</sub> dla sofosbuwiru było o 28% większe w przypadku podania dawki sofosbuwiru 1 godzinę przed hemodializą wobec o 60% większego w przypadku podania dawki sofosbuwiru 1 godzinę po hemodializie. AUC<sub>0-inf</sub> dla GS-331007 u pacjentów z ESRD, którym podawano sofosbuwir 1 godzinę przed hemodializą lub 1 godzinę po hemodializie było odpowiednio co najmniej 10-krotnie i 20-krotnie większe. 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 (patrz punkt 4.2).

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). W odniesieniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek  $AUC_{inf}$  dla welpataswiru było o 50% większe u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano po 7-dniowym podawaniu dawki 400 mg sofosbuwiru u 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,  $AUC_{0-24}$  dla sofosbuwiru było odpowiednio o 126% i 143% większe w przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby, podczas gdy  $AUC_{0-24}$  dla GS-331007 było odpowiednio o 18% i 9% większe. Analiza farmakokinetyki populacji u 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 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*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono farmakokinetyki sofosbuwiru, GS-331007 ani welpataswiru u dzieci i młodzieży (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.

Badania dotyczące rakotwórczości welpataswiru są w toku.

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  
Glikol polietylenowy  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 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: pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi.

### **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 International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1116/001

**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 ODPOWIEDZIALNYI 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**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone 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.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI I 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:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
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 kwartale 2021 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 International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

**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 [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Epclusa 400 mg/100 mg tabletki powlekane sofosbuvir/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

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

Epclusa jest lekiem zawierającym substancje czynne - sofosbuvir i welpataswir w jednej tabletkie. Jest stosowany do leczenia przewlekłego (długotrwałego) wirusowego zakażenia wątroby nazwanego zapaleniem wątroby typu C u dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Substancje czynne leku działają wspólnie, blokując dwa różne białka niezbędne wirusowi do wzrostu i namnażania, co umożliwi 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 sofosbuvir, 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** (*Hypericum perforatum* - 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**, 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 (lekarz może rozważyć alternatywne metody leczenia).

**Należy natychmiast powiadomić lekarza** o przyjmowaniu którychkolwiek leków na problemy z sercem oraz jeśli w trakcie leczenia wystąpią:

- duszność,
- zawroty głowy,
- kołatanie serca,
- 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 ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Epclusa u dzieci i młodzieży nie było dotychczas badane.

### Lek Epclusa a inne leki

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce** 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, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

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 zobojętniające 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 H<sub>2</sub> (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 obsługiwanie maszyn**

Lek Epclusa nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 to **jedna tabletką raz na dobę przez 12 tygodni**.

Tabletkę 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.

**→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 ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce**. 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 tabletkowa powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru.
- **Pozostałe składniki leku to:**  
*Rdzeń tabletki:*  
Kopowidon, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian  
  
*Otoczka:*  
Alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, glikol polietylenowy, talk, żelaza tlenek czerwony

### **Jak wygląda lek Epclusa i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane to różowe tabletki w kształcie rombu, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7916” na drugiej stronie. Tabletki mają długość 20 mm i szerokość 10 mm.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi

### **Podmiot odpowiedzialny**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji 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 International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825 999

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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 113700

**Data ostatniej aktualizacji ulotki**

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