

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg potahované tablety
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg, velpatasvirum 100 mg a voxilaprevirum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 111 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 200 mg, velpatasvirum 50 mg a voxilaprevirum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 55 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg potahované tablety

Běžové potahované tablety ve tvaru tobolky o velikosti 10 mm x 20 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „B“ na druhé straně.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg potahované tablety

Běžové oválné potahované tablety o velikosti 8 mm x 15 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „SVV“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vosevi je indikován k léčbě chronické virové hepatitidy C (HCV) u pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 30 kg (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Vosevi má zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s HCV infekcí.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Vosevi u pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 30 kg je jedna tableta o síle 400 mg/100 mg/100 mg nebo dvě tablety o síle 200 mg/50 mg/50 mg užívané perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 5.2).

Doporučené doby trvání léčby platné pro všechny genotypy HCV jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené doby trvání léčby přípravkem Vosevi pro všechny genotypy HCV u pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 30 kg

Populace pacientů	Doba léčby
Pacienti dosud neléčení DAA bez cirhózy	8 týdnů
Pacienti dosud neléčení DAA s kompenzovanou cirhózou	12 týdnů U pacientů infikovaných genotypem 3 lze uvažovat o 8 týdnech (viz bod 5.1)
Pacienti již léčení DAA* bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	12 týdnů

DAA: přímo působící antivirotikum

* V klinických hodnoceních byli pacienti, kteří již byli léčení DAA, vystaveni kombinaci režimů obsahujících některé z následujících přípravků: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (podávaný se sofosbuvirem a velpatasvirem po dobu méně než 12 týdnů)

Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky přípravku Vosevi je třeba pacienty poučit, aby užili tabletu (tablety) co nejdříve, pokud neuplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, a další dávku pak užili v obvyklou dobu. Pokud uplynulo více než 18 hodin, je třeba pacienty poučit, aby počkali a užili další dávku přípravku Vosevi v obvyklou dobu. Pacienti musí být poučeni, že nesmí užít dvojnásobnou dávku přípravku Vosevi.

Pacienti mají být poučeni, že pokud dojde do 4 hodin po užití dávky k zvracení, mají užít další dávku přípravku Vosevi. Pokud k zvracení dojde za více než 4 hodiny po užití dávky, není potřeba žádná další dávka přípravku Vosevi (viz bod 5.1).

Starší pacienti

U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vosevi.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím hemodialýzu jsou údaje o bezpečnosti omezené. Přípravek Vosevi nebyl zkoumán u pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu. Přípravek Vosevi lze použít u těchto pacientů bez úpravy dávky pouze, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (stupeň A podle Child-Pugha-Turcotta [CPT]) není potřeba úprava dávkování přípravku Vosevi. Přípravek Vosevi se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou

nebo těžkou poruchou funkce jater (stupeň B nebo C podle Child-Pugha-Turcotta [CPT]) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vosevi u dětí ve věku méně než 12 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je třeba poučit, aby tabletu (tablety) polykali celé s jídlem (viz bod 5.2). Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahované tablety žvýkat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory P-glykoproteinu (P-gp) a/nebo silnými induktory cytochromu P450 (CYP) (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou) (viz bod 4.5).

Současné užívání s rosuvastatinem nebo dabigatran-etexilátem (viz bod 4.5).

Současné užívání s léčivými přípravky, které obsahují ethinylestradiol, jako je kombinovaná perorální antikoncepce nebo antikoncepční vaginální kroužky (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravky Vosevi používán pouze tehdy, jestliže jiná dostupná antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je současné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsáným způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahájili léčbu přípravkem Vosevi.

Všichni pacienti, kteří souběžně užívají nebo v nedávné době užívali amiodaron, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Současná infekce HCV/HBV

Nejsou dostupné žádné údaje o užívání přípravku Vosevi u pacientů se současnou infekcí HCV / virem hepatitidy B (HBV). V průběhu nebo po ukončení léčby DAA byly hlášeny případy reaktivace HBV, některé z nich fatální. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV.

Pacienti současně infikovaní HCV/HBV jsou ohroženi reaktivací HBV, a proto mají být sledováni a ošetřováni podle aktuálních klinických doporučení.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a ESRD vyžadujícím hemodialýzu jsou údaje o bezpečnosti omezené. Přípravek Vosevi lze u těchto pacientů použít bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (stupeň A podle CPT) není potřeba úprava dávkování přípravku Vosevi. Přípravek Vosevi se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (stupeň B nebo C podle CPT) (viz bod 5.2).

Pacienti po transplantaci jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Vosevi v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla hodnocena. Léčba přípravkem Vosevi může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a rizik pro každého pacienta a má být v souladu s doporučeným dávkováním (viz bod 4.2).

Užívání se středně silnými induktory P-gp a středně silnými induktory CYP

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory P-gp a/nebo středně silnými induktory CYP (např. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin nebo rifapentin), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru, velpatasviru a/nebo voxilapreviru v plazmě a vést tak ke snížení terapeutického účinku přípravku Vosevi. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Vosevi se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Užívání se silnými inhibitory OATP1B

Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory OATP1B (např. cyklosporin), mohou významně zvyšovat plazmatické koncentrace voxilapreviru na hladiny, jejichž bezpečnost nebyla stanovena. Současné podávání silných inhibitorů OATP1B s přípravkem Vosevi se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV

Bylo prokázáno, že přípravek Vosevi zvyšuje expozici tenofoviru, jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro posílení farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Vosevi a přípravku pro posílení farmakokinetiky nebyla stanovena. Je třeba zvážit možná rizika a přínosy související se současným podáváním přípravku Vosevi spolu s tabletou obsahující fixní kombinaci dávek elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem podávaným spolu s potencovaným (boosted) inhibitorem proteázy HIV (např. darunavir), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem poruchy funkce ledvin. U pacientů užívajících přípravek Vosevi současně s elvitegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a potencovaným (boosted) inhibitorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Doporučení ohledně sledování funkce ledvin viz souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát, emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát nebo elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV DAA dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykemii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba DAA, je třeba pečlivě monitorovat glykemii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby DAA je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Pomocné látky

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože přípravek Vosevi obsahuje sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir, mohou se při užívání přípravku Vosevi vyskytnout jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto látek jednotlivě.

Farmakokinetické interakce

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem Vosevi

Velpatasvir a voxilaprevir jsou inhibitory lékových transportérů P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), polypeptidové transportéry organických aniontů (OATP) 1B1 a OATP1B3. Současné podávání přípravku Vosevi s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Léčivé přípravky, které jsou citlivými substráty těchto transportérů a jejichž plazmatické hladiny jsou spojeny se závažnými příhodami, jsou kontraindikovány (viz tabulka 2). Dabigatran-etexilát (substrát P-gp) a rosuvastatin (substrát OATP1B a BCRP) jsou kontraindikovány (viz bod 4.3 a tabulka 2).

Možnost ovlivnění přípravku Vosevi jinými léčivými přípravky

Sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP. Velpatasvir a voxilaprevir jsou substráty transportérů OATP1B1 a OATP1B3. *In vitro* byl pozorován pomalý metabolismus velpatasviru především působením CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 a voxilapreviru především působením CYP3A4.

Léčivé přípravky, které mohou snížit expozici přípravku Vosevi v plazmě

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp a/nebo silnými induktory CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin a třezalka tečkovaná), mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru, velpatasviru a/nebo voxilapreviru, což vede ke snížení terapeutického účinku přípravku Vosevi. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Vosevi je kontraindikováno (viz bod 4.3 a tabulka 2).

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory P-gp a/nebo středně silnými induktory CYP (např. efavirenz, modafinil, oxkarbazepin nebo rifapentin), mohou snižovat koncentrace sofosbuviru, velpatasviru a/nebo voxilapreviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Vosevi. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Vosevi se nedoporučuje (viz bod 4.4 a tabulka 2).

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit expozici přípravku Vosevi v plazmě

Současné podávání s léčivými přípravky, které inhibují P-gp nebo BCRP, může zvýšit plazmatické koncentrace sofosbuviru, velpatasviru nebo voxilapreviru. Léčivé přípravky, které inhibují OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace velpatasviru nebo voxilapreviru. Užívání silných inhibitorů OATP1B (např. cyklosporin) s přípravkem Vosevi se nedoporučuje (viz bod 4.4 a tabulka 2). Klinicky významné interakce léčivých přípravků s přípravkem Vosevi zprostředkované inhibitory P-gp, BCRP a CYP se nepředpokládají. Přípravek Vosevi může být současně podáván s inhibitory P-gp, BCRP a CYP.

Farmakodynamické interakce

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce mohou během léčby přípravkem Vosevi změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Vliv léčby přímo působícími antivirotyky na léky metabolizované játry

Farmakokinetika léků, které jsou metabolizovány játry (např. imunosupresivní látky, jako jsou inhibitory kalcineurinu), může být ovlivněna změnami funkce jater během léčby přímo působícími antivirotyky souvisejícími s clearance viru HCV.

Pacienti užívající léčivé přípravky, které obsahují ethinylestradiol

Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími ethinylestradiol může zvyšovat hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a je kontraindikováno (viz bod 4.3 a tabulka 2).

Interakce mezi přípravkem Vosevi a jinými léčivými přípravky

Tabulka 2 obsahuje seznam zjištěných nebo potenciálně klinicky významných interakcí mezi léčivými přípravky (kde průměrná hodnota s 90 % intervalem spolehlivosti [CI] získaná metodou nejmenších čtverců [GLSM] je označena jako beze změny, „↔“, zvýšená „↑“ nebo snižená „↓“ k předem definované hodnotě). Popsané interakce mezi léčivými přípravky vycházejí ze studií provedených se sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem, jeho složkami (sofosbuvir, velpatasvir a/nebo voxilaprevir) nebo se jedná o předpokládané interakce mezi léčivými přípravky, které se mohou vyskytnout u přípravku Vosevi. Tato tabulka nezahrnuje všechny interakce.

Tabulka 2: Interakce mezi přípravkem Vosevi a jinými léčivými přípravky

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
LÁTKY SNIŽUJÍCÍ KYSELOST ŽALUDEČNÍHO OBSAHU					
<i>Antacida</i>					
např. hydroxid hlinitý nebo hydroxid hořečnatý, uhličitan vápenatý (Zvýšení žaludečního pH snižuje rozpustnost velpatasviru)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Mezi podáním antacida a přípravku Vosevi se doporučuje odstup 4 hodin.

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antagonisté H₂-receptorů</i>					
Famotidin (40 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorázová dávka) ^c Famotidin podávaný simultánně s přípravkem Vosevi Cimetidin ^d Nizatidin ^d Ranitidin ^d (Zvýšení žaludečního pH snižuje rozpustnost velpatasviru)	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisty H ₂ -receptoru lze podávat současně s přípravkem Vosevi nebo postupně v dávce, která nepřekračuje dávky srovnatelné s dávkou 40 mg famotidinu dvakrát denně.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidin (40 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorázová dávka) ^c Famotidin podávaný 12 hodin před přípravkem Vosevi (Zvýšení žaludečního pH snižuje rozpustnost velpatasviru)	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>					
Omeprazol (20 mg jednou denně) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorázová dávka) ^c	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Inhibitory protonové pumpy mohou být podávány s přípravkem Vosevi v dávce, která nepřesahuje dávky odpovídající 20 mg omeprazolu.
Omeprazol podávaný 2 hodiny před přípravkem Vosevi	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (Zvýšení žaludečního pH snižuje rozpustnost velpatasviru)	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg jednou denně) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorázová dávka) ^c	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
Omeprazol podávaný 4 hodiny po přípravku Vosevi (Zvýšení žaludečního pH snižuje rozpustnost velpatasviru)	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Účinek na koncentrace amiodaronu, voxilapreviru, velpatasviru a sofosbuviru není znám.				Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatické bradykardii. Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Vosevi se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).
Digoxin	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				Současné podávání přípravku Vosevi s digoxinem může zvyšovat koncentraci digoxinu. Je nutná opatrnost a doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací digoxinu.
Digoxin (0,25 mg jednorázová dávka) ^c + velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) (Inhibice P-gp)	<i>Pozorováno:</i> Digoxin	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKOAGULANČIA					
Dabigatran-etexilát (75 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorázová dávka) + voxilaprevir (100 mg jednorázová dávka) ^f (Inhibice P-gp)	Účinek na koncentrace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Pozorováno:</i> Dabigatran				Přípravek Vosevi je kontraindikován s dabigatran-etexilátem (viz bod 4.3).
	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)			
Edoxaban (Inhibice OATP1B1)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Edoxaban (aktivní metabolit) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Současné podávání přípravků Vosevi s edoxabanem se nedoporučuje. Pokud se považovalo za nutné použít přímý inhibitor Xa, lze zvážit apixaban nebo rivaroxaban.
Antagonisté vitamínu K (Změny funkce jater během léčby přípravkem Vosevi).	Interakce nebyly zkoumány.				Doporučuje se pečlivé monitorování INR, když je přípravek Vosevi podáván současně se všemi antagonisty vitamínu K.
ANTIKNVULZIVA					
Fenytoin Fenobarbital (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Přípravek Vosevi je kontraindikován s fenobarbitalem a fenytoinem (viz bod 4.3).
Karbamazepin (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir				Přípravek Vosevi je kontraindikován s karbamazepinem (viz bod 4.3).
	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)			
ANTIMYKOTIKA					
Ketokonazol (Inhibice P-gp a CYP3A)	Interakce byly studovány pouze s velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vosevi nebo ketokonazolu.
Ketokonazol (200 mg dvakrát denně) + velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^f Itrakonazol ^d Posakonazol ^d Isavukonazol ^d (Inhibice P-gp a CYP3A)	Účinek na expozici ketokonazolu nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Ketokonazol <i>Pozorováno:</i> Velpatasvir				
	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)			

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Vorikonazol (Inhibice CYP3A)	Byla studována pouze interakce s voxilaprevirem. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vosevi nebo vorikonazolu.
Vorikonazol (200 mg dvakrát denně) + voxilaprevir (100 mg jednorázová dávka) ^f	<i>Pozorováno:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY					
Rifampicin (jednorázová dávka) (Inhibice OATP1B)	Byla studována pouze interakce s velpatasvirem a voxilaprevirem. <i>Očekává se:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Přípravek Vosevi je kontraindikován s rifampicinem (viz bod 4.3).
Rifampicin (600 mg jednorázová dávka) + velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^f	<i>Pozorováno:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicin (600 mg jednorázová dávka) + voxilaprevir (100 mg jednorázová dávka) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicin (vícenásobná dávka) (Indukce P-gp a CYP)	Účinek na expozici rifampicinu nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg jednou denně) + sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^f	<i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg jednou denně) + velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^f	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicin (600 mg jednou denně) + voxilaprevir (100 mg jednorázová dávka) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutin (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir				
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentin (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Současné podávání přípravku Vosevi s rifapentinem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY					
Tenofovir-disoproxil-fumarát (Inhibice P-gp)	Bylo prokázáno, že přípravek Vosevi zvyšuje expozici tenofoviru (inhibice P-gp). Došlo ke zvýšení expozice tenofoviru (AUC a C _{max}) o přibližně 40 % během současné léčby přípravkem Vosevi a darunavirem + ritonavirem + tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem. Pacienti užívající současně tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek Vosevi musí být sledováni s ohledem na nežádoucí účinky související s tenofovir-disoproxil-fumarátem. Je třeba sledovat doporučení týkající se sledování funkce ledvin v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát (viz bod 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (600/ 200/ 300 mg jednou denně) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{f, h} (Indukce CYP)	Byla studována pouze interakce se sofosbuvirem/velpatasvirem. <i>Očekává se:</i> ↓ Voxilaprevir <i>Pozorováno:</i> Efavirenz ↔ ↔ ↔ Sofosbuvir ↑ 1,38 (1,14; 1,67) ↔ Velpatasvir ↓ 0,53 (0,43; 0,64) ↓ 0,47 (0,39; 0,57) ↓ 0,43 (0,36; 0,52)				Současné podávání přípravku Vosevi s efavirenzem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid (200/25/25 mg jednou denně) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednou denně) + voxilaprevir (100 mg jednou denně) ^f	<i>Pozorováno:</i> Rilpivirin ↔ ↔ ↔ Sofosbuvir ↔ ↔ Velpatasvir ↔ ↔ ↔ Voxilaprevir ↔ ↔ ↔				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vosevi ani emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-alafenamidu.
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY HIV PROTEÁZY					
Atazanavir potencovaný (boosted) ritonavirem (300 + 100 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorázová dávka) ^f (Inhibice OATP1B, P-gp a CYP3A)	Účinek na expozici atazanaviru a ritonaviru nebyl studován. <i>Očekává se:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir <i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir ↑ 1,29 (1,09; 1,52) ↑ 1,40 (1,25; 1,57) Velpatasvir ↑ 1,29 (1,07; 1,56) ↑ 1,93 (1,58; 2,36) Voxilaprevir ↑ 4,42 (3,65; 5,35) ↑ 4,31 (3,76; 4,93)				Očekává se, že současné podávání přípravku Vosevi s atazanavirem zvýší koncentraci voxilapreviru. Současné podávání přípravku Vosevi s režimy zahrnujícími atazanavir se nedoporučuje.

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir potencovaný (boosted) ritonavirem (800 mg + 100 mg jednou denně) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně) ^j + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednou denně) + voxilaprevir (100 mg jednou denně) ^f (Inhibice OATP1B, P-gp, a CYP3A)	<i>Pozorováno:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vosevi ani darunaviru (potencovaného ritonavirem) nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavir (Inhibice OATP1B)	Interakce nebyly studovány. <i>Očekává se:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				Současné podávání přípravku Vosevi s režimy zahrnujícími lopinavir se nedoporučuje.
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY INTEGRÁZY					
Raltegravir (400 mg dvakrát denně) ^k + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (200/300 mg jednou denně) ^j + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^{f, h}	Byla studována pouze interakce se sofosbuvirem/velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Voxilaprevir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vosevi ani raltegraviru nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
	<i>Pozorováno:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát (150/150/200/10 mg jednou denně) ¹ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednou denně) + voxilaprevir (100 mg jednou denně) ^f (Inhibice OATP1B, P-gp/BCRP a CYP3A)	<i>Pozorováno:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vosevi ani elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-alafenamid-fumarátu.
	Kobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
	Dolutegravir (50 mg/ jednou denně) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^h	Byla studována pouze interakce se sofosbuvirem/velpatasvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Voxilaprevir			
<i>Pozorováno:</i> Dolutegravir		↔	↔	↔	
Sofosbuvir		↔	↔		
Velpatasvir		↔	↔	↔	
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY					
Třezalka tečkovaná (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Přípravek Vosevi je kontraindikován s třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY					
Atorvastatin	Byla studována pouze interakce se sofosbuvirem/velpatasvirem. <i>Očekává se:</i> ↔ Voxilaprevir				Atorvastatin může být podáván s přípravkem Vosevi v dávce, která nepřekračuje 20 mg atorvastatinu.
Atorvastatin (40 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jednou denně) ^f	<i>Pozorováno:</i> atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatin	Účinky na sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir nebyly studovány. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Přípravek Vosevi je kontraindikován s rosuvastatinem (viz bod 4.3).
Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednou denně) + voxilaprevir (100 mg jednou denně) ^f (Inhibice OATP1B a BCRP)	<i>Pozorováno:</i> Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatin	Účinky na sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir nebyly studovány. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatin může být podáván s přípravkem Vosevi v dávce, která nepřekračuje 40 mg pravastatinu.
Pravastatin (40 mg jednorázová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednou denně) + voxilaprevir (100 mg jednou denně) ^f (Inhibice OATP1B)	<i>Pozorováno:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Jiné statiny (Inhibice OATP1B)	Účinek na fluvastatin, lovastatin, pitavastatin a simvastatin nebyl studován.				Nelze vyloučit interakce s jinými inhibitory HMG-CoA reductázy. Současné podávání s přípravkem Vosevi se nedoporučuje.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA					
Methadon	Interakce byly studovány pouze se sofosbuvirem <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vosevi nebo methadonu.
Methadon (Udržovací terapie methadonem [30 až 130 mg denně]) + sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^f	<i>Pozorováno:</i> R-methadon	↔	↔	↔	
	S-methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,00; 1,69)		

Léčivá látka podle terapeutických oblastí/možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivých látek. Průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) ^{a,b}				Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vosevi
	Aktivní	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMUNOSUPRESIVA					
Cyklosporin (600 mg jednorázová dávka) ^f + sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^e (Inhibice OATP1B nebo P-gp nebo BCRP)	<i>Pozorováno:</i> Cyklosporin	↔	↔		Současné podávání přípravku Vosevi s cyklosporinem se nedoporučuje (viz bod 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Cyklosporin (600 mg jednorázová dávka) ^e + velpatasvir (100 mg jednorázová dávka) ^f	Cyklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Cyklosporin (600 mg jednorázová dávka) ^e + voxilaprevir (100 mg jednorázová dávka) ^f	Cyklosporin	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Takrolimus	Účinky na velpatasvir a voxilaprevir nebyly studovány. <i>Očekává se:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vosevi nebo takrolimu při zahájení současného podávání. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky takrolimu.
Takrolimus (5 mg jednorázová dávka) ^e + sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka) ^f	<i>Pozorováno:</i> Takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE					
Norgestimát/ ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/ethinylestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/ 100 mg jednou denně) + voxilaprevir (100 mg jednou denně) ^f	<i>Pozorováno:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Přípravek Vosevi je kontraindikován s léčivými přípravky obsahujícími ethinylestradiol (viz bod 4.3). Mají se zvážit alternativní metody antikoncepce (např. antikoncepce pouze na bázi progestinu nebo nehormonální metody).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
STIMULANTY					
Modafinil (Indukce P-gp a CYP)	Interakce nebyly studovány. <i>Očekává se:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Současné podávání přípravku Vosevi s modafinilem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

- Průměrná hodnota (90 % CI) farmakokinetických parametrů ve studii současně podávaných léčivých přípravků samostatně nebo v kombinaci. Žádný účinek = 1,00.
- Všechny studie interakcí jsou prováděny u zdravých dobrovolníků.
- Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, dolní hranice 70 %.
- Tyto léčivé přípravky patří do třídy, kde lze předvídat podobné interakce.

- e. Hranice bioekvivalence/ekvivalence 80–125 %.
- f. Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, hranice 70–143 %.
- g. Podáváno jako efavirenz, emtricitabin a tenofovir DF – fixní kombinace dávek.
- h. Podáváno jako sofosbuvir, velpatasvir – fixní kombinace dávek.
- i. Podáváno jako emtricitabin, rilpivirin a tenofovir-alafenamid – fixní kombinace dávek.
- j. Podáváno jako emtricitabin, tenofovir-disoproxil-fumarát – fixní kombinace dávek
- k. Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, hranice 50–200 %.
- l. Podáváno jako elvitegravir, kobicistat, emtricitabin a tenofovir-alafenamid – fixní kombinace dávek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání sofosbuviru, velpatasviru, voxilapreviru nebo přípravku Vosevi těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Sofosbuvir

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Nebylo možné plně odhadnout hranice expozice dosažené pro sofosbuvir u potkanů v porovnání s expozicí u člověka při doporučené klinické dávce (viz bod 5.3).

Velpatasvir

Studie na zvířatech prokázaly možnou souvislost s reprodukční toxicitou (viz bod 5.3).

Voxilaprevir

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Vosevi v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se sofosbuvir, jeho metabolity, velpatasvir nebo voxilaprevir vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování velpatasviru a metabolitů sofosbuviru do mléka. Při podávání kojícím potkaním samicím byl voxilaprevir zjištěn v plazmě kojených mláďat.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Vosevi se proto během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Vosevi na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky sofosbuviru, velpatasviru nebo voxilapreviru na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vosevi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

V klinických hodnoceních fáze 2 a 3 byl podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 0,1 % u pacientů, kteří byli léčeni sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem po dobu 8 týdnů. Žádní pacienti, kteří byli léčeni sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem v pivotních

klinických studiích fáze 2 a 3 po dobu 12 týdnů, neukončili léčbu předčasně v důsledku nežádoucích účinků.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Vyhodnocení nežádoucích účinků přípravku Vosevi vychází z bezpečnostních údajů získaných v rámci klinických hodnocení a ze zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh. Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky identifikované u přípravku Vosevi

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté	průjem, nauzea
Časté	bolest břicha, snížená chuť k jídlu, zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i>	
Časté	vyrážka
Méně časté	angioedém ^a
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:</i>	
Časté	myalgie
Méně časté	svalové křeče
<i>Laboratorní vyšetření:</i>	
Časté	zvýšená celková hladina bilirubinu

a. Nežádoucí účinek identifikovaný v rámci sledování přípravků obsahujících sofosbuvir/velpatasvir po uvedení na trh.

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti přípravku Vosevi u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších vychází z údajů od 21 pacientů infikovaných HCV s genotypem 1, 2, 3 nebo 4 (bez cirhózy) a dříve neléčených DAA, kteří byli léčeni přípravkem Vosevi po dobu 8 týdnů v otevřeném klinickém hodnocení fáze 2 (studie 1175). Pozorované nežádoucí účinky odpovídaly nežádoucím účinkům pozorovaným v klinických hodnoceních přípravku Vosevi u dospělých.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými přípravky snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

Poruchy kůže

Frekvence není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom

Laboratorní abnormality

Celkový bilirubin

V klinických studiích fáze 3 bylo u 4 % pacientů bez cirhózy a 10 % pacientů s kompenzovanou cirhózou pozorováno zvýšení celkové hladiny bilirubinu o méně než nebo rovno 1,5násobku horního limitu normálu v důsledku inhibice OATP1B1 a OATP1B3 voxilaprevirem. Po skončení léčby přípravkem Vosevi se hladiny celkového bilirubinu snížily.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost sofosbuviru ve fixní kombinované dávce buď s ledipasvirem, nebo s velpatasvirem byla zkoumána u 154 pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu (studie 4062 a studie 4063). V tomto uspořádání je expozice metabolitu sofosbuviru GS-331007 20krát zvýšená a překračuje hladiny, u nichž byly v preklinických studiích pozorovány nežádoucí účinky. V tomto omezeném souboru klinických údajů o bezpečnosti nebyl výskyt nežádoucích účinků ani úmrtí oproti výskytu očekávanému u pacientů s ESRD zřetelně zvýšený.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Nejvyšší zdokumentované dávky byly 1200 mg sofosbuviru, 500 mg velpatasviru a 900 mg voxilapreviru v jednorázové dávce. Ve studiích se zdravými dospělými dobrovolníky se sofosbuvirem a velpatasvirem nebyly při těchto dávkách pozorovány žádné neobvyklé účinky. Četnost a závažnost nežádoucích účinků byla podobná jako ve skupinách užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů užívajících 900 mg voxilapreviru byly průjem (34 %), nauzea (17 %) a bolest hlavy (9 %).

Na předávkování přípravkem Vosevi neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování přípravkem Vosevi zahrnuje standardní podpůrná opatření, včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Hemodialýzou lze z oběhu účinně odstranit hlavní metabolit sofosbuviru, GS-331007, s extrakčním poměrem 53 %. Je nepravděpodobné, že by hemodialýza odstranila významné množství velpatasviru nebo voxilapreviru, protože velpatasvir a voxilaprevir se silně vážou na proteiny plazmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; přímo působící antivirotika, ATC kód: **J05AP56**

Mechanismus účinku

Sofosbuvir je u všech genotypů HCV inhibítorem NS5B RNA-dependentní RNA polymerázy, která je důležitá pro replikaci viru. Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, který je intracelulárně metabolizován na farmakologicky účinný analog uridintrifosfát (GS-461203), který může být inkorporován do HCV RNA polymerázou NS5B a účinkuje jako terminální sekvence (terminátor) řetězce. V biochemických analýzách GS-461203 inhiboval aktivitu polymerázy rekombinantní NS5B z HCV genotypu 1b, 2a, 3a a 4a. GS-461203 není ani inhibítorem lidské DNA a RNA polymerázy, ani inhibítorem mitochondriální RNA polymerázy.

Velpatasvir je u všech genotypů HCV inhibítorem proteinu HCV NS5A, který je nutný pro replikaci virů.

Voxilaprevir je u všech genotypů HCV inhibítorem NS3/4A proteázy. Voxilaprevir funguje jako nekovalentní, reverzibilní inhibitor NS3/4A proteázy.

Antivirová aktivita

Hodnoty 50% účinné koncentrace (EC_{50}) sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru proti replikonům o úplné délce nebo chimérickým replikonům kódujícím sekvence NS5B, NS5A a NS3 proteázy z laboratorních kmenů jsou uvedeny v tabulce 4. Hodnoty EC_{50} pro sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir proti klinickým izolátům jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 4: Aktivita sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru proti laboratorním replikonům o úplné délce nebo chimérickým laboratorním replikonům

Genotyp replikonů	Aktivita sofosbuviru EC_{50} , nM ^a	Aktivita velpatasviru EC_{50} , nM ^a	Aktivita voxilapreviru EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^e
1b	110	0,016	3,3 ^e
2a	50	0,005–0,016 ^c	3,7–4,5 ^e
2b	15 ^b	0,002–0,006 ^c	1,8–6,6 ^f
3a	50	0,004	6,1 ^f
4a	40	0,009	2,9 ^e
4d	33	0,004	3,2 ^e
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14–25 ^b	0,006–0,009	3,0–4,0 ^e
6e	NA	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	NA	NA	2,9 ^f

NA: Neuplatňuje se.

- Průměrná hodnota z více experimentů u stejného laboratorního replikonu.
- Pro testování byly použity stabilní chimérické 1b replikony nesoucí geny NS5B z genotypu 2b, 5a nebo 6a.
- Data z různých kmenů replikonů NS5A o úplné délce nebo chimérických replikonů NS5A nesoucích geny NS5A o celé délce, které obsahují L31 nebo M31 polymorfismy.
- Data z chimérického replikonu NS5A nesoucího NS5A aminokyseliny 9–184.
- Stabilní linie buněk vyjadřující replikony kódující Renilla luciferázu.
- Data získaná z přechodně transfekovaných replikonů.

Tabulka 5: Aktivita sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru proti přechodným replikonům obsahujícím NS5A, NS5B nebo NS3 proteázu z klinických izolátů

Genotyp replikonů	Replikony obsahující NS5B z klinických izolátů		Replikony obsahující NS5A z klinických izolátů		Replikony obsahující NS3 proteázu z klinických izolátů	
	Počet klinických izolátů	Medián EC_{50} sofosbuviru, nM (rozmezí)	Počet klinických izolátů	Medián EC_{50} velpatasviru, nM (rozmezí)	Počet klinických izolátů	Medián EC_{50} voxilapreviru, nM (rozmezí)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)	58	0,59 (0,14–19,16)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)	29	0,50 (0,19–2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006–0,364)	18	2,8 (1,78–6,72)
2b	14	30 (14–81)	16	0,002 (0,0003–0,007)	43	2,1 (0,92–8,3)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)	32	6,3 (1,3–21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)	58	0,52 (0,12–1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)	11	0,85 (0,41–1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)	16	1,8 (0,87–5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)	15	2,7 (0,23–7,35)

Genotyp replikonů	Replikony obsahující NS5B z klinických izolátů		Replikony obsahující NS5A z klinických izolátů		Replikony obsahující NS3 proteázu z klinických izolátů	
	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ sofosbuviru, nM (rozmezí)	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ velpatasviru, nM (rozmezí)	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ voxilapreviru, nM (rozmezí)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)	12	0,2 (0,12–0,43)

NA: Neuplatňuje se.

Přítomnost 40 % lidského séra neměla žádný vliv na aktivitu sofosbuviru proti HCV, avšak 13krát snížila aktivitu velpatasviru a 6,8krát aktivitu voxilapreviru proti HCV ve srovnání s replikony HCV genotypu 1a.

Rezistence

V buněčné kultuře

U sofosbuviru byla vybrána substituce S282T v polymeráze NS5B u replikonů genotypu 1–6 a byla spojena s 2- až 18násobně nižší citlivostí na sofosbuvir.

U velpatasviru replikonů genotypu 1- 6 byly pro 2 nebo více genotypů vybrány substituce spojené s rezistencí L31I/V a Y93H. Cílená mutagenese NS5A variant virů asociovaných s rezistencí (RAV) ukázala, že substituce vedoucí k > 100násobnému snížení citlivosti na velpatasvir, jsou M28G, A92K a Y93H/N/R/W u genotypu 1a, A92K u genotypu 1b, C92T a Y93H/N u genotypu 2b, Y93H u genotypu 3 a L31V a P32A/L/Q/R u genotypu 6. Žádné individuální RAV testované u genotypů 2a, 4a nebo 5a nevedly k > 100násobnému snížení citlivosti na velpatasvir.

U voxilapreviru u replikonů genotypu 1–6 byly pro 2 nebo více genotypů vybrány substituce spojené s rezistencí Q41H, A156V/T/L a D168E/H/Y. Cílená mutagenese NS3 RAV ukázala, že substituce vedoucí k > 100násobnému snížení citlivosti na voxilaprevir, jsou A156V, A156T nebo A156L u genotypu 1a, 1b, 2a, 3a a 4. Žádné individuální testované RAV u genotypů 2b, 5a nebo 6a nevedly k > 100násobnému snížení citlivosti na voxilaprevir.

U velpatasviru i voxilapreviru vykazovaly kombinace RAV často větší snížení citlivosti než jednotlivé RAV samostatně.

Zkřížená rezistence v buněčné kultuře

Voxilaprevir je aktivní *in vitro* proti většině NS3 RAV, které nesou rezistenci proti inhibitorům proteázy NS3/4A první generace. Velpatasvir je navíc aktivní *in vitro* proti většině NS5A RAV, které nesou rezistenci proti ledipasviru a daklatasviru. Sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir byly plně aktivní proti substitucím spojeným s rezistencí na jiné třídy DAA, které mají jiný mechanismus účinku, např. voxilaprevir byl plně aktivní proti RAV na NI NS5A a NS5B.

V klinických studiích

Studie u dospělých pacientů dříve léčených DAA

Z 263 pacientů dříve léčených inhibitorem NS5A, kteří byli léčeni sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem po dobu 12 týdnů v rámci studie POLARIS-1 (viz tabulka 10), 7 z 263 (3 %) pacientů (2 s genotypem 1, 4 s genotypem 3 a 1 s genotypem 4) nedosáhlo trvalé virologické odezvy (SVR12) a splnilo podmínky pro analýzu rezistence; u 6 došlo k relapsu a u 1 k virologickému průlomům s farmakokinetickými údaji, které odpovídají nedodržování léčby. U pacienta s genotypem 1a a virologickým průlomem se vyvinuly NS5A RAV L31M a Y93H. U jednoho pacienta s genotypem 4d, u kterého došlo k relapsu, se vyvinula NS5A RAV Y93H. U ostatních 5 pacientů, u kterých došlo k relapsu, se neobjevily žádné RAV na nukleosidový inhibitor (NI) NS3, NS5A nebo NS5B.

Ze 182 pacientů dříve léčených DAA, kteří byli léčeni sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem po dobu 12 týdnů v rámci studie POLARIS-4 (viz tabulka 11), u 1 ze 182 (1 %) pacientů došlo k relapsu a splnil podmínky pro analýzu rezistence. U tohoto pacienta s infekcí HCV genotypu 1a se neobjevily žádné RAV na NI NS3, NS5A nebo NS5B.

Studie u dospělých pacientů dosud neléčených DAA

Ve studii POLARIS-2 bylo ve skupině léčené sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem po dobu 8 týdnů (viz tabulka 12) celkem 21 z 501 (4 %) pacientů (16 s genotypem 1, 2 s genotypem 2, 2 s genotypem 4 a 1 s genotypem 5), kteří splnili podmínky pro analýzu rezistence z důvodu relapsu. Z těchto 21 pacientů měl 1 pacient při selhání virus s objevujícími se NS5A RAV Q30R a L31M. U žádného z těchto 21 pacientů se při selhání neobjevily žádné RAV na NI NS3 a NS5B. V léčebné skupině, která užívala sofosbuvir/velpatasvir po dobu 12 týdnů, celkem 3 ze 440 (1 %) pacientů (2 s genotypem 1, 1 s genotypem 4) splnili podmínky pro analýzu rezistence z důvodu relapsu. Z těchto 3 pacientů měl 1 pacient (33 %) při selhání virus s objevujícím se NS5A RAV Y93N. U žádného z těchto 3 pacientů se neobjevily žádné RAV na NI NS3 a NS5B.

Ve studii POLARIS-3 byli ve skupině léčené sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem po dobu 8 týdnů (viz tabulka 14) celkem 2 ze 110 (2 %) pacientů (s genotypem 3), kteří splnili podmínky pro analýzu rezistence z důvodu relapsu. U žádného z těchto pacientů se neobjevily žádné RAV na NI NS3, NS5A nebo NS5B. V léčebné skupině, která užívala sofosbuvir/velpatasvir po dobu 12 týdnů, 2 ze 109 (2 %) pacientů splnili podmínky pro analýzu rezistence z virologického selhání. U žádného z těchto pacientů se neobjevily žádné RAV na NI NS3 nebo NS5B.

Účinek počáteční přítomnosti variant HCV spojených s rezistencí na výsledek léčby

Studie u dospělých pacientů dříve léčených DAA

Ve studiích POLARIS-1 a POLARIS-4 byly provedeny analýzy zjišťující souvislost mezi stávajícími výchozími NS3 a NS5A RAV a výsledkem léčby u pacientů, kteří byli dříve léčeni režimy s DAA a užívali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir po dobu 12 týdnů. Ty jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: SVR12 u pacientů, kteří byli dříve léčeni DAA, s nebo bez výchozích NS3 nebo NS5A RAV podle studie

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir po dobu 12 týdnů	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Žádné NS3 nebo NS5A RAV	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Jakákoli NS3 nebo NS5A RAV	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Pouze NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Pouze NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 a NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
RAV nebyly určeny pro NS3 ani NS5A ^a	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Pacienti se selháním sekvence genu NS3 a/nebo NS5A.

Ve studii POLARIS-1 bylo SVR12 dosaženo u 18 z 19 (95 %) pacientů, kteří měli výchozí RAV na NI NS5B, včetně 2 pacientů, kteří měli kromě výchozích RAV na NS5A i virus s RAV na NI S282T NS5B. Ve studii POLARIS-4 mělo virus s výchozími RAV na NI NS5B celkem 14 pacientů a všichni dosáhli SVR12.

Studie u dospělých pacientů dosud neléčených DAA

Ve studiích POLARIS-2 a POLARIS-3 byly provedeny analýzy zkoumající souvislosti mezi stávajícími výchozími NS3 a NS5A RAV a výsledkem léčby u pacientů, kteří ještě nebyli léčeni režimy s DAA a užívali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir po dobu 8 týdnů. Ty jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: SVR12 u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni DAA, s nebo bez výchozích NS3 nebo NS5A RAV podle studie

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir po dobu 8 týdnů	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Žádné NS3 nebo NS5A RAV	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Jakákoli NS3 nebo NS5A RAV	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Pouze NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Pouze NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 a NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
RAV nebyly určeny pro NS3 ani NS5A ^a	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Pacienti se selháním sekvence genu NS3 a/nebo NS5A.

Ve studii POLARIS-2 bylo SVR12 dosaženo u všech 39 pacientů, kteří měli výchozí RAV na NI NS5B, a ve studii POLARIS-3 to byli 2 z 3 (67 %) pacientů. Ve studiích POLARIS-2 a POLARIS-3 nebyly u žádného pacienta zjištěny RAV S282T na NI NS5B. Mezi pacienty s genotypem 1a ve studii POLARIS-2 bylo SVR12 dosaženo u 87 % (53/61) pacientů s RAV na Q80K/L/R a 94 % (99/105) pacientů bez RAV na Q80K/L/R.

Studie u pediatrických pacientů

Výchozí sekvence NS3, NS5A a NS5B byly získány od 21 pediatrických pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let, kteří nebyli ve studii fáze 2 dříve léčeni režimy s DAA. Z 21 pacientů byly výchozí NS3, NS5A a/nebo NS5B NI RAV zjištěny u 1, 10, resp. 3 pacientů. Po léčbě přípravkem Vosevi trvající 8 týdnů bylo SVR12 dosaženo u všech 21 pacientů, včetně všech pacientů s výchozí NS3, NS5A a/nebo NS5B NI RAV.

Klinická účinnost

Účinnost přípravku Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) byla hodnocena ve čtyřech studiích fáze 3 u dospělých, dvou studiích s pacienty dříve léčených DAA a dvou studiích s pacienty dosud neléčených DAA s HCV infekcí genotypu 1 až 6 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, jak je souhrnně uvedeno v tabulce 8. Demografické údaje a výchozí charakteristiky pro všechny studie jsou podrobně uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 8: Studie provedené s přípravkem Vosevi

Studie	Populace	Skupiny léčených pacientů a doba trvání (Počet léčených pacientů)	Další informace o studii
POLARIS-1 (randomizovaná dvojitě zaslepená)	Pacienti dříve léčeni inhibitory NS5A, GT1-6, s cirhózou nebo bez ní	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 týdnů (N=263) • Placebo 12 týdnů (N=152) 	Placebem kontrolovaná studie, ve které byli pacienti s infekcí GT1 randomizováni v poměru 1:1 do skupin užívajících SOF/VEL/VOX nebo placebo po dobu 12 týdnů. Pacienti s infekcí GT2-6 byli zařazeni pouze do skupiny užívající SOF/VEL/VOX po dobu 12 týdnů.
POLARIS-4 (otevřená)	Pacienti dříve léčeni DAA (kteří neužívali inhibitor NS5A), GT1-6, s cirhózou nebo bez ní	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 týdnů (N=182) • SOF/VEL 12 týdnů (N=151) 	Pacienti s infekcí GT1-3 byli randomizováni v poměru 1:1 do skupin užívajících SOF/VEL/VOX nebo SOF/VEL po dobu 12 týdnů. Pacienti s infekcí GT4-6 byli zařazeni pouze do skupiny užívající SOF/VEL/VOX po dobu 12 týdnů.

Studie	Populace	Skupiny léčených pacientů a doba trvání (Počet léčených pacientů)	Další informace o studii
POLARIS-2 (otevřená)	Pacienti dosud neléčení DAA, GT 1, 2, 4, 5 nebo 6, s cirhózou nebo bez ní GT 3 bez cirhózy	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 týdnů (N=501) • SOF/VEL 12 týdnů (N=440) 	Pacienti s infekcí GT1-4 byli randomizováni v poměru 1:1 do skupin užívajících SOF/VEL/VOX po dobu 8 týdnů nebo SOF/VEL po dobu 12 týdnů. Pacienti s infekcí GT5-6 byli zařazeni pouze do skupiny užívající SOF/VEL/VOX po dobu 8 týdnů.
POLARIS-3 (otevřená)	Pacienti dosud neléčení DAA s GT 3 a cirhózou	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 týdnů (N=110) • SOF/VEL 12 týdnů (N=109) 	Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupin užívajících SOF/VEL/VOX po dobu 8 týdnů nebo SOF/VEL po dobu 12 týdnů.

DAA: přímo působící antivirotikum; GT: genotyp; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

Tabulka 9: Demografické údaje a výchozí charakteristiky pacientů zařazených do studií POLARIS-1, -2, -3 a -4

Dispozice pacienta	Studie s pacienty dříve léčenými DAA		Studie s pacienty dosud neléčenými DAA	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Věk (roky) medián (rozsah)	59 (27–84)	58 (24–85)	55 (18–82)	56 (25–75)
Mužské pohlaví	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Etnikum</i>				
černé/afroamerické	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
bílé	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
hispanšské/latinskoamerické	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotyp 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotyp 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Genotyp 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotyp 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Genotyp 5	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotyp 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
HCV RNA \geq 800 000 IU/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Kompenzovaná cirhóza	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Pracoviště</i>				
USA	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Mimo USA	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Hodnoty HCV RNA v séru byly během klinických studií měřeny pomocí testu COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verze 2.0) s nižším limitem kvantifikace (LLOQ) 15 IU na ml. Trvalá virologická odpověď (SVR12) definovaná jako HCV RNA nižší než LLOQ 12 týdnů po ukončení léčby byla primárním cílovým ukazatelem pro stanovení četnosti vyléčení HCV.

Klinické studie u pacientů dříve léčených DAA

Dospělí pacienti dříve léčení inhibitorem NS5A (POLARIS-1)

Tabulka 10 uvádí SVR12 podle genotypu HCV ve studii POLARIS-1. Medián času mezi předchozím selháním DAA a první dávkou přípravku Vosevi u pacientů zařazených do studie POLARIS-1 byl 39 týdnů (rozsah: 11 až 299 týdnů). Žádný pacient ve skupině placebo nedosáhl SVR4.

Tabulka 10: SVR12 u pacientů dříve léčených inhibítorem NS5A podle HCV genotypu ve studii POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX po dobu 12 týdnů (n = 263)								
	Celkem (všechny GT) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Celkem ^b (n = 150)					
SVR12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100 % (5/5)	95 % (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)
<i>Výsledky u pacientů bez SVR</i>									
Virologické selhání během léčby ^c	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Relaps ^d	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Jiné ^e	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotyp

* Nejčastější předchozí inhibitory NS5A byly ledipasvir (LDV) (51 %), daklatasvir (27 %) a ombitasvir (11 %).

a. Jeden pacient s neurčeným genotypem dosáhl SVR12.

b. Čtyři pacienti měli jiné subtypy genotypu 1 než genotyp 1a nebo genotyp 1b: všichni 4 pacienti dosáhli SVR12.

c. Farmakokinetické údaje pro 1 pacienta s virologickým selháním během léčby odpovídaly nedodržování léčby.

d. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

e. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty s chybějícími údaji a ty, kteří léčbu ukončili před virologickou supresí.

Dospělí pacienti dříve léčení DAA, kteří neužívali inhibitor NS5A (POLARIS-4)

Tabulka 11 uvádí SVR12 podle genotypu HCV a virologického výsledku pro studii POLARIS-4.

Medián času mezi předchozím selháním DAA a první dávkou přípravku Vosevi nebo

sofosbuvir/velpatasviru u pacientů zařazených do studie POLARIS-4 byl 76 týdnů (rozsah: 10 až 549 týdnů).

Tabulka 11: SVR12 podle genotypu HCV a virologického výsledku ve studii POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX po dobu 12 týdnů (n = 182)	SOF/VEL po dobu 12 týdnů (n = 151)
Celkem SVR12	98 % (178/182)	90 % (136/151)
Genotyp 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotyp 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotyp 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotyp 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotyp 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotyp 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Výsledek pro pacienty bez SVR</i>		
Virologické selhání během léčby ^a	0/182	1 % (1/151)
Relaps ^b	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Jiné ^c	2 % (3/182)	0/151

a. U většiny (85 %) pacientů dříve selhal režim obsahující sofosbuvir.

b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

c. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty s chybějícími údaji a ty, kteří léčbu ukončili před virologickou supresí.

Klinické studie u pacientů dosud neléčených DAA

Dospělí pacienti dosud neléčení DAA s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 (POLARIS-2)

Tabulka 12 uvádí SVR12 podle genotypu HCV a virologického výsledku pro studii POLARIS-2.

Tabulka 12: SVR12 podle genotypu HCV a virologického výsledku ve studii POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX po dobu 8 týdnů (n = 501)	SOF/VEL po dobu 12 týdnů (n = 440)
Celkem SVR12^a	95 % (477/501)	98 % (432/440)
Genotyp 1 ^b	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotyp 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotyp 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotyp 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotyp 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotyp 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotyp 5	94 % (17/18)	0/0
Genotyp 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Výsledek pro pacienty bez SVR</i>		
Virologické selhání během léčby	0/501	0/440
Relaps ^c	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Jiné ^d	1 % (3/501)	1 % (5/440)

* 23 % pacientů zařazených do studie POLARIS-2 dostávalo předchozí léčbu s režimem založeným na interferonu.

a. Dva pacienti s neurčeným genotypem ve skupině SOF/VEL/VOX dosáhli SVR12.

b. Dva pacienti měli jiné subtypy genotypu 1 než genotyp 1a nebo genotyp 1b; oba dosáhli SVR12.

c. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

d. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty s chybějícími údaji a ty, kteří léčbu ukončili před virologickou supresí.

Léčba přípravkem Vosevi po dobu 8 týdnů ve studii POLARIS-2 neukázala neinferioritu léčbě sofosbuvirem/velpatasvirem po dobu 12 týdnů s předem určenou tolerancí -5 %. Rozdíl ve studii SVR12 byl dán nižší mírou odpovědi u pacientů s infekcí genotypu 1a a/nebo cirhózou. U pacientů s genotypem 1a bez cirhózy, léčených přípravkem Vosevi po dobu 8 týdnů, byl výsledek ovlivněn následujícími výchozími faktory: BMI \geq 30 kg/m², Q80K/L/R RAV, IL28B non-CC, HCV RNA \geq 800 000 IU/ml. SVR12 bylo 98 % u pacientů se dvěma nebo méně faktory a 81 % u pacientů s třemi nebo čtyřmi faktory. Tabulka 13 uvádí SVR12 podle genotypu HCV a podle stavu cirhózy ve studii POLARIS-2.

Tabulka 13: SVR12 podle genotypu HCV a virologického výsledku u pacientů, kteří užívali přípravek Vosevi po dobu 8 týdnů, bez cirhózy nebo s cirhózou ve studii POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX po dobu 8 týdnů	
	Bez cirhózy (411/501)	S cirhózou (90/501)
Celkem SVR12^a	96 % (395/411)	91 % (82/90)
Genotyp 1 ^b	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotyp 1a	92 % (109/118) ^c	90 % (46/51)
Genotyp 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotyp 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotyp 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotyp 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotyp 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotyp 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Výsledek pro pacienty bez SVR</i>		
Virologické selhání během léčby	0/411	0/90
Relaps ^d	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Jiné ^e	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

a. Dva pacienti bez cirhózy s neurčeným genotypem ve skupině SOF/VEL/VOX dosáhli SVR12.

b. Jeden pacient bez cirhózy měl jiný subtyp genotypu 1 než genotyp 1a nebo genotyp 1b; pacient dosáhl SVR12.

c. SVR12 je 89 % u pacientů s genotypem 1a zařazených na pracovištích v USA a 97 % u pacientů s genotypem 1a zařazených na pracovištích mimo USA.

- d. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
- e. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty s chybějícími údaji a ty, kteří léčbu ukončili před virologickou supresí.

Dospělí dosud neléčení DAA s infekcí HCV genotypu 3 a kompenzovanou cirhózou (POLARIS-3)
 Tabulka 14 uvádí SVR12 a virologický výsledek pro studii POLARIS-3.

Tabulka 14: SVR12 a virologický výsledek ve studii POLARIS-3 (HCV genotyp 3 s kompenzovanou cirhózou)*

	SOF/VEL/VOX po dobu 8 týdnů (n = 110)	SOF/VEL po dobu 12 týdnů (n = 109)
SVR12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Výsledek pro pacienty bez SVR</i>		
Virologické selhání během léčby	0/110	1 % (1/109)
Relaps ^a	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Jiné ^b	2 % (2/110)	2 % (2/109)

* 29 % pacientů zařazených do studie POLARIS-3 dostávalo dříve léčbu s režimem na bázi interferonu.

- a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
- b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty s chybějícími údaji a ty, kteří léčbu ukončili před virologickou supresí.

Dospělí pacienti dříve léčení režimy obsahujícími sofosbuvir/velpatasvir

Přípravek Vosevi podávaný po dobu 12 týdnů byl hodnocen u pacientů dříve léčených režimem obsahujícím sofosbuvir/velpatasvir. Medián času do další léčby byl 414 dnů (rozmezí 198 až 1271). Z počtu 31 zařazených pacientů bylo 74 % (23/31) mužů, 81 % (25/31) bílého etnika, 71 % (22/31) mělo výchozí index tělesné hmotnosti < 30 kg/m², 48 % (15/31) mělo kompenzovanou cirhózu, 58 % (18/31) dříve dostávalo sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir a 42 % (13/31) dříve dostávalo sofosbuvir a velpatasvir. Většina pacientů měla infekci HCV genotypu 1 (61 % (19/31) [1a 48 % (15/31); 1b 13 % (4/31)]) nebo genotypu 3 (26 % (8/31)). Celková míra SVR12 byla 100 % (31/31).

Starší pacienti

Klinické studie u přípravku Vosevi zahrnovaly 189 pacientů ve věku 65 let a starších (17 % z celkového počtu pacientů v klinických studiích fáze 2 a 3). Míry odpovědi pozorované u pacientů ve věku ≥ 65 let byly podobné jako u pacientů ve věku < 65 let ve všech skupinách léčby.

Pediatrická populace

Účinnost 8 týdnů trvající léčby sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem u pediatrických pacientů infikovaných HCV ve věku 12 let a starších byla hodnocena v otevřeném klinickém hodnocení fáze 2 (studie 1175) u pacientů dosud neléčených DAA.

U 21 léčených pacientů byl medián věku 14 let (rozmezí: 12-16); 62 % pacientů byly ženy; 76 % byli běloši, 5 % byli černoši a 10 % byli Asiaté; 10 % byli hispánci/latinoameričané. Průměrná tělesná hmotnost byla 54 kg (rozmezí: 38-86 kg); průměrný index tělesné hmotnosti byl 20,5 kg/m² (rozmezí: 17–32 kg/m²); a 52 % mělo výchozí hladiny HCV RNA ≥ 800 000 IU/ml. Podíly pacientů s HCV s genotypem 1, 2, 3 a 4 byl 29 %, 19 %, 43 % a 10 %; a žádný pacient neměl známou cirhózu. Většina pacientů (76 %) byla infikována vertikálním přenosem. Celková míra SVR12 byla celkem 100 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru a voxilapreviru byly hodnoceny u dospělých zdravých jedinců a u pacientů s chronickou hepatitidou C.

Sofosbuvir

Po perorálním podání přípravku Vosevi byl sofosbuvir rychle absorbován a medián maximální plazmatické koncentrace byla pozorována za 2 hodiny po podání dávky. Medián maximální

plazmatické koncentrace GS-331007 byl pozorován za 4 hodiny po dávce. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV byla průměrná hodnota AUC_{0-24} v rovnovážném stavu pro sofosbuvir ($n = 1\ 038$) $1\ 665\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a průměrná hodnota C_{max} $678\ \text{ng}/\text{ml}$; pro GS-331007 ($n = 1\ 593$) byla průměrná hodnota AUC_{0-24} v rovnovážném stavu $12\ 834\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a průměrná hodnota C_{max} $744\ \text{ng}/\text{ml}$. AUC_{0-24} a C_{max} pro sofosbuvir a GS-331007 u dospělých zdravých jedinců a u pacientů infikovaných HCV byly podobné.

Velpatasvir

Medián maximálních plazmatických koncentrací velpatasviru byl pozorován 4 hodiny po dávce. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV byla průměrná hodnota AUC_{0-24} v rovnovážném stavu pro velpatasvir ($n = 1\ 595$) $4\ 041\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a průměrná hodnota C_{max} $311\ \text{ng}/\text{ml}$. U pacientů infikovaných HCV byly v porovnání se zdravými jedinci ($n = 137$) AUC_{0-24} a C_{max} velpatasviru o 41 % nižší, resp. o 39 % nižší.

Voxilaprevir

Medián maximální plazmatické koncentrace voxilapreviru byl pozorován 4 hodiny po dávce. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV byla průměrná hodnota AUC_{0-24} v rovnovážném stavu pro voxilaprevir ($n = 1\ 591$) $2\ 577\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a průměrná hodnota C_{max} $192\ \text{ng}/\text{ml}$. U pacientů infikovaných HCV byly v porovnání se zdravými jedinci ($n = 63$) AUC_{0-24} i C_{max} voxilapreviru o 260 % vyšší.

Vliv jídla

Když byl přípravek Vosevi nebo jeho společně užívané složky podávány s jídlem, $AUC_{0-\text{inf}}$ a C_{max} sofosbuviru byly o 64 % až 144 % vyšší, resp. o 9 % až 76 % vyšší; $AUC_{0-\text{inf}}$ a C_{max} velpatasviru byly o 40 % až 166 % vyšší, resp. o 37 % až 187 % vyšší; a $AUC_{0-\text{inf}}$ a C_{max} voxilapreviru byly o 112 % až 435 % vyšší, resp. o 147 % až 680 % vyšší. U GS-331007 se $AUC_{0-\text{inf}}$ nezměnilo a C_{max} bylo o 19 % až 35 % nižší, když byl přípravek Vosevi nebo jeho společně užívané složky podávány s jídlem.

Distribuce

Sofosbuvir je přibližně z 61–65 % navázán na proteiny lidské plazmy a vazba nezávisí na koncentraci látky, která je v rozmezí $1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ až $20\ \mu\text{g}/\text{ml}$. Vazba metabolitu GS-331007 na proteiny byla v lidské plazmě minimální. Po jedné dávce $400\ \text{mg}$ [^{14}C]-sofosbuviru, podané zdravým jedincům, byl poměr [^{14}C]-radioaktivity v krvi k plazmě přibližně 0,7.

Velpatasvir je z > 99 % navázán na proteiny lidské plazmy a vazba nezávisí na koncentraci látky, která je v rozsahu $0,09\ \mu\text{g}/\text{ml}$ až $1,8\ \mu\text{g}/\text{ml}$. Po jedné dávce $100\ \text{mg}$ [^{14}C]-velpatasviru podané zdravým jedincům byl poměr [^{14}C]-radioaktivity v krvi k plazmě v rozmezí 0,5 až 0,7.

Voxilaprevir je přibližně z > 99 % navázán na proteiny lidské plazmy. Po jedné dávce $100\ \text{mg}$ [^{14}C]-voxilapreviru podané zdravým jedincům byl poměr [^{14}C]-radioaktivity v krvi k plazmě v rozmezí 0,5 až 0,8.

Biotransformace

Sofosbuvir je z velké části metabolizován v játrech na farmakologicky aktivní trifosfátový nukleosidový analog GS-461203. Metabolická aktivační dráha zahrnuje sekvenční hydrolyzu karboxylesterové skupiny katalyzovanou lidským katepsinem A (CatA) nebo karboxylesterázou 1 (CES1) a štěpení fosforamidátu proteinem HINT1 (Histidine Triad Nucleotide-binding protein 1), po nichž následuje fosforylace dráhou pyrimidinové nukleotidové biosyntézy. Defosforylace vede ke tvorbě nukleosidového metabolitu GS-331007, který nemůže být účinně refosforylován a nemá anti-HCV aktivitu *in vitro*. Po jednorázové perorální dávce $400\ \text{mg}$ [^{14}C]-sofosbuviru představoval GS-331007 přibližně > 90 % celkové systémové expozice.

Velpatasvir je především substrátem CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 s pomalým metabolismem. Po jedné dávce $100\ \text{mg}$ [^{14}C]-velpatasviru představovala většina radioaktivity (> 98 %) v plazmě

mateřskou látku. Monohydroxylovaný a desmetylovaný velpatasvir jsou metabolity nalezené v lidské plazmě. Nezměněný velpatasvir je také hlavní složkou přítomnou ve stolici.

Voxilaprevir je především substrátem CYP3A4 s pomalým metabolismem. Po jednorázové dávce 100 mg [¹⁴C]-voxilapreviru představovala většina radioaktivity (přibližně 91 %) v plazmě mateřskou látku. Hydrolyzovaný a dehydrogenovaný voxilaprevir jsou hlavní metabolity nalezené v lidské plazmě. Nezměněný voxilaprevir je také hlavní složkou přítomnou ve stolici.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [¹⁴C] vyšší než 92 %, z čehož se přibližně 80 % vyloučilo močí, 14 % stolicí a 2,5 % vydechaným vzduchem. Větší část dávky sofosbuviru, která se vyloučila močí, byla tvořena GS-331007 (78 %), a 3,5 % představoval sofosbuvir. Tyto údaje naznačují, že renální clearance je hlavní cestou eliminace GS-331007. Mediány terminálního poločasu rozpadu sofosbuviru a GS-331007 po podání přípravku Vosevi byly 0,5 hodiny, resp. 29 hodin.

Po jedné perorální dávce 100 mg [¹⁴C]-velpatasviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [¹⁴C] vyšší než 95 %, z čehož se 94 % vyloučilo stolicí a 0,4 % močí. Nezměněný velpatasvir byl hlavní složkou ve stolici a představoval průměrně 77 % podané dávky, následován monohydroxylovaným velpatasvirem (5,9 %) a desmetylovaným velpatasvirem (3,0 %). Tyto údaje ukazují, že biliární exkrece mateřské látky byla hlavní cestou eliminace velpatasviru. Medián terminálního poločasu rozpadu velpatasviru po podání přípravku Vosevi byl přibližně 17 hodin.

Po jednorázové perorální dávce 100 mg [¹⁴C]-voxilapreviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [¹⁴C] vyšší než 94 %, přičemž veškerá radioaktivita byla naměřena ve stolici a žádná v moči. Nezměněný voxilaprevir byl hlavní látkou ve stolici, což představuje průměrně 40 % podané dávky. Ve stolici byly rovněž identifikovány metabolity voxilapreviru – des-[methylcyklopropylsulfonamid]-voxilaprevir (22,1 %), který vzniká ve střevech, dehydrovoxilaprevir (7,5 %) a dva metabolity des-[methylcyklopropylsulfonamid]-oxy-voxilapreviru (5,4 % a 3,9 %). Hlavní cestou eliminace voxilapreviru byla biliární exkrece mateřské látky. Medián terminálního poločasu rozpadu voxilapreviru po podání přípravku Vosevi byl přibližně 33 hodin.

Linearita/nelinearita

Hodnoty AUC sofosbuviru a GS-331007 jsou v rozmezí dávek 200 mg až 1 200 mg téměř přímo úměrné dávce. AUC velpatasviru se zvyšuje více než úměrně od 5 do 50 mg a méně než úměrně od 50 do 450 mg, což ukazuje, že absorpce velpatasviru je limitována rozpustností. AUC voxilapreviru (studovaného při podání s jídlem) se zvyšuje více než úměrně k dávce v rozsahu 100 až 900 mg.

In vitro potenciál pro lékové interakce sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru

Sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir jsou substráty lékového transportéru P-gp a BCRP, zatímco GS-331007 jím není. Voxilaprevir a v menší míře velpatasvir jsou také substráty OATP1B1 a OATP1B3. *In vitro* byl pozorován pomalý metabolismus velpatasviru především působením CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 a voxilapreviru především působením CYP3A4.

Sofosbuvir a GS 331007 nejsou inhibitory lékového transportéru P-gp, BCRP, proteinu mnohočetné lékové rezistence 2 (MRP2), exportní pumpy žlučových solí (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 a transportéru organických kationtů (OCT) 1 a GS 331007 není inhibitor OAT1, OAT3, OCT2 a proteinu zajišťujícího mnohočetnou extruzi léků a toxických sloučenin (MATE) 1. Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory ani induktory CYP nebo enzymů uridin glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1.

Velpatasvir je inhibitor lékového transportéru P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a OATP2B1 a jeho role v lékových interakcích s těmito transportéry je primárně omezena na proces absorpce. Při klinicky odpovídajících koncentracích není velpatasvir inhibitorem hepatálních transportérů BSEP, primárního

transportéru konjugovaných žlučových kyselin na bazolaterální membráně hepatocytů (NTCP), OATP1A2 nebo OCT1, renálních transportérů OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 nebo MATE1 nebo CYP či enzymů UGT1A1.

Voxilaprevir je inhibitor lékového transportéru P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 a jeho role v lékových interakcích s těmito transportéry je primárně omezena na proces absorpce. V klinicky odpovídajících koncentracích není voxilaprevir inhibitorem hepatálních transportérů OCT1, renálních transportérů OCT2, OAT1, OAT3 nebo MATE1 nebo CYP či enzymů UGT1A1.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Etnikum a pohlaví

U sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru nebo voxilapreviru nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly v souvislosti s etnikem nebo pohlavím.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV prokázala, že v analyzovaném věkovém rozmezí (18 až 85 let) neměl věk klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru nebo voxilapreviru. U 13 pacientů ve věku 75 až 84 let s dostupnými farmakokinetickými údaji byla průměrná expozice voxilapreviru o 93 % vyšší než průměrné expozice pozorovaná u pacientů ve věku 18 až 64 let.

Porucha funkce ledvin

Souhrn vlivu různých stupňů poruchy funkce ledvin (RI) na expozici složkám přípravku Vosevi v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin, jak je popsán dále v textu, je uveden v tabulce 15.

Tabulka 15: Vliv různých stupňů poruchy funkce ledvin na expozici (AUC) SOF, GS - 331007, velpatasviru a voxilapreviru v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin

	Subjekty HCV negativní				Pacienti infikovaní HCV		
	Lehká RI (eGFR \geq 50 a <80 ml/min/ 1,73 m ²)	Středně těžká RI (eGFR \geq 30 a <50 ml/min/ 1,73 m ²)	Těžká RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu		Středně těžká RI (eGFR <30 ml/min/ 1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu
				Dávka podána 1 hodinu před dialýzou	Dávka podána 1 hodinu po dialýze		
Sofosbuvir	1,6násobné ↑	2,1násobné ↑	2,7násobné ↑	1,3násobné ↑	1,6násobné ↑	~2násobné ↑	1,8násobné ↑
GS-331007	1,6násobné ↑	1,9násobné ↑	5,5násobné ↑	\geq 10násobné ↑	\geq 20násobné ↑	~7násobné ↑	18násobné ↑
Velpatasvir	-	-	1,5násobné ↑	-	-	-	1,4násobné ↑
Voxilaprevir	-	-	1,7násobné ↑	-	-	-	-

Farmakokinetika sofosbuviru byla studována u HCV negativních dospělých pacientů s lehkou (eGFR \geq 50 a < 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR \geq 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu po podání jednorázové dávky 400 mg sofosbuviru v porovnání s jedinci s normální funkcí ledvin (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Metabolit GS-331007 lze účinně odstranit hemodialýzou při extrakčním koeficientu přibližně 53 %. Po podání jednorázové dávky 400 mg sofosbuviru čtyřhodinová hemodialýza odstranila 18 % podané dávky.

U dospělých pacientů infikovaných HCV s těžkou poruchou funkce ledvin léčených sofosbuvirem 200 mg s ribavirinem (n=10) nebo sofosbuvirem 400 mg s ribavirinem (n=10) po dobu 24 týdnů, nebo ledipasvirem/sofosbuvirem 90/400 mg (n=18) po dobu 12 týdnů, byla farmakokinetika sofosbuviru a metabolitu GS-331007 shodná s farmakokinetikou zjištěnou u HCV negativních dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetika velpatasviru byla studována u HCV negativních dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) po podání jednorázové dávky 100 mg velpatasviru. Voxilaprevir není vylučován ledvinami.

Dále byla zkoumána farmakokinetika voxilapreviru u HCV negativních dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) po podání jednorázové dávky 100 mg voxilapreviru. Farmakokinetika voxilapreviru nebyla zkoumána u pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu (viz bod 4.2).

V klinických hodnoceních sofosbuviru/velpatasviru fáze 2/3 byla zkoumána farmakokinetika sofosbuviru, metabolitu GS-331007 a velpatasviru u pacientů infikovaných HCV s ESRD vyžadujícím dialýzu a léčených sofosbuvirem/velpatasvirem 400/100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů a byla porovnána s pacienty bez poruchy funkce ledvin.

Přestože expozice kombinaci fixních dávek sofosbuviru, metabolitu GS-331007, velpatasviru a voxilapreviru nebyly hodnoceny u dospělých pacientů infikovaných HCV s ESRD vyžadujícím dialýzu přímo po podání přípravku Vosevi, předpokládá se, že expozice sofosbuviru, metabolitu GS-331007 a velpatasviru jsou podobné, jak byly zjištěné po podání sofosbuviru/velpatasviru 400/100 mg pacientům infikovaným HCV s ESRD vyžadujícím dialýzu.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika sofosbuviru byla studována po 7denním podávání 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům infikovaným HCV se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). V porovnání s jedinci s normální funkcí jater byla hodnota AUC_{0-24} pro sofosbuvir vyšší o 126 % u pacientů se středně těžkou a o 143 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, zatímco hodnota AUC_{0-24} pro GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 18 % a 9 %. Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (stupeň A podle CPT) neměla klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru a GS-331007.

Farmakokinetika velpatasviru byla studována s jednorázovou dávkou 100 mg velpatasviru u HCV negativních dospělých pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). Plazmatická expozice (AUC_{inf}) velpatasviru byla podobná u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, těžkou poruchou funkce jater a u kontrolních jedinců s normální funkcí jater. Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (stupeň A podle CPT) neměla klinicky významný vliv na expozici velpatasviru.

Farmakokinetika voxilapreviru byla studována s jednorázovou dávkou 100 mg voxilapreviru u HCV negativních dospělých pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). V porovnání s pacienty s normální funkcí jater byla AUC_{inf} voxilapreviru vyšší o 299 % u pacientů se středně těžkou a o 500 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Nevázaná frakce voxilapreviru byla přibližně dvakrát vyšší u těžké poruchy funkce jater než u středně těžké poruchy funkce jater nebo normální funkce jater. Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů infikovaných HCV naznačuje, že pacienti s cirhózou (stupeň A podle CPT) měli o 73 % vyšší expozici voxilapreviru než ti bez cirhózy (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Podle populační farmakokinetické analýzy neměla tělesná hmotnost u dospělých významný vliv na expozici sofosbuviru, velpatasviru nebo voxilapreviru.

Pediatrická populace

Expozice sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru a voxilapreviru u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších léčených perorální dávkou sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru 400 mg/100 mg/100 mg jednou denně byla podobná jako u dospělých.

Farmakokinetika přípravku Vosevi u pediatrických pacientů ve věku do 12 let a s tělesnou hmotností menší než 30 kg nebyla stanovena (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Sofosbuvir

Sofosbuvir nebyl genotoxický ve skupině testů *in vitro* ani *in vivo*, zahrnující testy bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na myších mikrojádrech. Ve studiích vývojové toxicity se sofosbuvirem u potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Sofosbuvir neměl žádné nežádoucí účinky na chování, reprodukci nebo vývoj potomků potkanů ve studii prenatalního a postnatálního vývoje.

Sofosbuvir nebyl karcinogenní v 2letých studiích kancerogenity u myši a potkanů při expozičních GS-331007 až 17-, resp. 10krát vyšších, než je expozice u člověka.

Velpatasvir

Velpatasvir nebyl genotoxický ve skupině testů *in vitro* ani *in vivo*, zahrnující testy bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na potkaních mikrojádrech.

Velpatasvir nebyl karcinogenní v 26týdenní studii na transgenních myších a 2leté studii kancerogenity u potkanů při expozičních až 67krát a 5krát vyšších, než je expozice u člověka.

Velpatasvir neměl žádné nežádoucí účinky na páření a fertilitu. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky velpatasviru ve studiích vývojové toxicity u myši a potkanů při AUC expozičních přibližně 23-, resp. 4násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování. Možný teratogenní účinek byl však indikován u králíků, kde bylo u exponovaných zvířat pozorováno zvýšení celkového počtu viscerálních malformací při AUC expozičních až 0,5násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování. Význam tohoto pozorování pro člověka není znám. Velpatasvir neměl žádné nežádoucí účinky na chování, reprodukci nebo vývoj potomků ve studii prenatalního a postnatálního vývoje potkanů při AUC expozičních přibližně 3násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování.

Voxilaprevir

Voxilaprevir nebyl genotoxický ve skupině testů *in vitro* ani *in vivo*, zahrnující testy bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na potkaních mikrojádrech.

Studie kancerogenity pro voxilaprevir nebyly provedeny.

Voxilaprevir neměl žádné nežádoucí účinky na páření a fertilitu. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky voxilapreviru ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků při AUC expozičních přibližně 141-, resp. 4násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování. Voxilaprevir neměl žádné nežádoucí účinky na chování, reprodukci nebo vývoj potomků ve studii prenatalního a postnatálního vývoje potkanů při AUC expozičních přibližně 238násobně vyšších, než je expozice u člověka při doporučeném klinickém dávkování.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kopovidon
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Potahová vrstva tablety

Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Makrogol (E 1521)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 28 potahovaných tablet, polyesterovou vatu a vysoušedlo silikagel.

Velikost balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1223/001

EU/1/17/1223/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. července 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg potahované tablety
sofosbuvirum/velpatasvirum/voxilaprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg, velpatasvirum 100 mg a voxilaprevirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1223/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tablety [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg potahované tablety
sofosbuvirum/velpatasvirum/voxilaprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 200 mg, velpatasvirum 50 mg a voxilaprevirum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1223/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tablety [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg potahované tablety

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg potahované tablety

sofosbuvirum/velpatasvirum/voxilaprevirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vosevi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vosevi užívat
3. Jak se přípravek Vosevi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vosevi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Pokud byl přípravek Vosevi předepsán Vašemu dítěti, pamatujte prosím, že všechny informace v této informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtěte „Vaše dítě“ místo „Vy“).

1. Co je přípravek Vosevi a k čemu se používá

Přípravek Vosevi je léčivý přípravek, který obsahuje léčivé látky sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir v jedné tabletě. Podává se k léčbě chronické (vleklé) virové infekce jater nazývané hepatitida C (zánět jater) pacientům ve věku 12 let a starším a s tělesnou hmotností nejméně 30 kg.

Léčivé látky v tomto léčivém přípravku působí společně tak, že blokují tři různé proteiny, které virus hepatitidy C potřebuje ke svému růstu a rozmnožování, a tím způsobí odstranění infekce z těla.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vosevi užívat

Neužívejte přípravek Vosevi

- **jestliže jste alergický(á)** na sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

→ Pokud se Vás to týká, **neužívejte přípravek Vosevi a informujte ihned svého lékaře.**

Jestliže právě užíváte kterýkoli z následujících léků:

- **rifampicin a rifabutin** (antibiotika užívaná k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy);
- **třezalku tečkovanou** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese);
- **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky užívané k léčbě epilepsie a k prevenci záchvatů);
- **rosuvastatin** (lék používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi nebo ke snížení rizika určitých srdečně-cévních příhod);
- **dabigatran** (lék používaný k předcházení krevním sraženinám);

- léčivé přípravky obsahující **ethinylestradiol**, zahrnující mnoho antikoncepčních přípravků.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, jestliže:

- **máte jiné problémy s játry**, než je hepatitida C, například
 - **jestliže jste** nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem **hepatitidy B**, protože Vás lékař může chtít pečlivěji sledovat;
 - **jestliže jste podstoupil(a) transplantaci jater**.
- **užíváte přípravky k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV)**, protože Vás lékař může chtít pečlivěji sledovat.

Před užitím přípravku Vosevi se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několika měsíců užíval(a) léčivou látku amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu, protože to může vést k život ohrožujícímu zpomalení srdečního tepu. Pokud jste tuto léčivou látku užíval(a), lékař může zvážit jiné dostupné možnosti léčby. Pokud budete léčbu přípravkem Vosevi potřebovat, možná bude nutné další sledování srdce,
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Vosevi u vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi a/nebo změna léčby cukrovky. U některých diabetiků došlo po zahájení léčby léčivými přípravky, jako je přípravek Vosevi, ke snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).

Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže v současnosti užíváte nebo jste minulý měsíc užíval(a) jakékoli léčivé přípravky na problémy se srdcem a během léčby se u Vás objeví tyto problémy:

- pomalý či nepravidelný srdeční tep nebo jiné problémy se srdečním rytmem;
- dušnost nebo zhoršení stávající dušnosti;
- bolest na hrudi;
- závratě;
- bušení srdce;
- pocit na omdlení nebo mdloby.

Krevní testy

Před zahájením, během a po ukončení léčby přípravkem Vosevi Vám lékař nechá provést krevní testy. Tyto testy se provádí proto, aby:

- lékař mohl rozhodnout, zda máte užívat přípravek Vosevi a jak dlouho,
- lékař mohl potvrdit, že léčba byla účinná a že virus hepatitidy C z Vašeho těla zmizel.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem mladším než 12 let a s tělesnou hmotností menší než 30 kg. Použití přípravku Vosevi u těchto pacientů nebylo dosud studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek Vosevi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Jestliže si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Některé léky se nesmí užívat spolu s přípravkem Vosevi. Užívání přípravku Vosevi s kterýmkoli z nich může způsobit, že vaše léky nebudou účinkovat správně nebo že dojde ke zhoršení nežádoucích účinků:

- **rifampicin a rifabutin** (antibiotika užívaná k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy);
- **třezalku tečkovanou** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese);
- **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky užívané k léčbě epilepsie a k prevenci záchvatů);
- **rosuvastatin** (lék používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi nebo ke snížení rizika některých kardiovaskulárních příhod);
- **dabigatran** (lék používaný k předcházení krevním sraženinám);
- léčivé přípravky obsahující **ethinylestradiol**, včetně mnoha antikoncepčních přípravků.

Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z níže uvedených léků:

- **amiodaron**, užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu;
- **rifapentin** (antibiotikum užívané k léčbě infekcí zahrnujících tuberkulózu);
- **oxkarbazepin** (lék užívaný k léčbě epilepsie a k prevenci epileptických záchvatů);
- **tenofovir-disoproxil-fumarát** nebo jakýkoli lék obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát, užívaný k léčbě infekce HIV;
- **atazanavir, efavirenz** nebo **lopinavir**, užívané k léčbě infekce HIV;
- **digoxin**, užívaný k léčbě srdečních onemocnění;
- **modafinil**, užívaný k léčbě poruchy spánku;
- **atorvastatin, pravastatin** nebo **jiné statiny**, užívané k léčbě vysoké hladiny cholesterolu;
- **cyklosporin**, užívaný k potlačení imunitního systému.

Užívání přípravku Vosevi spolu s kterýmkoli z těchto léků může způsobit, že léky mohou přestat správně účinkovat nebo se mohou objevit zhoršené nežádoucí účinky. V některých případech Vám lékař může předepsat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku.

- **Porad'te se s lékařem nebo s lékárníkem,** jestliže užíváte přípravky k léčbě **žaludečních vředů, pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu** (jde o zpětný tok obsahu žaludku do jícnu), protože mohou snížit hladinu velpatasviru v krvi. Mezi tyto léky patří:
 - antacida (látky snižující kyselost žaludečního obsahu, jako jsou hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý nebo uhličitan vápenatý). Ta se musí užít nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Vosevi;
 - inhibitory protonové pumpy (jako je omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a esomeprazol). Pokud potřebujete vyšší dávky těchto léků, lékař Vám může místo nich předepsat jiné léky nebo upravit dávkování léku, který užíváte;
 - antagonisté H₂-receptorů (jako je famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin). Jestliže potřebujete vysoké dávky těchto léků, lékař Vám může místo nich předepsat jiný lék nebo upravit dávkování léku, který užíváte.

Tyto léky mohou snížit množství přípravku Vosevi v krvi. Jestliže užíváte jeden z těchto léků, lékař Vám buď předepíše jiný lék na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo refluxní chorobu jícnu, nebo Vám doporučí, jak a kdy máte tento lék užívat.

- **Porad'te se s lékařem nebo s lékárníkem,** pokud užíváte **warfarin nebo jiné podobné léky** zvané antagonisté vitamínu K, užívané k ředění krve. Lékař možná bude muset zvýšit frekvenci provádění krevních testů, aby zkontroloval, jak dobře se Vaše krev sráží.
- Funkce jater se může během léčby hepatitidy C měnit, což může ovlivnit působení dalších léků (např. léků užívaných k potlačení imunitního systému atd.). Váš lékař může potřebovat pečlivě kontrolovat hladiny dalších léků, které užíváte, a může upravit jejich dávkování poté, co začnete užívat přípravek Vosevi.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, kojíte své dítě nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Přípravek Vosevi se nedoporučuje užívat v těhotenství. Účinky přípravku Vosevi během těhotenství nejsou známy.

Kojení

Během léčby přípravkem Vosevi nekojte. Některé z léčivých látek přípravku Vosevi se mohou vylučovat do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Vosevi neovlivňuje Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Vosevi obsahuje laktosu

- **Pokud nesnášíte laktosu nebo jiný z cukrů, sdělte to svému lékaři.** Přípravek Vosevi obsahuje monohydrát laktosu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Vosevi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku Vosevi je **jedna tableta o síle 400 mg/100 mg/100 mg nebo dvě tablety o síle 200 mg/50 mg/50 mg užívané jednou denně po dobu 8 nebo 12 týdnů.**

Přípravek Vosevi užívejte podle pokynů svého lékaře.

Tabletu (tablety) spolkněte celou (celé) s jídlem. Tablety nekousejte, nedrťte ani nedělte, protože jsou velmi hořké.

Problémy s ledvinami

Pokud **máte problémy s ledvinami** nebo absolvujete **dialýzu ledvin**, informujte o tom svého lékaře, protože přípravek Vosevi nebyl plně testován u pacientů s těžkými problémy s ledvinami.

Problémy s játry

Přípravek Vosevi neužívejte, pokud máte středně těžkou nebo těžkou poruchu funkce jater.

Jestliže užíváte antacidum, užíjte jej nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Vosevi.

Jestliže po užití přípravku Vosevi zvracíte, může to mít vliv na množství přípravku Vosevi v krvi. To může způsobit snížení účinnosti přípravku Vosevi.

- Jestliže zvracíte do **4 hodin po užití** přípravku Vosevi, užívejte další dávku.
- Jestliže zvracíte za **více než 4 hodiny** po užití přípravku Vosevi, není potřeba užít další dávku; počkejte a užívejte následující dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vosevi, než jste měl(a)

Pokud náhodně užíjete větší dávku přípravku Vosevi než je doporučeno, vystavujete se zvýšenému riziku nežádoucích účinků tohoto léku (*viz bod 4 Možné nežádoucí účinky*).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte si sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vosevi

Je důležité nevynechat žádnou dávku tohoto přípravku.

Pokud vynecháte dávku, zjistěte, jak dlouhá doba uplynula od doby, kdy obvykle užíváte přípravek Vosevi:

- **jestliže si vzpomenete do 18 hodin od doby**, kdy přípravek Vosevi obvykle užíváte, vezměte si vynechanou dávku co nejdříve. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- **jestliže si vzpomenete za 18 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Vosevi obvykle užíváte, vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku (neužívejte dvě dávky těsně za sebou).

Nepřestávejte užívat přípravek Vosevi

Nepřestávejte užívat tento přípravek, pokud Vám to nedoporučil lékař. Je velmi důležité dokončit celý cyklus léčby, aby byla šance vyléčit infekci virem hepatitidy C co nejvyšší.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky by mohly být závažné.

Přestaňte přípravek Vosevi užívat a vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou kterýkoli z níže uvedených příznaků:

- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (angioedém) (*méně častý nežádoucí účinek – může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob*)
- rozsáhlá vyrážka s olupováním kůže, která může být doprovázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýři v ústech, očích a/nebo na pohlavních orgánech (Stevensův-Johnsonův syndrom) (*frekvence tohoto nežádoucího účinku není známa*)

Mohou se vyskytnout i jiné nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky

(*mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob*)

- bolest hlavy
- průjem
- pocit na zvracení (nauzea)

Časté nežádoucí účinky

(*mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob*)

- bolest břicha
- snížená chuť k jídlu
- pocit na zvracení (zvracení)
- bolest svalů (myalgie)
- abnormalita v laboratorním testu funkce jater (celkový bilirubin)
- vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- svalové křeče

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.** Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vosevi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vosevi obsahuje

- **Léčivými látkami jsou** sofosbuvirum, velpatasvirum a voxilaprevirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg, velpatasvirum 100 mg a voxilaprevirum 100 mg nebo sofosbuvirum 200 mg, velpatasvirum 50 mg a voxilaprevirum 50 mg.

- **Dalšími složkami jsou**

Jádro tablety:

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, kopovidon, sodná sůl kroskarmelosy (E 468), monohydrát laktosy, magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza (E 460)

Potahová vrstva tablety:

Černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), makrogol (E 1521), polyvinylalkohol (E 1203), mastek (E 553b), oxid titaničitý (E 171)

Jak přípravek Vosevi vypadá a co obsahuje toto balení

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg potahované tablety jsou béžové tablety ve tvaru tobolky s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „3“ na druhé straně. Tableta je 20 mm dlouhá a 10 mm široká.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg potahované tablety jsou béžové oválné tablety s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „SVV“ na druhé straně. Tableta je 15 mm dlouhá a 8 mm široká.

Tablety jsou baleny v plastových lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel, které musí být ponecháno v lahvičce, aby chránilo tablety. Vysoušedlo silikagel se nachází v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití.

U potahovaných tablet o síle 400 mg/100 mg/100 mg i u potahovaných tablet o síle 200 mg/50 mg/50 mg jsou dostupné následující velikosti balení:

- krabička obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy z neintervenční poregistrační studie bezpečnosti výše uvedeného léčivého přípravku / výše uvedených léčivých přípravků dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Observační studie a systematická revize / metaanalýza nevykázaly u pacientů léčených přímo působícími antivirotyky zvýšené riziko rekurence hepatocelulárního karcinomu. Povinnost provedení neintervenční poregistrační studie bezpečnosti přímo působících antivirotik se považuje za splněnou a příslušné přípravky mají být ze seznamu léčivých přípravků podléhajících dalšímu monitorování vymazány.

Proto vzhledem k dostupným údajům týkajících se závěrečné zprávy z neintervenční poregistrační studie bezpečnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že změny v informacích o přípravku byly oprávněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie výše uvedeného léčivého přípravku / výše uvedených léčivých přípravků výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku / těchto léčivých přípravků zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci výše uvedeného léčivého přípravku / výše uvedených léčivých přípravků.