

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obložene tablete  
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira, 100 mg velpatasvira i 100 mg voksilaprevira.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 111 mg laktoze (u obliku hidrata).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sofosbuvira, 50 mg velpatasvira i 50 mg voksilaprevira.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 55 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta bež boje, u obliku kapsule, dimenzija 10 mm x 20 mm, s utisnutim „GSI“ na jednoj strani i „3“ na drugoj strani.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta bež boje, ovalnog oblika, dimenzija 8 mm x 15 mm, s utisnutim „GSI“ na jednoj strani i „SVV“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Vosevi je indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) u bolesnika u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Vosevi treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s infekcijom HCV-om.

## Doziranje

U bolesnika u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg preporučena je doza lijeka Vosevi jedna tableta od 400 mg/100 mg/100 mg ili dvije tablete od 200 mg/50 mg/50 mg, a uzima se peroralno, jedanput na dan s hranom (vidjeti dio 5.2).

Preporučena trajanja liječenja primjenjiva za sve genotipove HCV-a prikazana su u tablici 1.

**Tablica 1: Preporučena trajanja liječenja lijekom Vosevi za sve genotipove HCV-a u bolesnika u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg**

Populacija bolesnika	Trajanje liječenja
Bolesnici bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima	8 tjedana
Bolesnici s kompenziranom cirozom koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima	12 tjedana 8 tjedana može se razmotriti u bolesnika zaraženih genotipom 3 (vidjeti dio 5.1)
Bolesnici bez ciroze ili s kompenziranom cirozom koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima*	12 tjedana

\* U kliničkim ispitivanjima bolesnici prethodno liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima bili su izloženi kombiniranim režimima koji su sadržavali jedno od sljedećeg: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir (primjenjivano sa sofosbuvrirom i velpatasvirom manje od 12 tjedana).

### *Propuštena doza*

Ako se propusti uzeti doza lijeka Vosevi, a još nije proteklo 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike treba uputiti da uzmu tabletu(e) čim prije i zatim uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako je proteklo više od 18 sati, onda bolesnike treba uputiti da pričekaju i uzmu sljedeću dozu lijeka Vosevi u uobičajeno vrijeme. Bolesnike treba uputiti da ne uzimaju dvostruku dozu lijeka Vosevi.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da uzmu dodatnu dozu lijeka Vosevi ako je povraćanje nastupilo unutar 4 sata od uzimanja doze. Ako je povraćanje nastupilo nakon što je prošlo više od 4 sata od uzimanja doze, nije potrebno uzeti dodatnu dozu lijeka Vosevi (vidjeti dio 5.1).

### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) koji zahtijeva hemodijalizu. Vosevi nije ispitan u bolesnika s ESRD-om koji zahtijeva dijalizu. U tih se bolesnika Vosevi može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja nisu dostupne (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### *Oštećenje jetre*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte [CPT] stadij A). Vosevi se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B ili C) (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vosevi u djece mlađe od 12 godina i tjelesne težine manje od 30 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Bolesnike treba uputiti da tabletu(e) progutaju cijelu(e) s hranom (vidjeti dio 5.2). Zbog gorkog okusa preporučuje se ne žvakati niti drobiti filmom obloženu tabletu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s lijekovima koji su jaki induktori P-glikoproteina (P-gp) i/ili jaki induktori citokroma P450 (CYP) (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin i gospina trava) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s rosuvastatinom ili dabigatraneteksilatom (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani oralni kontraceptivi ili kontracepcijski vaginalni prstenovi (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom. Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana, no slučajevi s duljim vremenom do nastupa bradikardije opaženi su i u razdoblju do uglavnom 2 tjedna nakon početka liječenja HCV-a.

Amiodaron se smije primjenjivati samo u bolesnika koji primaju lijek Vosevi u slučajevima kada se drugi zamjenski antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se kardiološki nadzor i hospitalizacija tijekom prvih 48 sati istodobne primjene, nakon čega je tijekom najmanje prva 2 tjedna liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvencije.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, kardiološki nadzor opisan u tekstu iznad treba također provesti u bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju lijekom Vosevi.

Sve bolesnike koji istodobno primaju ili su nedavno primali amiodaron treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im treba savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ako osjete iste.

#### Istodobna infekcija HCV-om/HBV-om

Nema podataka o primjeni lijeka Vosevi u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om/virusom hepatitisa B (HBV). Zabilježeni su slučajevi reaktivacije HBV-a tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, od kojih su neki imali smrtni ishod. Probir na HBV potrebno je provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. U bolesnika istodobno zaraženih HCV-om/HBV-om postoji rizik od reaktivacije HBV-a te ih je stoga potrebno pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

#### Oštećenje bubrega

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ESRD-om koji zahtijeva hemodijalizu.

U tih se bolesnika Vosevi može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

### Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (CPT stadij A). Vosevi se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B ili C) (vidjeti dio 5.2).

### Bolesnici s transplantiranom jetrom

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vosevi u liječenju infekcije HCV-om u bolesnika kojima je transplantirana jetra nisu procijenjene. Liječenje lijekom Vosevi, u skladu s preporučenim doziranjem (vidjeti dio 4.2), potrebno je provoditi sukladno procjeni mogućih koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

### Primjena s umjerenim induktorima P-gp-a ili umjerenim induktorima CYP-a

Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a i/ili umjereni induktori CYP-a (npr. efavirenz, modafinil, okskarbazepin ili rifapentin) mogu smanjiti koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i/ili voksilaprevira u plazmi što dovodi do smanjenog terapijskog učinka lijeka Vosevi. Istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Vosevi se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

### Primjena s jakim inhibitorima OATP1B

Lijekovi koji su jaki inhibitori OATP1B (npr. ciklosporin) mogu znatno povećati koncentraciju voksilaprevira u plazmi, sigurnost takve primjene nije ustanovljena. Istodobna primjena jakih inhibitora OATP1B s lijekom Vosevi se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

### Primjena s određenim antiretrovirusnim režimima za HIV

Pokazalo se da Vosevi povećava izloženost tenofoviru kada se primjenjuje zajedno s režimom za HIV koji sadrži tenofovidizoproksilfumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofovidizoproksilfumarata uz lijek Vosevi i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je razmotriti moguće rizike i koristi povezane s istodobnom primjenom lijeka Vosevi s tabletom fiksne kombinacije koja sadrži elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovidizoproksilfumarat ili tenofovidizoproksilfumaratom danim zajedno s pojačanim inhibitorom HIV proteaze (npr. darunavirom), naročito kod bolesnika s povećanim rizikom od disfunkcije bubrega. Bolesnike koji primaju lijek Vosevi istodobno s elvitegravirom/kobicistatom/emtricitabinom/tenofovidizoproksilfumaratom ili s tenofovidizoproksilfumaratom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze treba pratiti radi nuspojava povezanih s tenofovirom. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tenofovidizoproksilfumarat, emtricitabin/tenofovidizoproksilfumarat ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovidizoproksilfumarat radi preporuka o praćenju bubrega.

### Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije direktno djelujućim antivirotikom (engl. *direct acting antiviral*, DAA), bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje DAA treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije DAA.

### Pomoćne tvari

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da Vosevi sadrži sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir, sve interakcije koje su bile utvrđene s ovim djelatnim tvarima zasebno mogu nastati i s lijekom Vosevi.

### Farmakokinetičke interakcije

#### Mogućnost utjecaja lijeka Vosevi na druge lijekove

Velpatasvir i voksilaprevir inhibitori su prijenosnika lijekova P-gp-a, proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptida za prijenos organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 i OATP1B3. Istodobna primjena lijeka Vosevi s lijekovima koji su supstrati ovih prijenosnika može povećati izloženost takvim lijekovima. Kontraindicirana je primjena lijekova koji su osjetljivi supstrati tih prijenosnika i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim događajima (vidjeti tablicu 2). Kontraindicirana je primjena dabigatraneteksilata (supstrat P-gp-a) i rosuvastatina (supstrat prijenosnika OATP1B i BCRP) (vidjeti dio 4.3 i tablicu 2).

#### Mogućnost utjecaja drugih lijekova na lijek Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir supstrati su prijenosnika lijekova P-gp-a i BCRP-a. Velpatasvir i voksilaprevir također su supstrati prijenosnika lijekova OATP1B1 i OATP1B3. *In vitro* je opažena spora metabolička izmjena velpatasvira prvenstveno putem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4, a voksilaprevira prvenstveno putem CYP3A4.

#### *Lijekovi koji mogu smanjiti izloženost lijeku Vosevi u plazmi*

Lijekovi koji su jaki induktori P-gp-a i/ili jaki induktori CYP2B6, CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin i gospina trava) mogu smanjiti koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i/ili voksilaprevira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Vosevi. Primjena takvih lijekova s lijekom Vosevi je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i tablicu 2).

Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a i/ili umjereni induktori CYP-a (npr. efavirenz, modafinil, okskarbazepin ili rifapentin) mogu smanjiti koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i/ili voksilaprevira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Vosevi. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Vosevi (vidjeti dio 4.4 i tablicu 2).

#### *Lijekovi koji mogu povećati izloženost lijeku Vosevi u plazmi*

Istodobna primjena s lijekovima koji inhibiraju P-gp ili BCRP može povisiti koncentracije sofosbuvira, velpatasvira ili voksilaprevira u plazmi. Lijekovi koji inhibiraju OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 ili CYP3A4 mogu povisiti koncentracije velpatasvira ili voksilaprevira u plazmi. Ne preporučuje se primjena jakih inhibitora OATP1B-a (npr. ciklosporina) s lijekom Vosevi (vidjeti dio 4.4 i tablicu 2). Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova s lijekom Vosevi posredovane inhibitorima P-gp-a, BCRP-a ili CYP-a. Vosevi se može istodobno primjenjivati s inhibitorima P-gp-a, BCRP-a i CYP-a.

### Farmakodinamičke interakcije

#### Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja lijekom Vosevi može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR).

## Utjecaj terapije direktno djelujućim antiviroticima na lijekove koji se metaboliziraju putem jetre

Na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem jetre (npr. imunosupresivi, kao što su inhibitori kalcineurina) mogu utjecati promjene u funkciji jetre nastale tijekom terapije direktno djelujućim antiviroticima, a koje su povezane s klirensom HCV-a.

## Bolesnici liječeni lijekovima koji sadrže etinilestradiol

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže etinilestradiol može povećati rizik od povišenja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) te je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i tablicu 2).

## Interakcije lijeka Vosevi s drugim lijekovima

U tablici 2 prikazan je popis ustanovljenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova (gdje je 90 % interval pouzdanosti [CI] omjera geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata [engl. *geometric least squares mean*, GLSM] bio unutar „↔“, protezao se iznad „↑“, ili ispod „↓“ unaprijed određenih granica interakcije). Opisane interakcije lijekova temelje se na ispitivanjima provedenima sa sofosbuvikom/velpatasvirom/voksilaprevikom ili njegovim komponentama (sofosbuvikom, velpatasvirom i/ili voksilaprevikom) ili su predviđene interakcije lijekova koje mogu nastati s lijekom Vosevi. Tablica nije sveobuhvatna.

**Tablica 2: Interakcije između lijeka Vosevi i drugih lijekova**

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>LIJEKOVI KOJI SMANJUJU KISELOST</b>					
<i>Antacidi</i>					
npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat  (Povećanje želučanog pH smanjuje topljivost velpatasvira)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Preporučuje se primijeniti antacid i lijek Vosevi u razmaku od 4 sata.

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora</i>					
Famotidin (jedna doza od 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (jedna doza od 400/100/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidin primijenjen u isto vrijeme s lijekom Vosevi  Cimetidin <sup>d</sup> Nizatidin <sup>d</sup> Ranitidin <sup>d</sup>  (Povećanje želučanog pH smanjuje topljivost velpatasvira)	<i>Opaženo:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti H <sub>2</sub> -receptora mogu se primijeniti u isto vrijeme s lijekom Vosevi ili s vremenskim razmakom u dozi koja ne prelazi doze usporedive s dozom famotidina od 40 mg dvaput na dan.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voksilaprevir	↔	↔		
Famotidin (jedna doza od 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (jedna doza od 400/100/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidin primijenjen 12 sati prije lijeka Vosevi  (Povećanje želučanog pH smanjuje topljivost velpatasvira)	<i>Opaženo:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voksilaprevir	↔	↔		
<i>Inhibitori protonске pumpe</i>					
Omeprazol (20 mg jedanput na dan) + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (jedna doza od 400/100/100 mg) <sup>c</sup>  Omeprazol primijenjen 2 sata prije lijeka Vosevi  Lanzoprazol <sup>d</sup> Rabeprazol <sup>d</sup> Pantoprazol <sup>d</sup> Esomeprazol <sup>d</sup>  (Povećanje želučanog pH smanjuje topljivost velpatasvira)	<i>Opaženo:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Inhibitori protonске pumpe mogu se primijeniti s lijekom Vosevi u dozi koja nije veća od doze usporedive s dozom omeprazola od 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voksilaprevir	↓ 0,76 (0,69, 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg jedanput na dan) + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (jedna doza od 400/100/100 mg) <sup>c</sup>  Omeprazol primijenjen 4 sata nakon lijeka Vosevi  (Povećanje želučanog pH smanjuje topljivost velpatasvira)	<i>Opaženo:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voksilaprevir	↔	↔		



Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIARITMICI</b>					
Amiodaron	Učinci na koncentracije amiodarona, voksilaprevira, velpatasvira i sofosbuvira nisu poznati.				Istodobna primjena amiodarona s režimom koji sadrži sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije. Primijeniti samo ako nije dostupno niti jedno zamjensko liječenje. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lijek primjenjuje s lijekom Vosevi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
Digoksin	Interakcija je ispitana samo s velpatasvirom. <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voksilaprevir				Istodobna primjena lijeka Vosevi s digoksinom može povećati koncentraciju digoksina. Potreban je oprez i preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija digoksina.
Digoksin (jedna doza od 0,25 mg) <sup>e</sup> + velpatasvir (jedna doza od 100 mg)  (Inhibicija P-gp-a)	Učinci na izloženost velpatasviru nisu ispitani. <i>Očekuje se:</i> ↔ Velpatasvir  <i>Opaženo:</i> Digoksin				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
<b>ANTIKOAGULANSI</b>					
Dabigatraneteksilat (jedna doza od 75 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (jedna doza od 400/100/100 mg) + voksilaprevir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>  (Inhibicija P-gp-a)	Učinak na koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira nije ispitano. <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir  <i>Opaženo:</i> Dabigatran				Vosevi je kontraindiciran s dabigatraneteksilatom (vidjeti dio 4.3).
		↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		
Edoksaban  (Inhibicija OATP1B1)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Edoksaban (aktivni metabolit) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vosevi s edoksabanom. Ako se primjena izravnog inhibitora Xa smatra potrebnom, može se razmotriti primjena apiksabana ili rivaroksabana.
Antagonisti vitamina K  (Tijekom liječenja lijekom Vosevi dolazi do promjena u funkciji jetre)	Interakcija nije ispitana.				Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) kad se lijek Vosevi primjenjuje istodobno s antagonistima vitamina K.

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIKONVULZIVI</b>					
Fenitoin Fenobarbital  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Vosevi je kontraindiciran s fenobarbitalom i fenitoinom (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir  <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir				Vosevi je kontraindiciran s karbamazepinom (vidjeti dio 4.3).
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
<b>ANTIMIKOTICI</b>					
Ketokonazol  (Inhibicija P-gp-a i CYP3A)	Interakcija je ispitana samo s velpatasvirom <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voksilaprevir				Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi ili ketokonazola.
Ketokonazol (200 mg dvaput na dan) + velpatasvir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>	Učinak na izloženost ketokonazolu nije ispitan. <i>Očekuje se:</i> ↔ Ketokonazol				
Itrakonazol <sup>d</sup> Posakonazol <sup>d</sup> Izavukonazol <sup>d</sup>  (Inhibicija P-gp-a i CYP3A)	<i>Opaženo:</i> Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Vorikonazol  (Inhibicija CYP3A)	Interakcija je ispitana samo s voksilaprevirom. <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi ili vorikonazola.
Vorikonazol (200 mg dvaput na dan) + voksilaprevir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>	<i>Opaženo:</i> Voksilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMIKOBAKTERICI</b>					
Rifampicin (jedna doza)  (Inhibicija OATP1B)	Interakcija ispitana samo s velpatasvirom i voksilaprevirom.  <i>Očekuje se:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Vosevi je kontraindiciran s rifampicinom (vidjeti dio 4.3).
Rifampicin (jedna doza od 600 mg) + velpatasvir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>	<i>Opaženo:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05, 1,56)	↑ 1,46 (1,17, 1,83)		
Rifampicin (jedna doza od 600 mg) + voksilaprevir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>	Voksilaprevir	↑ 11,10 (8,23, 14,98)	↑ 7,91 (6,20, 10,09)		
Rifampicin (višestruka doza)  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Učinak na izloženost rifampicinu nije ispitana.  <i>Očekuje se:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg jedanput na dan) + sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) <sup>f</sup>	<i>Opaženo:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicin (600 mg jedanput na dan) + velpatasvir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifampicin (600 mg jedanput na dan) + voksilaprevir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>	Voksilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Rifabutin  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir  <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir				Vosevi je kontraindiciran s rifabutinom (vidjeti dio 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentin  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vosevi s rifapentinom (vidjeti dio 4.4).
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA HIV: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>					
Tenofovirdizoproksilfumarat  (Inhibicija P-gp-a)	Pokazalo se da Vosevi povećava izloženost tenofoviru (inhibicija P-gp-a). Povećanje izloženosti tenofoviru (AUC i C <sub>max</sub> ) iznosilo je otprilike 40 % tijekom istodobnog liječenja lijekom Vosevi i darunavirom + ritonaviro + tenofovirdizoproksilfumaratom/emtricitabinom.  Bolesnike koji istodobno primaju tenofovirdizoproksilfumarat i lijek Vosevi treba pratiti radi nuspojava povezanih s tenofovirdizoproksilfumaratom. Preporuke o praćenju bubrežne funkcije pogledajte u sažetku opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže tenofovirdizoproksilfumarat (vidjeti dio 4.4).				

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat (600/200/300 mg jedanput na dan) <sup>g</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>f, h</sup>  (Indukcija CYP-ova)	Interakcija je ispitana samo sa sofosbuvrom/velpatasvirom <i>Očekuje se:</i> ↓ Voksilaprevir				Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vosevi s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizopropilfumaratom (vidjeti dio 4.4).
	<i>Opaženo:</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)	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid (200/25/25 mg/jedanput na dan) <sup>i</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg jedanput na dan) + voksilaprevir (100 mg jedanput na dan) <sup>f</sup>	<i>Opaženo:</i> Rilpivirin	↔	↔	↔	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi ili emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralafenamida.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voksilaprevir	↔	↔	↔	
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA HIV: INHIBITORI HIV PROTEAZE</b>					
Atazanavir pojačan ritonaviirom (jedna doza od 300 + 100 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (jedna doza od 400/100/100 mg) <sup>f</sup>  (Inhibicija OATP1B, P-gp-a i CYP3A)	Učinak na izloženost atazanaviru i ritonaviru nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Vosevi s atazanavirom povećati koncentraciju voksilaprevira. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vosevi s režimima koji sadrže atazanavir.
	<i>Opaženo:</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)		
	Voksilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)		

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>Darunavir</b> pojačan ritonaviro (800 + 100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat (200/300 mg jedanput na dan) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg jedanput na dan) + voksilaprevir (100 mg jedanput na dan) <sup>f</sup>  (Inhibicija OATP1B, P-gp-a i CYP3A)	<i>Opaženo:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58, 0,74)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi, darunavira (pojačanog ritonaviro) ili emtricitabina/tenofovirdizoproksilfumarata.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47, 1,75)	↑ 1,45 (1,35, 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62, 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voksilaprevir	↑ 1,72 (1,51, 1,97)	↑ 2,43 (2,15, 2,75)	↑ 4,00 (3,44, 4,65)	
Lopinavir  (Inhibicija OATP1B)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voksilaprevir				Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vosevi s režimima koji sadrže lopinavir.
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA HIV: INHIBITORI INTEGRAZE</b>					
<b>Raltegravir</b> (400 mg dvaput na dan) <sup>k</sup> + emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat (200/300 mg jedanput na dan) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>f, h</sup>	Interakcija je ispitana samo sa sofosbuviro/velpatasvirom <i>Očekuje se:</i> ↔ Voksilaprevir				Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi, raltegravira ili emtricitabina/tenofovirdizoproksilfumarata.
	<i>Opaženo:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi	
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		
<b>Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat</b> (150/150/200/10 mg jedanput na dan) <sup>l</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg jedanput na dan) + voksilaprevir (100 mg jedanput na dan) <sup>f</sup>  (Inhibicija OATP1B, P-gp-a/BCRP-a i CYP3A)	<i>Opaženo:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi ili elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamidfumarata.	
	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)		
	Voksilaprevir	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30, 3,19)	↑ 4,50 (3,68, 5,50)		
<b>Dolutegravir (50 mg jedanput na dan) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan)<sup>h</sup></b>	Interakcija je ispitana samo sa sofosbuvvirom/velpatasvirom <i>Očekuje se:</i> ↔ Voksilaprevir				Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi ili dolutegravira.	
	<i>Opaženo:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>BILJNI PRIPRAVCI</b>						
<b>Gospina trava</b>  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Vosevi je kontraindiciran s gospinom travom (vidjeti dio 4.3).	
<b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>						
Atorvastatin	Interakcija je ispitana samo sa sofosbuvvirom/velpatasvirom <i>Očekuje se:</i> ↔ Voksilaprevir				Atorvastatin se može primijeniti s lijekom Vosevi u dozi koja nije viša od 20 mg atorvastatina.	
Atorvastatin (jedna doza od 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedanput na dan) <sup>f</sup>	<i>Opaženo:</i> atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)			

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Rosuvastatin	Učinak na sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir nije ispitan. <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Vosevi je kontraindiciran s rosuvastatinom (vidjeti dio 4.3).
Rosuvastatin (jedna doza od 10 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg jedanput na dan) + voksilaprevir (100 mg jedanput na dan) <sup>f</sup>  (Inhibicija OATP1B i BCRP-a)	<i>Opaženo:</i> Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		
Pravastatin	Učinak na sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir nije ispitan <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Pravastatin se može primjenjivati s lijekom Vosevi u dozi koja nije veća od doze pravastatina od 40 mg.
Pravastatin (jedna doza od 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg jedanput na dan) + voksilaprevir (100 mg jedanput na dan) <sup>f</sup>  (Inhibicija OATP1B)	<i>Opaženo:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79, 2,60)		
Drugi statini  (Inhibicija OATP1B)	Učinak na fluvastatin, lovastatin, pitavastatin i simvastatin nije ispitan.				Ne mogu se isključiti interakcije s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekom Vosevi.
<b>OPIOIDNI ANALGETICI</b>					
Metadon	Interakcija je ispitana samo sa sofosbuvikom <i>Očekuje se:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi ili metadona.
Metadon (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg na dan]) + sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>f</sup>	<i>Opaženo:</i> R-metadon	↔	↔	↔	
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>					
Ciklosporin (jedna doza od 600 mg) <sup>f</sup> + sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) <sup>e</sup>  (Inhibicija OATP1B ili P-gp-a ili BCRP-a)	<i>Opaženo:</i> Ciklosporin	↔	↔		Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vosevi sa ciklosporinom (vidjeti dio 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciklosporin (jedna doza od 600 mg) <sup>e</sup> + velpatasvir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciklosporin (jedna doza od 600 mg) <sup>e</sup> + voksilaprevir (jedna doza od 100 mg) <sup>f</sup>	Ciklosporin	↔	↔		
	Voksilaprevir	↑ 19,0 (14,1, 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Takrolimus	Učinak na izloženost velpatasviru ili voksilapreviru nije ispitan. <i>Očekuje se:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vosevi ili takrolimusa na početku istodobne primjene. Kasnije može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze takrolimusa.
Takrolimus (jedna doza od 5 mg) <sup>e</sup> + sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) <sup>f</sup>	<i>Opaženo:</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)		
<b>ORALNI KONTRACEPTIVI</b>					
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg jedanput na dan) + voksilaprevir (100 mg jedanput na dan) <sup>f</sup>	<i>Opaženo:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Vosevi je kontraindiciran s lijekovima koji sadrže etinilestradiol (vidjeti dio 4.3). Treba razmotriti alternativne metode kontracepcije (npr. kontracepcija samo progestinom ili nehormonska kontracepcija).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	



Lijek prema terapijskim područjima/mogući mehanizam interakcije	Učinci na razine lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90 % interval pouzdanosti) <sup>a,b</sup>				Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vosevi
	Djelatna tvar	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>STIMULANSI</b>					
Modafinil  (Indukcija P-gp-a i CYP-ova)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vosevi s modafinilom (vidjeti dio 4.4).

- Omjer srednjih vrijednosti (90 % CI) farmakokinetičkih parametara istodobno primijenjenih lijekova s ispitivanim lijekovima zasebno ili u kombinaciji. Bez učinka = 1,00.
- Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca.
- Donja granica raspona u kojem nema farmakokinetičkih interakcija 70 %.
- Ovo su lijekovi iz skupine u kojoj se mogu predvidjeti slične interakcije.
- Granica bioekvivalencije/ekvivalencije 80 %-125 %.
- Raspon u kojem nema farmakokinetičkih interakcija 70 %-143 %.
- Primjenjivani kao fiksna kombinacija efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata.
- Primjenjivani kao fiksna kombinacija sofosbuvira i velpatasvira.
- Primjenjivani kao fiksna kombinacija emtricitabina, rilpivirina i tenofoviralfenamida.
- Primjenjivani kao fiksna kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata.
- Raspon u kojem nema farmakokinetičkih interakcija 50 %-200 %.
- Primjenjivani kao fiksna kombinacija elvitegravira, kobicistata, emtricitabina i tenofoviralfenamida.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sofosbuvira, velpatasvira, voksilaprevira ili lijeka Vosevi u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća).

#### *Sofosbuvir*

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Nije bilo moguće u potpunosti procijeniti granice izloženosti sofosbuviru kod štakora u odnosu na izloženost u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (vidjeti dio 5.3).

#### *Velpatasvir*

Ispitivanja na životinjama pokazala su moguću vezu sa štetnim učinkom na reprodukciju (vidjeti dio 5.3)

#### *Voksilaprevir*

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, Vosevi se ne preporučuje tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sofosbuvir, njegovi metaboliti, velpatasvir ili voksilaprevir u majčino mlijeko.

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se velpatasvir i metaboliti sofosbuvira izlučuju u mlijeku. Kad se primjenjivao ženka štakora tijekom laktacije, voksilaprevir je pronađen u plazmi dojene mladunčadi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga se lijek Vosevi ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka Vosevi na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke sofosbuvira, velpatasvira ili voksilaprevira na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vosevi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Udio bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 trajno prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio je 0,1 % među onima koji su primali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir tijekom 8 tjedana. Među bolesnicima koji su primali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir tijekom 12 tjedana nije bilo onih koji su u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 trajno prekinuli liječenje zbog nuspojava.

#### Tablični prikaz nuspojava

Ocjena nuspojava za lijek Vosevi temelji se na sigurnosnim podacima iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Sve nuspojave prikazane su u tablici 3 te su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) ili vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tablica 3: Nuspojave zabilježene uz primjenu lijeka Vosevi**

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često	proljevi, mučnina
Često	bol u abdomenu, smanjeni apetit, povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često	osip
Manje često	angioedem <sup>a</sup>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	
Često	mialgija
Manje često	spazam mišića
<i>Laboratorijske pretrage:</i>	
Često	povišen ukupni bilirubin

a. Nuspojava zabilježena tijekom praćenja nakon stavljanja u promet lijekova koji sadrže sofosbuvir/velpatasvir.

#### Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti lijeka Vosevi u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina temelji se na podacima dobivenim u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 (ispitivanje 1175) u kojemu je 21 bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 1, 2, 3 ili 4 (bez ciroze), koji prethodno nije bio liječen direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, liječen lijekom Vosevi 8 tjedana. Opažene nuspojave bile su u skladu s onima opaženim u kliničkim ispitivanjima lijeka Vosevi u odraslih.

## Opis odabranih nuspojava

### *Srčane aritmije*

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom i/ili lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

### *Poremećaji kože*

Nepoznata učestalost: Stevens-Johnsonov sindrom

## Odstupanja laboratorijskih nalaza

### *Ukupni bilirubin*

Zbog inhibicije OATP1B1 i OATP1B3 voksilaprevirom, u ispitivanjima faze 3 opažena su povišenja ukupnog bilirubina za 1,5x GGN ili manje u 4 % bolesnika bez ciroze i 10 % bolesnika s kompenziranom cirozom. Razine ukupnog bilirubina snizile su se nakon završetka liječenja lijekom Vosevi.

## Bolesnici s oštećenjem bubrega

Sigurnost primjene sofosbuvira u fiksnoj kombinaciji s ledipasvirom ili velpatasvirom ispitana je u 154 bolesnika s ESRD-om koji zahtijeva hemodijalizu (ispitivanje 4062 i ispitivanje 4063). U takvim okolnostima, izloženost metabolitu sofosbuvira GS-331007 povećana je 20 puta i premašuje razine pri kojima su nuspojave opažene u prekliničkim ispitivanjima. U tom ograničenom skupu sigurnosnih podataka, stopa štetnih događaja i smrti nije bila očito viša od one kakva se očekuje u bolesnika s ESRD-om.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Najviše zabilježene doze sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira bile su jednokratne doze od 1200 mg, 500 mg odnosno 900 mg. U ispitivanjima sofosbuvira i velpatasvira u zdravih odraslih dobrovoljaca nije bilo nepovoljnih učinaka opaženih pri ovim razinama doze, a štetni događaji su imali sličnu učestalost i težinu kao i oni zabilježeni u skupinama koje su primale placebo. Najčešće nuspojave u bolesnika koji su primali voksilaprevir u dozi od 900 mg bile su proljev (34 %), mučnina (17 %) i glavobolja (9 %).

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje lijekom Vosevi. U slučaju predoziranja bolesnik se mora nadzirati zbog znakova toksičnosti. Liječenje predoziranja lijekom Vosevi sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Hemodijalizom se može učinkovito odstraniti glavni cirkulirajući metabolit sofosbuvira, GS-331007, uz omjer ekstrakcije od 53 %. Hemodijaliza najvjerojatnije neće dovesti do značajnog uklanjanja velpatasvira ili voksilaprevira, jer su velpatasvir i voksilaprevir u visokom postotku vezani za proteine plazme.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, antivirolici koji djeluju direktno, ATK oznaka: J05AP56.

#### Mehanizam djelovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNK-ovisne RNK polimeraze, koja je potrebna za replikaciju virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatna uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNK HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. U biokemijskom testu, GS-461203 inhibirao je djelovanje polimeraze rekombinantnog NS5B iz HCV-a genotipa 1b, 2a, 3a i 4a. GS-461203 nije inhibitor ljudskih DNK i RNK polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNK polimeraze.

Velpatasvir je pan-genotipski inhibitor HCV-a usmjeren na NS5A protein HCV-a, koji je potreban za replikaciju virusa.

Voksilaprevir je pan-genotipski inhibitor NS3/4A proteaze HCV-a. Voksilaprevir djeluje kao nekovalentni, reverzibilni inhibitor NS3/4A proteaze.

#### Antivirusno djelovanje

Vrijednosti 50 % učinkovite koncentracije ( $EC_{50}$ ) sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih replikona koji kodiraju sekvence NS5B, NS5A i NS3 proteaza iz laboratorijskih sojeva navedene su u tablici 4. Vrijednosti  $EC_{50}$  sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira protiv kliničkih izolata navedene su u tablici 5.

**Tablica 4: Djelovanje sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih laboratorijskih replikona**

Genotip replikona	Sofosbuvir $EC_{50}$ , nM <sup>a</sup>	Velpatasvir $EC_{50}$ , nM <sup>a</sup>	Voksilaprevir $EC_{50}$ , nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014	3,9 <sup>e</sup>
1b	110	0,016	3,3 <sup>e</sup>
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>	3,7-4,5 <sup>e</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>	1,8-6,6 <sup>f</sup>
3a	50	0,004	6,1 <sup>f</sup>
4a	40	0,009	2,9 <sup>e</sup>
4d	33	0,004	3,2 <sup>e</sup>
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>	1,9 <sup>f</sup>
6a	14-25 <sup>b</sup>	0,006-0,009	3,0-4,0 <sup>e</sup>
6e	ND	0,130 <sup>d</sup>	0,33 <sup>f</sup>
6n	ND	ND	2,9 <sup>f</sup>

ND = nije dostupno

a. Srednja vrijednost iz višestrukih pokusa istog laboratorijskog replikona.

b. Stabilni kimerički replikoni 1b koji nose NS5B gene iz genotipova 2b, 5a ili 6a upotrijebljeni su za ispitivanje.

c. Podaci iz raznih sojeva replikona NS5A pune duljine ili kimeričkih replikona NS5A koji nose gene NS5A pune duljine koji sadrže polimorfizme L31 ili M31.

d. Podaci iz kimeričkih replikona NS5A koji nose aminokiseline NS5A 9-184.

e. Stabilne stanične linije s ekspresijom replikona koji kodiraju Renilla luciferazu.

f. Podaci dobiveni iz prolazno transficiranih replikona.

**Tablica 5: Djelotvornost sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira protiv prolaznih replikona koji sadrže NS5A, NS5B ili NS3 proteazu iz kliničkih izolata**

Genotip replikona	Replikoni koji sadrže NS5B iz kliničkih izolata		Replikoni koji sadrže NS5A iz kliničkih izolata		Replikoni koji sadrže NS3 proteazu iz kliničkih izolata	
	Broj kliničkih izolata	Medijan EC <sub>50</sub> sofosbuvira, nM (raspon)	Broj kliničkih izolata	Medijan EC <sub>50</sub> velpatasvira, nM (raspon)	Broj kliničkih izolata	Medijan EC <sub>50</sub> voksilaprevira, nM (raspon)
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	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 ND
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

ND = nije dostupno

Prisutnost 40 % ljudskog seruma nije imala učinka na djelovanje sofosbuvira protiv HCV-a, ali je smanjila djelovanje velpatasvira i voksilaprevira protiv HCV-a za 13 odnosno 6,8 puta protiv replikona HCV-a genotipa 1a.

### Rezistencija

#### *U staničnoj kulturi*

Za sofosbuvir, u replikonima genotipa 1 do 6 izdvojena je supstitucija S28ST u NS5B koja je bila povezana s 2 do 18 puta smanjenom osjetljivošću na sofosbuvir.

Za velpatasvir u replikonima genotipa 1 do 6, supstitucije povezane s rezistencijom izdvojene u 2 ili više genotipa bile su L31I/V i Y93H. Ciljane mutageneze poznatih varijanti NS5A povezanih s rezistencijom (engl. *resistance-associated variants*, RAV) pokazale su da su supstitucije koje su dovele do smanjene osjetljivosti na velpatasvir za > 100 puta bile M28G, A92K i Y93H/N/R/W u genotipu 1a, A92K u genotipu 1b, C92T i Y93H/N u genotipu 2b, Y93H u genotipu 3 te L31V i P32A/L/Q/R u genotipu 6. Nijedan pojedinačni RAV ispitan u genotipovima 2a, 4a ili 5a nije doveo do smanjenja osjetljivosti na velpatasvir za > 100 puta.

Za voksilaprevir u replikonima genotipa 1 do 6, supstitucije povezane s rezistencijom izdvojene u 2 ili više genotipa bile su Q41H, A156V/T/L i D168E/H/Y. Ciljane mutageneze poznatih NS3 RAV-ova pokazale su da su supstitucije koje su dovele do smanjenja osjetljivosti na voksilaprevir za > 100 puta bile A156V, A156T ili A156L u genotipovima 1a, 1b, 2a, 3a i 4. Nijedan pojedinačni RAV ispitan u genotipovima 2b, 5a ili 6a nije doveo do smanjenja osjetljivosti na voksilaprevir za > 100 puta.

Kombinacije RAV-ova često su pokazivale veća smanjenja osjetljivosti i na velpatasvir i na voksilaprevir nego sami pojedinačni RAV-ovi.

### *Ukrižena rezistencija u staničnoj kulturi*

Voksilaprevir djeluje *in vitro* protiv većine NS3 RAV-ova koji dovode do rezistencije na prvu generaciju inhibitora NS3/4A proteaze. Uz to, velpatasvir djeluje *in vitro* protiv većine NS5A RAV-ova koji dovode do rezistencije na ledipasvir i daklatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir bili su potpuno djelotvorni protiv supstitucija povezanih s rezistencijom na druge skupine direktno djelujućih antivirusnih lijekova s različitim mehanizmima djelovanja, npr. voksilaprevir je bio potpuno djelotvoran protiv NS5A i NS5B RAV-ova na nukleozidne inhibitore (NI).

### *U kliničkim ispitivanjima*

*Ispitivanja u odraslih bolesnika koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima*

Od 263 bolesnika prethodno liječenih inhibitorom NS5A koji su primali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir tijekom 12 tjedana u ispitivanju POLARIS-1 (vidjeti tablicu 10), 7 od 263 (3 %) bolesnika (dva s genotipom 1, 4 s genotipom 3 i 1 s genotipom 4) nije postiglo održan virološki odgovor (engl. *sustained virologic response*, SVR12) i kvalificiralo se za analizu rezistencije; 6 je imalo relaps, a u 1 je došlo do virološkog proboja s time da su farmakokinetički podaci bili sukladni nepridržavanju terapije. Taj bolesnik s genotipom 1a i virološkim probojem razvio je NS5A RAV-ove L31M i Y93N. Jedan bolesnik s genotipom 4d koji je imao relaps razvio je NS5A RAV Y93H. U ostalih 5 bolesnika s relapsom nisu se pojavili NS3, NS5A ili NS5B NI RAV-ovi.

Od 182 bolesnika prethodno liječenih direktno djelujućim antivirusnim lijekovima koji su primali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir tijekom 12 tjedana u ispitivanju POLARIS-4 (vidjeti tablicu 11), 1 od 182 (1 %) bolesnika imao je relaps i kvalificirao se za analizu rezistencije. U ovog se bolesnika zaraženog HCV-om genotipa 1a nisu pojavili NS3, NS5A ili NS5B NI RAV-ovi.

*Ispitivanja u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima*

U skupini liječenoj sofosbuvinom/velpatasvirom/voksilaprevirom tijekom 8 tjedana u ispitivanju POLARIS-2 (vidjeti tablicu 12), ukupno se 21 od 501 (4 %) bolesnika (16 s genotipom 1, 2 s genotipom 2, 2 s genotipom 4 i 1 s genotipom 5) kvalificirao za analizu rezistencije zbog relapsa. Od 21 bolesnika, 1 bolesnik imao je virus u kojem su nastali NS5A RAV-ovi Q30R i L31M pri neuspjehu. Ni u jednog od 21 bolesnika nisu se pojavili NS3 i NS5B NI RAV-ovi pri neuspjehu. U skupini liječenoj sofosbuvinom/velpatasvirom tijekom 12 tjedana, ukupno 3 od 440 (1%) bolesnika (2 s genotipom 1, 1 s genotipom 4) kvalificirao za analizu rezistencije zbog relapsa. Od ta 3 bolesnika, 1 bolesnik (33%) imao je virus u kojem je nastao NS5A RAV Y93N pri neuspjehu. Ni u jednog od ta 3 bolesnika nisu se pojavili NS3 i NS5B NI RAV-ovi.

U skupini liječenoj sofosbuvinom/velpatasvirom/voksilaprevirom tijekom 8 tjedana u ispitivanju POLARIS-3 (vidjeti tablicu 14), 2 od 110 (2 %) bolesnika (genotip 3) kvalificiralo se za analizu rezistencije zbog relapsa. Ni u jednog od tih bolesnika nisu se pojavili NS3, NS5A, ili NS5B NI RAV-ovi. U skupini liječenoj sofosbuvinom/velpatasvirom tijekom 12 tjedana, 2 od 109 (2%) bolesnika kvalificiralo se za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha. Oba ta bolesnika imali su virus u kojem je nastao NS5A RAV Y93H pri neuspjehu. Ni u jednog od tih bolesnika nisu se pojavili NS3 ili NS5B NI RAV-ovi.

### Učinak početnih varijanti HCV-a povezanih s rezistencijom na ishod liječenja

*Ispitivanja u odraslih bolesnika koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima*

Provedene su analize kako bi se ispitala povezanost između postojećih početnih NS3 i NS5A RAV-ova i ishoda liječenja u bolesnika koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima i primali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir tijekom 12 tjedana u ispitivanjima POLARIS-1 i POLARIS-4. Prikazane su u tablici 6.

**Tablica 6: SVR12 u bolesnika koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima s početnim NS3 ili NS5A RAV-ovima ili bez njih, prema ispitivanju**

	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 12 tjedana	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Bez NS3 ili NS5A RAV-ova	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Bilo koji NS3 ili NS5A RAV	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Samo NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Samo NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 i NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
RAV-ovi nisu bili utvrđeni ni za NS3 ni za NS5A <sup>a</sup>	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Bolesnici s neuspješnim sekvencioniranjem gena NS3 i/ili NS5A.

SVR12 postignut je u 18 od 19 (95 %) bolesnika koji su imali početne NS5B NI RAV-ove u ispitivanju POLARIS-1, uključujući 2 bolesnika koji su imali virus sa S282T NS5B NI RAV-om uz početne NS5A RAV-ove. U ispitivanju POLARIS-4, ukupno je 14 bolesnika imalo virus s početnim NS5B NI RAV-ovima i svi su postigli SVR12.

*Ispitivanja u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima*

Provedene su analize kako bi se istražila povezanost između otprije postojećih početnih NS3 i NS5A RAV-ova i ishoda liječenja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima i primali su sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir tijekom 8 tjedana u ispitivanjima POLARIS-2 i POLARIS-3. Prikazane su u tablici 7.

**Tablica 7: SVR12 u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima s početnim NS3 ili NS5A RAV-ovima ili bez njih, prema ispitivanju**

	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 8 tjedana	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Bez NS3 ili NS5A RAV-ova	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Bilo koji NS3 ili NS5A RAV	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Samo NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Samo NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 i NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
RAV-ovi nisu utvrđeni ni za NS3 ni za NS5A <sup>a</sup>	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Bolesnici s neuspješnim sekvencioniranjem gena NS3 i/ili NS5A.

SVR12 postignut je u svih 39 bolesnika s početnim NS5B NI RAV-ovima u ispitivanju POLARIS-2 i 2 od 3 (67 %) bolesnika u ispitivanju POLARIS-3. NS5B NI RAV S282T nije bio otkriven ni u jednog bolesnika u ispitivanjima POLARIS-2 i POLARIS-3. Među bolesnicima s genotipom 1a u ispitivanju POLARIS-2, SVR12 bio je 87 % (53/61) u onih s Q80K/L/R RAV-ovima i 94 % (99/105) u onih bez Q80K/L/R RAV-ova.

*Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika*

U ispitivanju faze 2 dobivene su početne sekvence NS3, NS5A i NS5B za 21 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 12 godina do manje od 18 godina koji prethodno nije bio liječen režimima s direktno djelujućim antivirusnim lijekovima. U navedenog 21 bolesnika, početne sekvence NS3, NS5A i/ili NS5B NI RAV-ova otkrivene su u 1, 10 odnosno 3 bolesnika. Nakon 8-tjednog liječenja lijekom Vosevi, SVR12 postignut je u svakog od navedenih 21 bolesnika, uključujući sve bolesnike s početnim NS3, NS5A i/ili NS5B NI RAV-ovima.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voksilaprevir [VOX]) procijenjena je u četirima ispitivanjima faze 3 u odraslih, dva ispitivanja u bolesnika koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima i dva ispitivanja u bolesnika koji prethodno nisu bili

liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima s infekcijom HCV-om genotipa 1 do 6 bez ciroze ili s kompenziranom cirozom, kako je sažeto prikazano u tablici 8. Demografska slika i početne značajke za sva ispitivanja prikazani su u tablici 9.

**Tablica 8: Ispitivanja provedena s lijekom Vosevi**

Ispitivanje	Populacija	Skupine u ispitivanju i trajanje (Broj liječenih bolesnika)	Dodatni podaci o ispitivanju
POLARIS-1 (randomizirano, dvostruko slijepo)	Bolesnici koji su bili liječeni NS5A inhibitorom, GT1-6, s cirozom ili bez nje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 tjedana (N=263)</li> <li>• Placebo 12 tjedana (N=152)</li> </ul>	Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem su bolesnici s GT1 infekcijom bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupine koje su primale SOF/VEL/VOX ili placebo tijekom 12 tjedana. Bolesnici s GT2-6 infekcijom bili su uključeni samo u skupinu koja je primala SOF/VEL/VOX 12 tjedana.
POLARIS-4 (otvoreno)	Bolesnici koji su bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (koji nisu primali NS5A inhibitor), GT1-6, s cirozom ili bez nje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 tjedana (N=182)</li> <li>• SOF/VEL 12 tjedana (N=151)</li> </ul>	Bolesnici s GT1-3 infekcijom bili su randomizirani u omjeru 1:1 u skupine koje su primale SOF/VEL/VOX ili SOF/VEL tijekom 12 tjedana. Bolesnici s GT4-6 infekcijom bili su uključeni samo u skupinu koja je primala SOF/VEL/VOX 12 tjedana.
POLARIS-2 (otvoreno)	Bolesnici koji nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekom, GT 1, 2, 4, 5, ili 6, s cirozom ili bez nje GT 3 bez ciroze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 tjedana (N=501)</li> <li>• SOF/VEL 12 tjedana (N=440)</li> </ul>	Bolesnici s GT1-4 bili su randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala SOF/VEL/VOX tijekom 8 tjedana ili skupinu koja je primala SOF/VEL tijekom 12 tjedana. Bolesnici s GT5-6 infekcijom bili su uključeni samo u skupinu koja je primala SOF/VEL/VOX 8 tjedana.
POLARIS-3 (otvoreno)	Bolesnici koji nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, GT 3 i s cirozom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 tjedana (N=110)</li> <li>• SOF/VEL 12 tjedana (N=109)</li> </ul>	Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala SOF/VEL/VOX tijekom 8 tjedana ili skupinu koja je primala SOF/VEL tijekom 12 tjedana.

GT: genotip; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voksilaprevir

**Tablica 9: Demografska slika i početne značajke bolesnika uključenih u ispitivanja POLARIS-1, -2, -3 i -4**

Značajke bolesnika	Ispitivanja s bolesnicima koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima		Ispitivanja s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Dob (godine) medijan (raspon)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Muškarci	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Rasa</i>				
Crnci/Afroamerikanci	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Bijelci	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Hispano/Latino	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotip 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotip 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0



Značajke bolesnika	Ispitivanja s bolesnicima koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima		Ispitivanja s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Genotip 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotip 4	5 % (22)	5.7 % (19)	13 % (120)	0
Genotip 5	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotip 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
HCV RNK $\geq$ 800 000 IU/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Kompenzirana ciroza	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Mjesto</i>				
SAD	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Izvan SAD-a	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Vrijednosti HCV RNK u serumu tijekom kliničkih ispitivanja bile su mjerene s pomoću testa COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (inačica 2.0) s donjom granicom kvantifikacije (LLOQ) od 15 IU/ml. Održani virološki odgovor (SVR12), definiran kao HCV RNK manje od LLOQ u 12. tjednu nakon prestanka liječenja, bio je primarni ishod za utvrđivanje stope izlječenja HCV-a.

*Klinička ispitivanja u bolesnika koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima*

*Odrasli koji su prethodno bili liječeni NS5A-inhibitorom (POLARIS-1)*

U tablici 10 predstavljen je SVR12 za ispitivanje POLARIS-1 prema genotipu HCV-a. Medijan vremena između prethodnog neuspjeha liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekom i prve doze lijeka Vosevi u bolesnika uključenih u ispitivanje POLARIS-1 iznosio je 39 tjedana (raspon: od 11 do 299 tjedana). Nijedan bolesnik u skupini s placeboom nije postigao SVR4.

**Tablica 10: SVR12 u bolesnika koji su prethodno bili liječeni NS5A inhibitorom prema genotipu HCV-a u ispitivanju POLARIS-1\***

	SOF/VEL/VOX 12 tjedana (n = 263)								
	Ukupno (svi GT-i) <sup>a</sup> (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)	Ukupno <sup>b</sup> (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>Ishod u bolesnika bez SVR-a</i>									
Virološki neuspjeh uz liječenje <sup>c</sup>	<1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Relaps <sup>d</sup>	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Ostalo <sup>e</sup>	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotip

\* Prethodno najčešće primjenjivani NS5A inhibitori bili su ledipasvir (LDV) (51 %), daklatasvir (27 %) i ombitasvir (11 %).

- Jedan bolesnik s neodređenim genotipom postigao je SVR12.
- Četiri bolesnika imala su podtipove genotipa 1 koji nisu bili genotip 1a ili genotip 1b; sva 4 bolesnika postigla su SVR12.
- Farmakokinetički podaci za 1 bolesnika s virološkim neuspjehom za vrijeme trajanja liječenja bili su sukladni nepridržavanju terapije.
- Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.
- Ostalo uključuje bolesnike za koje su nedostajali podaci i koji su prekinuli liječenje prije supresije virusa.

*Odrasli koji su prethodno bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, a koji nisu primali NS5A inhibitor (POLARIS-4)*

U tablici 11 predstavljen je SVR12 prema genotipu HCV-a i virološkom ishodu u ispitivanju POLARIS-4. Medijan vremena između prethodnog neuspjeha liječenja direktno djelujućim

antivirusnim lijekovima i prve doze lijeka Vosevi ili sofosbuvira/velpatasvira u bolesnika uključenih u ispitivanje POLARIS-4 iznosio je 76 tjedana (raspon: od 10 do 549 tjedana).

**Tablica 11: SVR12 prema genotipu HCV-a i virološkom ishodu u ispitivanju POLARIS-4**

	<b>SOF/VEL/VOX 12 tjedana (n = 182)</b>	<b>SOF/VEL 12 tjedana (n = 151)</b>
<b>Ukupni SVR12</b>	<b>98 % (178/182)</b>	<b>90 % (136/151)</b>
Genotip 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotip 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotip 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotip 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotip 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotip 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Ishod u bolesnika bez SVR-a</i>		
Virološki neuspjeh uz liječenje <sup>a</sup>	0/182	1 % (1/151)
Relaps <sup>b</sup>	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Ostalo <sup>c</sup>	2 % (3/182)	0/151

a. U većine (85 %) je bolesnika prethodni režim koji je sadržavao sofosbuvir bio neuspješan.

b. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.

c. Ostalo uključuje bolesnike za koje su nedostajali podaci i koji su prekinuli liječenje prije supresije virusa.

*Klinička ispitivanja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima*

*Odrasli koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima s infekcijom HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 (POLARIS-2)*

U tablici 12 predstavljen je SVR12 prema genotipu HCV-a i virološkom ishodu za ispitivanje POLARIS-2.

**Tablica 12: SVR12 prema genotipu HCV-a i virološkom ishodu u ispitivanju POLARIS-2\***

	<b>SOF/VEL/VOX 8 tjedana (n = 501)</b>	<b>SOF/VEL 12 tjedana (n = 440)</b>
<b>Ukupni SVR12<sup>a</sup></b>	<b>95 % (477/501)</b>	<b>98 % (432/440)</b>
Genotip 1 <sup>b</sup>	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotip 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotip 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotip 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotip 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotip 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotip 5	94 % (17/18)	0/0
Genotip 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR-a</i>		
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/501	0/440
Relaps <sup>c</sup>	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Ostalo <sup>d</sup>	1 % (3/501)	1 % (5/440)

\* 23% bolesnika uključenih u ispitivanje POLARIS-2 prethodno je bilo liječeno režimima na temelju interferona.

a. Dva bolesnika s neodređenim genotipom u skupini koja je primala SOF/VEL/VOX postigla su SVR12.

b. Dva bolesnika imala su podtipove genotipa 1 koji nisu bili genotip 1a ili genotip 1b; oba su bolesnika postigla SVR12.

c. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.

d. Ostalo uključuje bolesnike za koje su nedostajali podaci i koji su prekinuli liječenje prije supresije virusa.

Liječenje lijekom Vosevi tijekom 8 tjedana u ispitivanju POLARIS-2 nije pokazalo neinferiornost u odnosu na liječenje sofosbuvirirom/velpatasvirom tijekom 12 tjedana uz prethodno utvrđenu granicu od -5 %. Razlika u SVR12 bila je posljedica niže stope odgovora u bolesnika s infekcijom genotipom 1a i/ili cirozom. U bolesnika s genotipom 1a bez ciroze liječenih lijekom Vosevi tijekom 8 tjedana, na ishod su utjecali sljedeći početni čimbenici: indeks tjelesne mase  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , Q80K/L/R RAV-ovi,

IL28B ne-CC, HCV RNK  $\geq$  800 000 IU/ml. Među bolesnicima s dva ili više čimbenika SVR12 je iznosio 98 %, a među onima s tri ili četiri čimbenika 81 %. U tablici 13 prikazani su SVR12 prema genotipu HCV-a i cirozi za ispitivanje POLARIS-2.

**Tablica 13: SVR12 prema genotipu HCV-a i virološkom ishodu u bolesnika bez ciroze ili s cirozom koji su primali lijek Vosevi 8 tjedana u ispitivanju POLARIS-2**

	SOF/VEL/VOX 8 tjedana	
	Bez ciroze (411/501)	S cirozom (90/501)
<b>Ukupni SVR12<sup>a</sup></b>	<b>96 % (395/411)</b>	<b>91 % (82/90)</b>
Genotip 1 <sup>b</sup>	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotip 1a	92 % (109/118) <sup>c</sup>	90 % (46/51)
Genotip 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotip 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotip 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotip 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotip 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotip 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR-a</i>		
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/411	0/90
Relaps <sup>d</sup>	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Ostalo <sup>e</sup>	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

- Dva bolesnika bez ciroze s neodređenim genotipom u skupini koja je primala SOF/VEL/VOX postigla su SVR12.
- Jedan bolesnik bez ciroze imao je podtip genotipa 1 koji nije bio genotip 1a ili genotip 1b; bolesnik je postigao SVR12.
- SVR12 je 89 % u bolesnika s genotipom 1a uključenih u ispitivanje u SAD-u i 97 % u bolesnika s genotipom 1a uključenih u ispitivanje izvan SAD-a.
- Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.
- Ostalo uključuje bolesnike za koje su nedostajali podaci i koji su prekinuli liječenje prije supresije virusa.

*Bolesnici s infekcijom HCV-om genotipa 3 i kompenziranom cirozom koji prethodno nisu bili liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (POLARIS-3)*

U tablici 14 predstavljen je SVR12 i virološki ishod za ispitivanje POLARIS-3.

**Tablica 14: SVR12 i virološki ishod u ispitivanju POLARIS-3 (HCV genotipa 3 s kompenziranom cirozom)\***

	SOF/VEL/VOX 8 tjedana (n = 110)	SOF/VEL 12 tjedana (n = 109)
SVR12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR-a</i>		
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/110	1 % (1/109)
Relaps <sup>a</sup>	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Ostalo <sup>b</sup>	2 % (2/110)	2 % (2/109)

\* 29 % bolesnika uključenih u ispitivanje POLARIS-3 prethodno je bilo liječeno režimom na temelju interferona.

- Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja liječenja.
- Ostalo uključuje bolesnike za koje su nedostajali podaci i koji su prekinuli liječenje prije supresije virusa.

*Odrasli koji su prethodno bili liječeni režimima sa sofosbuvrom/velpatasvirom*

Liječenje lijekom Vosevi tijekom 12 tjedana ocijenjeno je u bolesnika koji su prethodno liječeni režimom koji sadrži sofosbuvir/velpatasvir. Medijan vremena do ponovnog liječenja bio je 414 dana (raspon od 198 do 1271). Od 31 uključenog bolesnika, 74 % (23/31) ispitanika su bili muškarci, 81 % (25/31) bijelci, 71 % (22/31) je imalo početni indeks tjelesne mase < 30 kg/m<sup>2</sup>, 48 % (15/31) imalo je kompenziranu cirozu, 58 % (18/31) prethodno je primalo sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir, a 42 % (13/31) je prethodno primalo sofosbuvir i velpatasvir. Većina bolesnika imala je infekciju HCV-om genotipa 1 (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31)]) ili genotipa 3 (26 % (8/31)). Ukupna SVR12 stopa bila je 100 % (31/31).

### *Starije osobe*

Klinička ispitivanja lijeka Vosevi uključila su 189 bolesnika u dobi od 65 godina i više (17 % ukupnog broja bolesnika u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3). Stope odgovora opažene za bolesnike u dobi  $\geq 65$  godina bile su slične onima u bolesnika u dobi  $< 65$  godina u svim terapijskim skupinama.

### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost 8-tjednog liječenja sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina s infekcijom HCV-om procijenjena je u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 (ispitivanje 1175) u 21 bolesnika koji prethodno nije bio liječen direktno djelujućim antivirusnim lijekovima.

U tog 21 liječenog bolesnika, medijan dobi bio je 14 godina (raspon: 12 – 16); 62 % bolesnika bile su žene; 76 % bili su bijelci, 5 % crnci, a 10 % Azijci; 10 % bolesnika bili su Hispano/Latinoamerikanci. Srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 54 kg (raspon: 38 – 86 kg); srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 20,5 kg/m<sup>2</sup> (raspon: 17 – 32 kg/m<sup>2</sup>); a u 52 % početne vrijednosti HCV RNK bile su  $\geq 800\,000$  IU/ml. Među bolesnicima 29 %, 19 %, 43 % i 10 % imalo je genotip 1, 2, 3 odnosno 4 HCV-a, a nijedan bolesnik nije imao cirozu. U većine bolesnika (76 %) infekcija se prenijela vertikalnom transmisijom. Ukupna stopa SVR12 bila je 100 %.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva sofosbuvira, GS-331007, velpatasvira i voksilaprevira ocijenjena su u zdravih odraslih ispitanika i u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

#### *Sofosbuvir*

Nakon peroralne primjene lijeka Vosevi, sofosbuvir se brzo apsorbirao i medijan vršne koncentracije u plazmi opažen je 2 sata nakon uzimanja doze. Medijan vršne koncentracije GS-331007 u plazmi bio je opažen 4 sata nakon uzimanja doze. Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om, srednje vrijednosti AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> u stanju dinamičke ravnoteže za sofosbuvir (n = 1038) iznosile su 1665 ng•h/ml odnosno 678 ng/ml; srednje vrijednosti AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> u stanju dinamičke ravnoteže za GS-331007 (n = 1593) iznosile su 12 834 ng•h/ml odnosno 744 ng/ml. Vrijednosti AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> sofosbuvira i GS-331007 bile su slične u zdravih odraslih ispitanika i u bolesnika zaraženih HCV-om.

#### *Velpatasvir*

Medijan vršne koncentracije velpatasvira opažen je 4 sata nakon uzimanja doze. Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om, srednje vrijednosti AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> u stanju dinamičke ravnoteže za velpatasvir (n = 1595) iznosile su 4041 ng•h/ml odnosno 311 ng/ml. U odnosu na one u zdravih ispitanika (n = 137), vrijednosti AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> velpatasvira bile su u bolesnika zaraženih HCV-om 41 % niže odnosno 39 % niže.

#### *Voksilaprevir*

Medijan vršne koncentracije voksilaprevira opažen je 4 sata nakon uzimanja doze. Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om, srednje vrijednosti AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> u stanju dinamičke ravnoteže za voksilaprevir (n = 1591) iznosile su 2577 ng•h/ml odnosno 192 ng/ml. U odnosu na one u zdravih ispitanika (n = 63), vrijednosti i AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> voksilaprevira bile su u bolesnika zaraženih HCV-om 260 % više.

#### *Utjecaj hrane*

Kad su lijek Vosevi ili njegove komponente koje su se uzimale zajedno bili primijenjeni s hranom, AUC<sub>0-inf</sub> i C<sub>max</sub> sofosbuvira bili su 64 % do 144 % odnosno 9 % do 76 % viši; AUC<sub>0-inf</sub> i C<sub>max</sub> velpatasvira bili su 40 % do 166 % odnosno 37 % do 187 % viši; a AUC<sub>0-inf</sub> i C<sub>max</sub> voksilaprevira bili su 112 % do 435 % odnosno 147 % do 680 % viši. AUC<sub>0-inf</sub> GS-331007 nije se promijenio, a C<sub>max</sub> je bio 19 % do 35 % niži kad su se lijek Vosevi ili njegove komponente zajedno primjenjivali s hranom.

## Distribucija

Sofosbuvir je približno 61–65 % vezan za proteine ljudske plazme i vezanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Vezanje GS-331007 za proteine u ljudskoj plazmi bilo je minimalno. Nakon jedne doze od 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvira u zdravih ispitanika, omjer [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu bio je približno 0,7.

Velpatasvir je > 99 % vezan za proteine ljudske plazme i vezanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu od 0,09 µg/ml do 1,8 µg/ml. Nakon jedne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvira u zdravih ispitanika, omjer [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu kretao se u rasponu između 0,5 i 0,7.

Približno je > 99% voksilaprevira vezano za proteine ljudske plazme. Nakon jedne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-voksilaprevira u zdravih ispitanika, omjer [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu kretao se u rasponu između 0,5 i 0,8.

## Biotransformacija

Sofosbuvir se opsežno metabolizira u jetri pri čemu nastaje farmakološki djelatan nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Put metaboličke aktivacije uključuje sekvencionalnu hidrolizu karboksilnog estera koju kataliziraju ljudski katepsin A (CatA) ili karboksilesteraza 1 (CES1) i cijepanje fosforamidata histidinskim trijadnim proteinom 1 koji veže nukleotide (engl. *histidine triad nucleotide-binding protein 1*, HINT1) za kojom slijedi fosforilacija putem biosinteze pirimidinskih nukleotida. Defosforilacija dovodi do stvaranja nukleozidnog metabolita GS-331007 koji se ne može učinkovito ponovno fosforilirati i nema djelovanje protiv HCV-a *in vitro*. Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvira, udio GS-331007 u ukupnoj sistemskoj izloženosti iznosio je > 90 %.

Velpatasvir je prvenstveno supstrat CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4 sa sporom metaboličkom izmjenom. Nakon jedne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvira, većina (> 98 %) radioaktivnosti u plazmi bila je od ishodišnog lijeka. Monohidroksilirani i demetilirani velpatasvir bili su metaboliti identificirani u ljudskoj plazmi. Nepromijenjeni velpatasvir je glavni oblik prisutan u stolici.

Voksilaprevir je prvenstveno supstrat CYP3A4 sa sporom metaboličkom izmjenom. Nakon jedne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-voksilaprevira, većina (približno 91 %) radioaktivnosti u plazmi bila je od ishodišnog lijeka. Hidrolizirani i dehidrogenirani oblici voksilaprevira bili su glavni metaboliti identificirani u ljudskoj plazmi. Nepromijenjeni voksilaprevir je glavni oblik prisutan u stolici.

## Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti bila je veća od 92 % i sastojala se od približno 80 % one otkrivene u mokraći, 14 % u stolici i 2,5 % u izdahnutom zraku. Veći dio doze sofosbuvira otkrivene u mokraći činio je GS-331007 (78 %), dok je 3,5 % bilo otkriveno kao sofosbuvir. Ovi podaci pokazuju da je bubrežni klirens glavni put eliminacije GS-331007. Nakon primjene lijeka Vosevi, medijan terminalnog poluvijeka sofosbuvira iznosio je 0,5 sati, a GS-331007 29 sati.

Nakon jedne peroralne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti bila je 95 % i sastojala se od približno 94 % one otkrivene u stolici i 0,4 % u mokraći. Nepromijenjeni je velpatasvir bio glavni oblik u stolici sa srednjim udjelom od 77 % primijenjene doze, nakon čega slijedi monohidroksilirani velpatasvir (5,9 %) i demetilirani velpatasvir (3,0 %). Ovi podaci ukazuju da je izlučivanje ishodišnog lijeka putem žuči bio glavni put eliminacije velpatasvira. Nakon primjene lijeka Vosevi, medijan terminalnog poluvijeka velpatasvira iznosio je približno 17 sati.

Nakon jedne peroralne doze od 100 mg [<sup>14</sup>C]-voksilaprevira, srednja vrijednost ukupno otkrivene [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti bila je 94 % s time da je sva radioaktivnost bila izmjerena u stolici, dok je u mokraći nije bilo. Nepromijenjeni je voksilaprevir bio glavni oblik u stolici sa srednjim udjelom od

40 % primijenjene doze. Metaboliti voksilaprevira također otkriveni u stolici uključivali su de-[metilciklopropilsulfonamid]-voksilaprevir (22,1 %), koji nastaje u crijevima, dehidro-voksilaprevir (7,5%), te dva metabolita de-[ metilciklopropilsulfonamid]-oksi-voksilaprevira (5,4 % odnosno 3,9 %). Izlučivanje ishodišnog lijeka putem žuči bio je glavni put eliminacije voksilaprevira. Nakon primjene lijeka Vosevi, medijan terminalnog poluvijeka voksilaprevira iznosio je približno 33 sata.

#### Linearnost/nelinearnost

AUC sofosbuvira i GS-331007 bili su gotovo proporcionalni dozi u rasponu doza od 200 mg do 1200 mg. AUC velpatasvira povećava se više nego proporcionalno dozi u rasponu doza od 5 do 50 mg, a manje nego proporcionalno u rasponu doza od 50 do 450 mg, što ukazuje na to da je apsorpcija velpatasvira ograničena topljivošću. AUC voksilaprevira (ispitan u stanju sitosti) povećava se više nego proporcionalno dozi u rasponu doza od 100 do 900 mg.

#### In vitro potencijal interakcija lijekova sa sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom

Sofosbuvir, velpatavir i voksilaprevir supstrati su prijenosnika lijekova P-gp-a i BCRP-a, dok GS-331007 to nije. Voksilaprevir, a u manjoj mjeri i velpatavir, također su supstrati OATP1B1 i OATP1B3. *In vitro* je opažena spora metabolička izmjena velpatasvira prvenstveno putem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4, a voksilaprevira prvenstveno putem CYP3A4.

Sofosbuvir i GS-331007 nisu inhibitori prijenosnika lijekova P-gp-a, BCRP-a, proteina povezanog s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2), pumpe za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), OATP1B1, OATP1B3 i prijenosnika organskih kationa (OCT) 1, a GS-331007 nije inhibitor OAT1, OAT3, OCT2 i proteina ekstruzije više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) 1. Sofosbuvir i GS-331007 nisu ni inhibitori niti induktori enzima CYP ili uridin glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Velpatavir je inhibitor prijenosnika lijekova P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3 i OATP2B1, a njegova uključenost u interakcije lijekova s ovim prijenosnicima primarno je ograničena procesom apsorpcije. Pri klinički relevantnoj koncentraciji, velpatavir nije inhibitor jetrenih prijenosnika pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), natrij taurokolat kotransportnog proteina (engl. *sodium taurocholate cotransporter protein*, NTCP), OATP2B1 ili OCT1, bubrežnih prijenosnika OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ili MATE1 ili enzima CYP ili UGT1A1.

Voksilaprevir je inhibitor prijenosnika lijekova P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3, a njegovu uključenost u interakcije lijekova s ovim prijenosnicima prvenstveno ograničava proces apsorpcije. Pri klinički relevantnoj koncentraciji, voksilaprevir nije inhibitor jetrenih prijenosnika OCT1, bubrežnih prijenosnika OCT2, OAT1, OAT3 ili MATE1 ili enzima CYP ili UGT1A1.

#### Farmakokinetika u posebnim populacijama

##### *Rasa i spol*

Nisu utvrđene nikakve klinički relevantne razlike u farmakokinetici sofosbuvira, GS-331007, velpatasvira ili voksilaprevira kojima bi uzrok bila rasa ili spol.

##### *Starije osobe*

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da unutar analiziranog raspona dobi (18 do 85 godina), dob nije imala klinički značajan učinak na izloženost sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru ili voksilapreviru. U 13 bolesnika u dobi od 75 do 84 godine s dostupnim farmakokinetičkim podacima, srednja vrijednost izloženosti voksilapreviru bila je 93 % viša od srednje vrijednosti izloženosti opažene u bolesnika u dobi od 18 do 64 godine.

##### *Oštećenje bubrega*

Sažeti prikaz utjecaja različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost komponentama lijeka Vosevi u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, kako je opisano u nastavku, prikazan je u tablici 15.

**Tablica 15: Utjecaj različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost (AUC) sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru i voksilapreviru u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega**

	HCV-negativni ispitanici					Ispitanici zaraženi HCV-om	
	Blago oštećenje bubrega (eGFR $\geq 50$ i $< 80$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Umjereno oštećenje bubrega (eGFR $\geq 30$ i $< 50$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Teško oštećenje bubrega (eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD koji zahtijeva dijalizu		Teško oštećenje bubrega (eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD koji zahtijeva dijalizu
				Doza 1 h prije dijalize	Doza 1 h poslije dijalize		
Sofosbuvir	1,6 puta ↑	2,1 puta ↑	2,7 puta ↑	1,3 puta ↑	1,6 puta ↑	~2 puta ↑	1,8 puta ↑
GS-331007	1,6 puta ↑	1,9 puta ↑	5,5 puta ↑	$\geq 10$ puta ↑	$\geq 20$ puta ↑	~7 puta ↑	18 puta ↑
Velpatasvir	-	-	1,5 puta ↑	-	-	-	1,4 puta ↑
Voksilaprevir	-	-	1,7 puta ↑	-	-	-	-

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s blagim (eGFR  $\geq 50$  i  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umjerenim (eGFR  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), teškim oštećenjem bubrega (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (eGFR  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 se učinkovito odstranjuje hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 53 %. Nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira, tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se 18 % primijenjene doze.

U odraslih bolesnika zaraženih HCV-om i s teškim oštećenjem bubrega liječenih dozom sofosbuvira od 200 mg i ribavirinom (n = 10) ili dozom sofosbuvira od 400 mg i ribavirinom (n = 10) tijekom 24 tjedna ili ledipasvirom/sofosbuvirirom u dozi od 90/400 mg (n = 18) tijekom 12 tjedana, farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 bila je u skladu s onom opaženom u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Farmakokinetika velpatasvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR  $< 30$  ml/min prema Cockcroft-Gaultu) nakon jedne doze od 100 mg velpatasvira. Voksilaprevir se ne uklanja putem bubrega.

Osim toga, farmakokinetika voksilaprevira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR  $< 30$  ml/min prema Cockcroft-Gaultu) nakon jedne doze od 100 mg voksilaprevira. Farmakokinetika voksilaprevira nije bila ispitana u bolesnika s ESRD-om kojima je bila potrebna dijaliza (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika sofosbuvira, GS-331007 i velpatasvira ispitana je u ispitivanjima sofosbuvira/velpatasvira faze 2/3 u bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji zahtijeva dijalizu, liječenih jedanput dnevno dozom sofosbuvira/velpatasvira od 400/100 mg tijekom 12 tjedana i uspoređenih s bolesnicima bez oštećenja bubrega.

Iako izloženost fiksnoj kombinaciji sofosbuvira, GS-331007, velpatasvira i voksilaprevira u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu nije bila izravno procijenjena nakon primjene lijeka Vosevi, očekuje se da će izloženost sofosbuviru, GS-331007 i velpatasviru biti slična onoj opaženoj nakon primjene sofosbuvira/velpatasvira u dozi od 400/100 mg u bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji zahtijeva dijalizu.

#### *Oštećenje jetre*

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana nakon 7 dana doziranja 400 mg sofosbuvira u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). U odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre, AUC<sub>0-24</sub> sofosbuvira bio je 126 % odnosno 143 % viši u

bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, dok je  $AUC_{0-24}$  GS-331007 bio 18 % odnosno 9 % viši. Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om ukazuje na to da ciroza (CPT stadij A) nije imala klinički relevantni učinak na izloženost sofosbuviru i GS-331007.

Farmakokinetika velpatasvira bila je ispitana nakon jedne doze od 100 mg velpatasvira u HCV-negativnih odraslih bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). Izloženost velpatasviru u plazmi ( $AUC_{inf}$ ) bila je slična u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, onih s teškim oštećenjem jetre i kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da ciroza (CPT stadij A) nije imala klinički relevantni učinak na izloženost velpatasviru.

Farmakokinetika voksilaprevira bila je ispitana nakon jedne doze od 100 mg voksilaprevira u HCV-negativnih odraslih bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). U odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre,  $AUC_{inf}$  voksilaprevira bio je 299 % i 500 % viši u bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem jetre. Nevezani dio voksilaprevira bio je približno 2 puta veći kod teškog oštećenja jetre u usporedbi s onim kod umjerenog oštećenja jetre ili normalne funkcije jetre. Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da su bolesnici s cirozom (CPT stadij A) imali 73 % veću izloženost voksilapreviru nego oni bez ciroze (vidjeti dio 4.2).

#### *Tjelesna težina*

U odraslih, tjelesna težina nije imala klinički značajni učinak na izloženost sofosbuviru, velpatasviru ili voksilapreviru prema analizi populacijske farmakokinetike.

#### *Pedijatrijska populacija*

Izloženosti sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru i voksilapreviru u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina koji su jednom dnevno primali peroralne doze sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira od 400 mg/100 mg/100 mg bile su slične onima u odraslih.

Farmakokinetika lijeka Vosevi u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina i tjelesne težine manje od 30 kg nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Sofosbuvir

Sofosbuvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mišji mikronukleusni test. Nisu bili opaženi teratogeni učinci sofosbuvira u ispitivanjima njegove razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima. Nije bilo štetnih učinaka sofosbuvira na ponašanje, reprodukciju ili razvoj potomstva u ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora.

Sofosbuvir nije bio kancerogen u dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti na miševima i štakorima pri izloženosti GS-331007 do 17 odnosno 10 puta višim od ljudske izloženosti.

#### Velpatasvir

Velpatasvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mikronukleusni test u štakora.

Velpatasvir nije bio kancerogen u 26-tjednom ispitivanju u transgeničnih miševa i 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora pri izloženostima do 67 odnosno 5 puta većima od izloženosti u ljudi.



Velpatasvir nije imao štetne učinke na parenje i plodnost. Nisu opaženi teratogeni učinci u ispitivanjima razvojne toksičnosti s velpatasvirom na miševima i štakorima pri izloženostima AUC približno za 23 odnosno 4 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi. Međutim, mogući teratogeni učinak indiciran je u kunića pri čemu je povećanje ukupnih visceralnih malformacija primijećeno u izloženim životinjama pri izloženosti AUC do najviše za 0,5 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi. Značajnost tog otkrića za ljude nije poznata. Nije bilo štetnih učinaka velpatasvira na ponašanje, reprodukciju ili razvoj potomstva u ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pri AUC izloženostima približno za 3 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi.

### Voksilaprevir

Voksilaprevir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test kromosomske aberacije u limfocitima ljudske periferne krvi i mikronukleusni test u štakora *in vivo*.

Ispitivanja kancerogenosti voksilaprevira nisu provedena.

Voksilaprevir nije imao štetne učinke na parenje i plodnost. Nisu opaženi teratogeni učinci u ispitivanjima razvojne toksičnosti s voksilaprevirom na štakorima i kunićima pri AUC izloženostima približno 141 odnosno 4 puta većima od ljudske izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi. Voksilaprevir nije imao štetne učinke na ponašanje, reprodukciju ili razvoj potomstva u ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pri AUC izloženostima približno 238 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

koloidni bezvodni silicijev dioksid  
kopovidon  
umrežena karmelozanatrij (E468)  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
mikrokristalična celuloza (E460)

#### Film ovojnica

željezov oksid, crni (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
makrogol (E1521)  
poli(vinilni alkohol) (E1203)  
talk (E553b)  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE), s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, koja sadrži 28 filmom obloženih tableta s poliesterskom vaticom i sredstvom za sušenje od silika gela.

Veličine pakiranja: kutija koja sadrži 1 bočicu s 28 filmom obloženih tableta.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1223/001  
EU/1/17/1223/002

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. srpnja 2017.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE NA BOČICI I KUTIJI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obložene tablete  
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira, 100 mg velpatasvira i 100 mg voksilaprevira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1223/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tablete [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE NA BOČICI I KUTIJI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obložene tablete  
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sofosbuvira, 50 mg velpatasvira i 50 mg voksilaprevira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1223/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tablete [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obložene tablete**

**Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obložene tablete**

sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Vosevi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Vosevi
3. Kako uzimati lijek Vosevi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Vosevi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**Ako je lijek Vosevi propisan Vašemu djetetu, sve informacije u ovoj uputi odnose se zapravo na Vaše dijete (u tom slučaju tekst koji upućuje na Vas čitajte kao da je upućen Vašemu djetetu).**

### 1. Što je Vosevi i za što se koristi

Vosevi je lijek koji sadrži djelatne tvari sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir u jednoj tableti. Daje se za liječenje kronične (dugotrajne) virusne infekcije jetre koja se naziva hepatitis C, bolesnicima u dobi od 12 i više godina, tjelesne težine najmanje 30 kg.

Djelatne tvari u ovom lijeku djeluju zajedno tako što blokiraju tri različita proteina koja su virusu hepatitisa C potrebna za rast i umnažanje i time dovode do uklanjanja infekcije iz tijela.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Vosevi

#### Nemojte uzimati lijek Vosevi

- **Ako ste alergični** na sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 ove upute).

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **nemojte uzimati lijek Vosevi i odmah obavijestite svog liječnika.**

#### • Ako trenutno uzimate neki od sljedećih lijekova:

- **rifampicin i rifabutin** (antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
- **gospinu travu** (biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije);
- **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);
- **rosuvastatin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje visoke razine kolesterola u krvi ili za smanjenje rizika od nekih kardiovaskularnih događaja);
- **dabigatran** (lijek koji se primjenjuje za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka);
- lijekove koji sadrže **etinilestradiol**, uključujući mnoge kontraceptive.

## Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku

- **ako imate tegobe s jetrom** osim hepatitisa C, na primjer
  - **ako imate** ili ste prije imali infekciju virusom **hepatitisa B**, budući da bi Vas liječnik možda htio pažljivije pratiti
  - **ako Vam je presađena jetra.**
- **ako se liječite protiv infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)**, budući da bi Vas liječnik možda htio pažljivije pratiti.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Vosevi ako:

- trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali lijek amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca, jer on može uzrokovati po život opasno usporavanje otkucaja srca. Vaš liječnik može razmotriti zamjensko liječenje ako ste uzimali ovaj lijek. Ako je liječenje lijekom Vosevi neophodno, možda će Vam biti potrebno dodatno pratiti rad srca.
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Vosevi, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijek protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Vosevi.

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- usporene ili nepravilne otkucaje srca, odnosno probleme sa srčanim ritmom
- nedostatak zraka ili pogoršanje postojećeg stanja nedostatka zraka
- bol u prsnom košu
- ošamućenost
- lupanje srca
- skorbu nesvjesticu ili nesvjesticu

## Krvne pretrage

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Vosevi. Razlog tome je taj da:

- Vaš liječnik može odlučiti trebate li uzimati lijek Vosevi i koliko dugo;
- Vaš liječnik može potvrditi da Vam liječenje djeluje i da više nemate virus hepatitisa C.

## Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 godina i tjelesne težine manje od 30 kg. Primjena lijeka Vosevi u tih bolesnika nije još ispitana.

## Drugi lijekovi i Vosevi

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

**Neki se lijekovi ne smiju uzimati s lijekom Vosevi.** Uzimanje lijeka Vosevi s bilo kojim od tih lijekova može zaustaviti pravilno djelovanje Vašeg lijeka ili pogoršati nuspojave:

- **rifampicin** i **rifabutin** (antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
- **gospina trava** (biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije);
- **karbamazepin, fenobarbital** i **fenitoin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);

- **rosuvastatin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje visoke razine kolesterola u krvi ili za smanjenje rizika od nekih kardiovaskularnih događaja);
- **dabigatran** (lijek koji se primjenjuje za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka);
- lijekove koji sadrže **etinilestradiol**, uključujući mnoge kontraceptive.

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- **amiodaron**, koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca;
- **rifapentin** (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
- **okskarbazepin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);
- **tenofoviridizoproksilfumarat** ili bilo koji lijek koji sadrži tenofoviridizoproksilfumarat, koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije;
- **atazanavir**, **efavirenz** ili **lopinavir** koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije;
- **digoksin** koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti;
- **modafinil** koji se primjenjuje se liječenja poremećaja spavanja;
- **atorvastatin**, **pravastatin** ili **druge statine** koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola;
- **ciklosporin** koji se primjenjuje za potiskivanje imunološkog sustava.

Uzimanje lijeka Vosevi s bilo kojim od ovih lijekova može spriječiti pravilno djelovanje Vaših lijekova ili pogoršati neke nuspojave. Liječnik će Vam možda trebati dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

- **Potražite savjet liječnika ili ljekarnika** ako uzimate lijekove koji se primjenjuju za liječenje **želučanog vrieda, žgaravice ili povrata želučane kiseline** jer oni mogu smanjiti količinu velpatasvira u Vašoj krvi. Ti lijekovi uključuju:
  - antacide (kao što su aluminijev/magnezijev hidroksid ili kalcijev karbonat). Njih treba uzeti najmanje 4 sata prije ili 4 sata poslije lijeka Vosevi;
  - inhibitore protonske pumpe (kao što je omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol). Ako su Vam potrebne visoke doze ovih lijekova, liječnik Vam može u zamjenu dati neki drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate;
  - antagoniste H<sub>2</sub>-receptora (kao što su famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin). Ako su Vam potrebne visoke doze tih lijekova, liječnik Vam može dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

Ovi lijekovi mogu smanjiti količinu lijeka Vosevi u Vašoj krvi. Ako uzimate jedan od ovih lijekova, Vaš će Vam liječnik dati drugi lijek za želučani vried, žgaravicu ili povrat želučane kiseline ili preporučiti kako i kada da uzimate taj lijek.

- **Potražite savjet liječnika ili ljekarnika** ako uzimate **varfarin ili druge slične lijekove** koji se nazivaju antagonisti vitamina K i primjenjuju se za razrjeđivanje krvi. Liječnik će Vam možda trebati češće raditi krvne pretrage da provjeri kako Vam se zgrušava krv.
- Liječenjem hepatitisa C može se promijeniti funkcija Vaše jetre, što može utjecati na druge lijekove (npr. lijekove koji se primjenjuju za potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava, itd.). Vaš će liječnik možda morati pažljivo pratiti druge lijekove koje uzimate i prilagoditi njihovu dozu nakon što počnete uzimati lijek Vosevi.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Trudnoća**

**Vosevi se ne preporučuje tijekom trudnoće.** Učinci lijeka Vosevi tijekom trudnoće nisu poznati.

## Dojenje

**Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Vosevi.** Neke od djelatnih tvari u lijeku Vosevi mogu prelaziti u majčino mlijeko.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Vosevi ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

## Vosevi sadrži laktozu

- **Obavijestite liječnika ako ne podnosite laktozu ili druge šećere.** Vosevi sadrži laktozu hidrat. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## 3. Kako uzimati lijek Vosevi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### Preporučena doza

Preporučena doza lijeka Vosevi je **jedna tableta od 400 mg/100 mg/100 mg ili dvije tablete od 200 mg/50 mg/50 mg, a uzima se jedanput na dan tijekom 8 ili 12 tjedana.**

**Uzimajte Vosevi onako kako Vam je rekao liječnik.**

Tabletu(e) progutajte cijelu(e) s hranom. Nemojte žvakati, drobiti niti lomiti tabletu, jer je vrlo gorkog okusa.

### Tegobe s bubrežima

Obavijestite liječnika ako **imate tegoba s bubrežima** ili se liječite **dijalizom bubrega** jer Vosevi nije u potpunosti ispitan u bolesnika s teškim tegobama s bubrežima.

### Tegobe s jetrom

Vosevi se ne smije primjenjivati ako imate umjerene ili teške tegobe s jetrom.

**Ako uzimate antacid,** uzmite ga najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata poslije lijeka Vosevi.

**Ako povratite nakon uzimanja lijeka Vosevi,** to može utjecati na količinu lijeka Vosevi u Vašoj krvi. To može oslabiti djelovanje lijeka Vosevi.

- Ako povratite u razdoblju **kraćem od 4 sata nakon** uzimanja lijeka Vosevi, uzmite drugu dozu.
- Ako povratite nakon **više od 4 sata nakon** uzimanja lijeka Vosevi, ne trebate uzeti drugu dozu do sljedeće doze prema rasporedu.

### Ako uzmete više lijeka Vosevi nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze lijeka Vosevi, možete imati povećani rizik od nastanka mogućih nuspojava ovog lijeka (*pogledajte dio 4. Moguće nuspojave*).

Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u najbližu hitnu službu po savjet. Ponesite bočicu s tabletama sa sobom tako da možete lako opisati što ste uzeli.

## **Ako ste zaboravili uzeti lijek Vosevi**

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako propustite uzeti dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste zadnji put uzeli lijek Vosevi:

- **Ako to opazite u roku od 18 sati** od vremena kad obično uzimate lijek Vosevi, propuštenu dozu morate uzeti što prije. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako je prošlo 18 sati ili više** od vremena kad obično uzimate lijek Vosevi, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u malom vremenskom razmaku).

## **Nemojte prestati uzimati lijek Vosevi**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam je tako rekao liječnik. Vrlo je važno da dovršite cijelu kuru liječenja kako bi lijek imao najveću mogućnost izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.**

**Prestanite uzimati Vosevi i odmah potražite liječničku pomoć ako Vam se pojavi neki od sljedećih simptoma:**

- oticanje lica, usana, jezika ili grla (angioedem) (*manje česta nuspojava – može se javiti u do 1 na 100 osoba*)
- raširen, težak osip s ljuštenjem kože koji može biti popraćen vrućicom, simptomima nalik gripi, mjehurićima u ustima, na očima i/ili na spolnim organima (Stevens-Johnsonov sindrom) (*nepoznata učestalost nuspojave*)

**Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti**

### **Vrlo česte nuspojave**

*(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)*

- glavobolja
- proljev
- mučnina

### **Česte nuspojave**

*(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)*

- bol u trbuhu
- smanjeni apetit
- povraćanje
- bol u mišićima (mialgija)
- poremećen nalaz laboratorijskih pretraga funkcije jetre (ukupni bilirubin)
- osip

### **Manje česte nuspojave**

*(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)*

- grčevi mišića



## Prijavljivanje nuspojava

**Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Vosevi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što sadrži Vosevi

- **Djelatne tvari su** sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira, 100 mg velpatasvira i 100 mg voksilaprevira ili 200 mg sofosbuvira, 50 mg velpatasvira i 50 mg voksilaprevira.

- **Drugi sastojci su**

#### *Jezgra tablete:*

Koloidni bezvodni silicijev dioksid, kopovidon, umrežena karmelozanatrij (E468), laktoza hidrat, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza (E460)

#### *Film ovojnica:*

Crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), makrogol (E1521), poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171)

### Kako Vosevi izgleda i sadržaj pakiranja

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obložene tablete su tablete bež boje, u obliku kapsule, s utisnutim „GSI“ na jednoj strani i „3“ na drugoj strani. Tableta je dugačka 20 mm i široka 10 mm.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obložene tablete su tablete bež boje, ovalnog oblika, s utisnutim „GSI“ na jednoj strani i „SVV“ na drugoj strani. Tableta je dugačka 15 mm i široka 8 mm.

Tablete su pakirane u plastične bočice sa zatvaračima sigurnim za djecu. Svaka bočica sadrži sredstvo za sušenje od silika gela koje se mora držati u bočici radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silika gela nalazi se u zasebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Za filmom obložene tablete od 400 mg/100 mg/100 mg i 200 mg/50 mg/50 mg dostupna je sljedeća veličina pakiranja:

- kutije koje sadrže 1 bočicu s 28 filmom obloženih tableta

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Hrvatska**

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

**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

**România**

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

**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 113700

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o neinterventnom, nametnutom konačnom izvješću o studiji PASS za gore navedene medicinske proizvode, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Opservacijska studija i sustavna revizija/metaanaliza nisu pokazale povećani rizik od recidiva hepatocelularnog karcinoma u pacijenata liječenih antivirusnim lijekovima s direktnim djelovanjem. Obveza studije DAA-PASS smatra se ispunjenom te je odgovarajuće proizvode potrebno ukloniti s popisa lijekova pod dodatnim nadzorom.

S obzirom na podatke iz konačnog izvješća o studiji PASS, PRAC je utvrdio da su promjene informacija o proizvodu opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za rezultate studije gore navedenih medicinskih proizvoda, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika ovih lijeka(ova) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje gore navedenih medicinskih proizvoda u promet.